

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

37 (412) 2019



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике

том № 2



- Современная диагностика и терапия воспалительных заболеваний позвоночника и суставов
 - спондилоартрита
 - ревматоидного артрита
 - псориатического артрита
 - остеоартрита
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни внесуставных мягких тканей
- Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексном лечении ревматологических заболеваний

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Остерепар®

- Снижает риск переломов¹
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату²
- Хорошая переносимость при соблюдении правил приёма³



Лауреат премии 2018



**Russian
Pharma Awards**
ЗА ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ

1. Клинические рекомендации МЗ РФ Остеопороз МКБ10:M80.0/M81.0/M82.1 Год утверждения_2016.
2. Внутренний отчёт «Обзор клинических данных. Алендронат таблетки 40 мг. Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, ул. Пельплинска 19, 83-200 Староград Гданьски, Польша
3. В. В. Лялина и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики. Остеопороз и остеопатии. - 2007.-№3. - с.31-35.

Производитель - фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

Информация для медицинских и фармацевтических работников
На правах рекламы



акрихин

Люди заботятся о Людях



Ревматология в общей врачебной практике. Том 2

Медицинский алфавит №37 (412) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

www.med-alpha-bet.com

Издатель: издательство медицинской
литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 1129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 1129515, г. Москва,
ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, оф. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малак Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Пловунов Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Ревматология в общей врачебной практике»
С. В. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистичес-
кой правки текста без дополнительных согласований с авторами.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения
авторов опубликованных материалов. Редакция не несет
ответственности за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За
содержание рекламы ответственность несет рекламо-
датель. За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 21 декабря 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 7 Минеральная плотность костной ткани у женщин репродуктивного
возраста с ревматическими заболеваниями
*О. В. Добровольская, Н. В. Дёмин, А. В. Смирнов, Л. А. Шорникова,
Н. В. Торопцова*
- 12 Частота развития воспалительных заболеваний кишечника
у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные
результаты исследования)
*Г. В. Лукина, П. И. Кулакова, А. А. Новиков, Е. А. Александрова,
Н. А. Савенкова, Е. В. Волнухин, А. Н. Ковшик*
- 16 Фенотипы спондилоартрита: значение оценки в контексте
персонифицированной медицины
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко, И. В. Кострюкова
- 22 В помощь практикующему врачу: возможность мониторингирования
лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности
кости на разных аксиальных денситометрах
О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова
- 29 Артериит Такаясу, диагностика и информированность врачей
о заболевании
И. Э. Бородин, А. А. Попов, Л. А. Шардина, А. А. Козулин, Н. А. Осадчая
- 34 Клинико-функциональные и инструментальные результаты
тотального эндопротезирования тазобедренного сустава
при первичном остеоартрите
*Д. В. Волченко, А. Ю. Терсков, И. Ф. Ахтямов, Ю. Д. Удалов, О. А. Созонов,
М. Н. Величко, Е. Я. Шпиз*
- 40 Роль препарата на основе биоактивного концентрата
из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита
и дегенеративных заболеваний плечевого сустава
*Ю. В. Полякова, Ю. Р. Ахвердян, Е. В. Папичев, Л. Е. Сивордова,
Б. В. Заводовский, И. А. Зборовская*
- 44 Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы
Б. С. Белов, Г. М. Тарасова, Д. В. Буханова, Н. В. Муравьева
- 50 Причины летальности у больных пожилого и старческого возраста
с остеопоротическими переломами бедренной кости
*Ю. В. Аверкиева, Т. А. Раскина, И. И. Григорьева, М. В. Летаева,
О. С. Мальшеченко*
- 54 Динамика рентгенологических и ультрасонографических
показателей состояния тазобедренных суставов у больных
анкилозирующим спондилитом под влиянием терапии
ингибиторами фактора некроза опухоли – альфа
А. В. Петров, Я. О. Шевнина, А. С. Гаффарова, А. А. Петров

Contents

- 7 Bone mineral density in women of reproductive age with rheumatic diseases
O. V. Dobrovolskaya, N. V. Dyomin, A. V. Smirnov, I. A. Shornikova, N. V. Toroptsova
- 12 Frequency of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis
*G. V. Lukina, P. I. Kulakova, A. A. Novikov, E. A. Alexandrova, N. A. Savenkova,
E. V. Volnukhin, A. N. Kovshik*
- 16 Spondyloarthritis phenotypes: rationale of evaluation in context of personified medicine
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, I. V. Kostriukova
- 22 To help practitioner: monitoring treatment of osteoporosis in study of bone mineral
density on different axial densitometers
O. A. Nikitinskaya, N. V. Toroptsova
- 29 Assessment of outpatient primary care physicians' awareness of Takayasu arteritis
I. E. Borodina, A. A. Popov, L. A. Shardina, A. A. Kozulin, N. A. Osadchaya
- 34 Clinical, functional and instrumental results of total hip arthroplasty in primary
osteoarthritis
*D. V. Volchenko, A. Yu. Terskov, I. F. Akhtyamov, Yu. D. Udalov, O. A. Sozonov,
M. N. Velichko, E. Ya. Shpiz*
- 40 Role of drug on basis of bioactive concentrate from small marine fish in complex
therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of shoulder joint
*Yu. V. Polyakova, Yu. R. Akhverdyan, E. V. Papichev, L. E. Sivordova, B. V. Zavadovsky,
I. A. Zborovskaya*
- 44 Vaccination in rheumatology: present and prospects
B. S. Belov, G. M. Tarasova, D. V. Bukhanova, N. V. Muravyeva
- 50 Reasons for mortality in elderly and senile patients with hip osteoporotic fractures
Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, I. I. Grigorieva, M. V. Letaeva, O. S. Malyschenko
- 54 Dynamic of radiographic and ultrasonographic indices of hip joints in patients with
ankylosing spondylitis under treatment with tumor necrotic factor – alpha inhibitors
A. V. Petrov, Y. O. Shevnina, A. S. Gaffarova, A. A. Petrov

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку
и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Ревматология в общей врачебной практике»

Бабаева Аида Руфатовна (г. Волгоград),

д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

Дубиков Александр Иванович (г. Владивосток),

д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Лукина Галина Викторовна (г. Москва),

д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра

Полунина Ольга Сергеевна (г. Астрахань),

д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (г. Москва),

д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу НУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Editorial Board

Editor in chief

Babaeva A. R.

MD, DMSci, professor

Volgograd State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Southern Federal District, Volgograd

Dubikov A. I.

MD, DMSci, professor

Pacific State Medical University, chief supernumerary rheumatologist of the Primorsky Krai Health Department, Vladivostok

Lukina G. V.

MD, DMSci, professor

A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, head of Moscow City Rheumatology Centre, Moscow

Polunina O. S.

MD, DMSci, professor

Astrakhan State Medical University, Astrakhan

Toroptsova N. V.

MD, DMSci

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

О ЦИТИРОВАНИИ И ПРАВИЛАХ ОФОРМЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Кошукова Г. Н. Роль физиотерапевтических факторов в улучшении периферической гемодинамики у больных ревматоидным артритом // Медицинский алфавит. Сер. «Ревматология в общей врачебной практике» — 2019. — Т. 1. № 33 (210). — С. 10–14.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

Уважаемые коллеги!

Мы продолжаем знакомить читательскую аудиторию журнала «Медицинский алфавит» с наиболее значимыми проблемами современной ревматологии. Актуальность изучения различных клинических аспектов болезней суставов и соединительной ткани обусловлена высокой распространенностью заболеваний опорно-двигательного аппарата в популяции, прогрессирующим характером ревматических процессов, их неблагоприятными исходами. Как известно, костно-мышечная патология является одной из наиболее частых причин потери трудоспособности и существенного снижения качества жизни. Ревматические процессы негативно влияют и на продолжительность жизни пациентов. Это связано не только с болезнью-специфическим поражением жизненно важных органов и систем, но и характерной для ревматологического больного коморбидностью. Существенный вклад в развитие коморбидной патологии вносит противоревматическая терапия, прежде всего глюкокортикоиды, применение которых при иммуновоспалительных процессах вполне обоснованно. Доказано, что пациенты ревматологического профиля находятся в зоне повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, инфекционных осложнений, переломов, онкологических процессов и т.д.

Все эти практические аспекты, выходящие за рамки ревматологии, чрезвычайно важны для врача-терапевта, специалистов других смежных специальностей, поскольку манифе-

стация того или иного осложнения, сопутствующего заболеванию либо нежелательного явления лекарственной терапии приводят пациента к участковому терапевту, врачу общей практики, кардиологу, гастроэнтерологу и другим специалистам, от действий которых зависит исход конкретной клинической ситуации.

В настоящем выпуске особое внимание уделено такой важной междисциплинарной проблеме, как остеопороз. В выпуск включены статьи по изучению состояния костной ткани при ревматических заболеваниях, современным возможностям остеоденситометрии при остеопорозе, анализу причин летальности при остеопоротических переломах. Продолжает обсуждаться проблема воспалительных поражений суставов и позвоночника с позиции выделения клинических фенотипов спондилоартрита, особенностей внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита, прежде всего поражения кишечника, а также влияния биологической терапии ингибиторами ФНО-альфа на течение коксита при анкилозирующем спондилите. Современные возможности лекарственной терапии и ортопедической коррекции остеоартрита — еще один аспект, который не утратил актуальности. Приведенный анализ эффективности эндопротезирования тазобедренных суставов при остеоартрите дает основание шире применять этот метод в реальной практике. Наряду с распространенными ревматическими



заболеваниями опорно-двигательной системы следует остановиться и на более редких ревматических процессах, к которым относится артериит Такаясу, информированность о котором врачей общей практики остается недостаточной. Особое значение в ведении пациентов ревматологического профиля имеет предупреждение инфекционных заболеваний, в связи с этим большой интерес представляет вакцинация в ревматологии.

Таким образом, все статьи этого номера направлены на повышение информированности практикующих врачей, специалистов разного профиля о важных клинических аспектах ревматологии. Позвольте надеяться, что представленные авторами работы будут вам интересны и полезны.

*С уважением, д.м.н., профессор
Аида Руфатовна Бабаева*

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить Вам, что начал работу наш новый сайт — <https://www.med-alphabet.com/>.

На нем вы найдете информацию о свежих выпусках журнала «Медицинский алфавит», можете ознакомиться новостями медицины, здравоохранения, фармакологии и медицинских технологий, правилами публикации статей, а также архивами выпусков журнала.

Медицинский алфавит

Также в ближайшее время на сайте будет доступна подписка на журнал. Сейчас ее можно оформить в любом почтовом отделении России через агентство «Роспечать».

Наш индекс в каталоге — 36228.
Или через редакцию, отправив запрос на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.

**Будем рады видеть Вас среди наших авторов
и подписчиков!**

Big data и искусственный интеллект: революция в развитии персонализированной медицины

Персонализированная медицина — будущее развития системы здравоохранения в России, где важнейшую роль играет успешное внедрение высоких технологий на этапе разработки и дальнейшего изучения лекарственных препаратов.

Компания «Новартис» (Novartis) активно внедряет технологии искусственного интеллекта, компьютерное моделирование и методы визуализации данных, сотрудничая с ведущими научными организациями и крупнейшими IT-компаниями. По итогам 2018 года она стала лидером среди зарубежных компаний в России¹ по количеству проведенных клинических исследований.

24–26 октября 2019 года в Москве прошла научно-практическая конференция «Современная ревматология — эволюция взглядов *pro et contra*». Научная программа, собравшая ведущих российских и зарубежных экспертов-ревматологов, посвящена вопросам повышения качества и доступности медицинской помощи, а также инновационным методам диагностики и терапии. В первый день конференции «Новартис Фарма», один из спонсоров мероприятия, провела пресс-завтрак, на котором речь шла о роли высоких технологий в развитии персонализированного подхода в медицине.

«Эффективность и безопасность лекарственных препаратов сегодня обязательно подтверждается клиническими исследованиями. Однако на практике препараты не всегда способны обеспечить одинаково положительный результат для каждого пациента, показывая максимальную эффективность лишь на конкретной популяции. Это актуально и в области ревматологии, особенно когда речь заходит о назначении такой инновационной терапии, как, например, ГИБП, где крайне важно с самого начала выбрать оптимальный препарат для каждого конкретного пациента. Поэтому необходимость развития персонализированной медицины не вызывает сомнений, а в нашей стране работа в этом направ-

лении уже концептуально утверждена на уровне Министерства здравоохранения», — отметил главный врач Клиники ревматологии профессора А.И. Дубикова (г. Владивосток) Александр Дубиков.

Понимая, что персонализированная медицина — это будущее современного здравоохранения во всем мире, крупнейшие фармацевтические компании уделяют все большее значение внедрению новых методов анализа клинических данных как для нахождения новых мишеней, так и для улучшения оценки эффективности терапевтического воздействия. В частности, «Новартис» уже применяет в исследованиях и разработках искусственный интеллект, компьютерное моделирование (machine learning) и методы визуализации данных, сотрудничая с ведущими научными организациями и крупнейшими IT-компаниями. Например, по ряду высокотехнологичных проектов компания активно сотрудничает с институтом больших данных Оксфордского университета (University of Oxford's Big Data Institute, BDI)², а недавно объявила о долгосрочном стратегическом партнерстве с компанией Microsoft в области применения искусственного интеллекта³.

Так, «Новартис» и BDI Оксфордского университета совместно проводят исследования в ревматологии, дерматологии и других терапевтических областях, используя анонимные данные порядка 5 млн пациентов по всему миру². Анализ и машинная интерпретация столь огромных массивов данных помогают определить предикторы реакции пациентов на новые и существующие препараты, а также выявлять общие принципы в данных разных типов из множества различных источников. Это также позволило переосмыслить наше понимание особенностей заболеваний с множественными клиническими проявлениями, включая спондилоартриты, где важно установить и понять механизмы, запускающие прогрессирование болезни.

Например, методика визуализации данных используется, чтобы выйти за рамки привычной оценки состояния здоровья пациентов с помощью отдельных индексов (таких как PASI⁴, ACR⁵ и др. для пациентов с псориатическим артритом) и увидеть комплексный ответ на терапию по нескольким показателям (для тех же пациентов — оценка комплексного воздействия на состояние кожи и суставов)⁶.

Кроме того, с помощью машинного обучения удалось сгруппировать пациентов с псориатическим артритом в различные подгруппы с характерными признаками, определяющими в значительной степени ответ на те или иные схемы лечения. Метод визуализации использовался, чтобы наглядно продемонстрировать эффективность терапевтического ответа на основе комплексной компьютерной оценки результатов клинических исследований⁶.

«Новартис» — один из лидеров в отрасли по масштабам инвестиций в новые технологии. Мы уверены, что это выведет персонализированную медицину на совершенно новый уровень, в том числе в области аутоиммунных заболеваний. Анализ больших данных с помощью таких технологий, как машинное обучение и искусственный интеллект, дает возможность переосмыслить привычные подходы к тому, что такое по-настоящему целевые препараты и как определять схему лечения, оптимальную для конкретного пациента», — рассказал Шепард Мпофу, глобальный руководитель программ клинических разработок отдела «иммунология, гепатология и дерматология» компании.

Согласно ежегодному аналитическому отчету, посвященному рынку клинических исследований в России за 2018 год, компания «Новартис» заняла первое место среди международных фармацевтических компаний с 32 исследованиями¹. Начиная с 2013 года Novartis возглавляет рейтинг АОКИ⁷.

Ссылки и список литературы

1. acto-russia.org/files/bulletin_18.pdf.
2. www.novartis.co.uk/news/media-releases/novartis-and-university-oxford%27s-big-data-institute-establish-world-leading.
3. www.novartis.com/news/novartis-and-microsoft-announce-collaboration-transform-medicine-artificial-intelligence.
4. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — индекс распространенности и тяжести псориатического поражения, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориатического поражения.
5. ACR (American College of Rheumatology) — критерии Американского колледжа ревматологии.
6. M. Kormaksson et al. Machine learning tools identify patient clusters and swollen and tender joint correlation patterns in a large database from the secukinumab psoriatic arthritis clinical development program. [dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.1910](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.1910).
7. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ), acto-russia.org.



Минеральная плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста с ревматическими заболеваниями

О. В. Добровольская, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза
 Н. В. Дёмин, м.н.с. лаборатории остеопороза, врач-рентгенолог
 А. В. Смирнов, д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики, врач-рентгенолог
 Л. А. Шорникова, клинический ординатор
 Н. В. Торопцова, д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Bone mineral density in women of reproductive age with rheumatic diseases

O. V. Dobrovolskaya, N. V. Dyomin, A. V. Smirnov, L. A. Shornikova, N. V. Toroptsova
 V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена изучению минеральной плотности кости (МПК) у женщин репродуктивного возраста, страдающих ревматическими заболеваниями (РЗ). Проведено обследование 134 женщин — 94 пациенток с РЗ (ревматоидным артритом, системной склеродермией и псориатическим артритом) и 40 человек без РЗ. Сниженная МПК была обнаружена достоверно чаще в группе больных РЗ по сравнению со здоровым контролем (25 и 8% соответственно; $p = 0,0213$). У пациенток с РЗ выявлена прямая ассоциация величины МПК во всех областях измерения с ростом, весом, индексом массы тела, концентрацией витамина D в сыворотке крови, а обратная — с кумулятивной дозой глюкокортикоидов; для МПК проксимального отдела бедра дополнительно выявлена обратная связь с длительностью РЗ. Таким образом, четверть женщин с РЗ в репродуктивном возрасте нуждаются в наблюдении, а при наличии переломов — в лечении остеопороза.

Ключевые слова: сниженная минеральная плотность кости, глюкокортикоиды, витамин D, факторы риска, системная склеродермия, псориатический артрит, ревматоидный артрит, бисфосфонаты, аллендроновая кислота.

Summary

The article is devoted to the study of bone mineral density (BMD) in women of reproductive age suffering from rheumatic diseases (RD). A survey was conducted of 134 women — 94 patients with RD (rheumatoid arthritis, systemic scleroderma and psoriatic arthritis) and 40 people without RD. Reduced BMD was detected significantly more often in the group of patients with RE compared with the healthy control (25 and 8%, respectively; $p = 0.0213$). Patients with RD showed a direct association of BMD values in all measurement areas with height, weight, body mass index, serum vitamin D concentration, and the reverse — with a cumulative dose of glucocorticoids; For MPC of the proximal femur, an additional relationship was revealed with the duration of RD. Thus, a quarter of women with RD in reproductive age need to be monitored, and in the presence of fractures, treatment of osteoporosis.

Key words: reduced bone mineral density, glucocorticoids, vitamin D, risk factors, systemic scleroderma, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, bisphosphonates, alendronic acid.

Остеопороз (ОП) является частым осложнением ревматических заболеваний (РЗ). Это связано с такими факторами, как хроническое воспаление, ограничение двигательной активности пациентов вследствие поражения костно-мышечной системы, вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, приводящее к нарушенному всасыванию. Помимо патогенетических моментов, развитию ОП способствуют глюкокортикоиды (ГК), часто используемые при лечении РЗ.

Для многих РЗ характерен дебют в молодом и среднем возрасте. Так, при ревматоидном артрите (РА) пик начала приходится на 30–55 лет, при псориатическом артрите (ПсА) — 25–55 лет, при системной склеродермии (ССД) — 30–60 лет [1]. Во многих исследованиях, касавшихся изучения проблемы ОП при РЗ, преобладали пациенты старше 50 лет, и большинство женщин находились в постменопаузе, для которой характерен дефицит эстрогенов, являющийся доказанным фактором, влияющим на уменьшение минеральной плотности костной ткани (МПК).

Как известно, состояние МПК у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше оценивается в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по Т-критерию с градацией на ОП, остеопению и норму [2].

В то же время, следуя рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry — ISCD), у молодых людей оценка МПК должна проводиться по Z-критерию. При этом точкой разделения между нормальным и сниженным значениями МПК является показатель, соответствующий $-2,0$ стандартным отклонениям (СО) по сравнению с референсным значением МПК для соответствующего возраста [3]. Однако в некоторых работах, проводимых с участием женщин пременопаузального возраста, МПК оценивалась по Т-критерию [4, 5]. В целом к настоящему времени в отечественной литературе имеются лишь единичные работы по изучению состояния МПК среди женщин репродуктивного возраста, страдающих РЗ [6, 7], что определяет сохраняющуюся актуальность данной проблемы.

Цель исследования: изучить состояние МПК и факторы, на нее влияющие, у женщин с отдельными РЗ в репродуктивном возрасте.

Материал и методы

В одномоментное исследование включены 134 женщины с сохраненным менструальным циклом, в том числе 53 пациентки с ССД, 20 — с ПсА, 21 — с РА и 40 женщин без

Таблица 1
Общая характеристика женщин с РЗ и контрольной группы

Показатель	ССД, N = 53	ПсА, N = 20	РА, N = 21	Контроль, N = 40
Возраст, лет Me [Q25–Q75]	34 [30; 43]	31 [29; 42]	37 [31; 43]	37 [29; 44]
Длительность РЗ, лет Me [Q25–Q75]	6 [2,5; 8]	6,5 [3,3; 10,5]	7,5 [3; 12,5]	–
Индекс массы тела, кг/м ² Me [Q25–Q75]	22,3 [19,5; 26,9]	24,3 [19,8; 29,1]	23,7 [18,9; 26,8]	22,4 [20,7; 25,4]
Суточное потребление кальция, мг, M ± CO	648,8 ± 261,55	629,2 ± 239,24	636,1 ± 289,56	587,7 ± 216,65
Курение в настоящее время, n (%)	4 (8)	2 (10,5)	2 (10)	10 (25)
Прием ГК, n (%)	48 (85)*,**	1 (5)*	12 (60)**	–
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	4 (8)	–	1 (5)	–

Примечание: * — $p < 0,00001$; ** — $p = 0,0246$.

Таблица 2
Средние значения МПК в различных отделах скелета в когорте пациенток с РЗ и контрольной группе (г/см²)

Область измерения МПК	ССД, M ± CO	ПсА, M ± CO	РА, M ± CO	Контроль, M ± CO
L1–L4	0,951 ± 0,113*	1,028 ± 0,117	0,923 ± 0,126*	1,041 ± 0,115
ШБ	0,742 ± 0,125*	0,814 ± 0,136	0,723 ± 0,142*	0,823 ± 0,147
ПОБЦ	0,820 ± 0,124*	0,900 ± 0,147	0,830 ± 0,155*	0,921 ± 0,104

Примечание: * — $p < 0,05$.

воспалительных РЗ (контрольная группа) (табл. 1). Между группами женщин с РЗ не было различий по возрасту, длительности РЗ и антропометрическим показателям. Пациентки с ССД чаще принимали ГК, чем с ПсА и РА — 85, 5 и 60 % соответственно, $p < 0,0001$. Данная работа выполнена в рамках научной темы «Оценка течения остеопороза, частоты новых случаев переломов и объема оказания медицинской помощи у больных ревматическими заболеваниями», проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой». Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку обезличенных данных.

Обследование проводилось путем опроса с использованием унифицированной анкеты, измерения МПК и определения уровня витамина D. В анкету были включены вопросы, касающиеся возможных факторов риска ОП, падений и переломов. Определение МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр Hologic Discovery A, США) в стандартных областях по рекомендациям ВОЗ: поясничном отделе позвоночника (L1–4), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра в целом (ПОБЦ). Для анализа результатов денситометрии использовался Z-критерий — количество CO выше или ниже среднего значения для данного возраста. Заключение о снижении МПК делалось в соответствии с рекомендациями ISCD, если Z-критерий был меньше $-2,0$ CO хотя бы в одной из областей измерения. Витамин D [концентрация 25(OH)D] в сыворотке крови определялся иммунохемилюминисцентным методом (анализатор cobas E411).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows v. 10 (StatSoft, США). Проверка нормальности распределения исходных показателей была осуществлена с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для количественных показателей вычислялись среднее

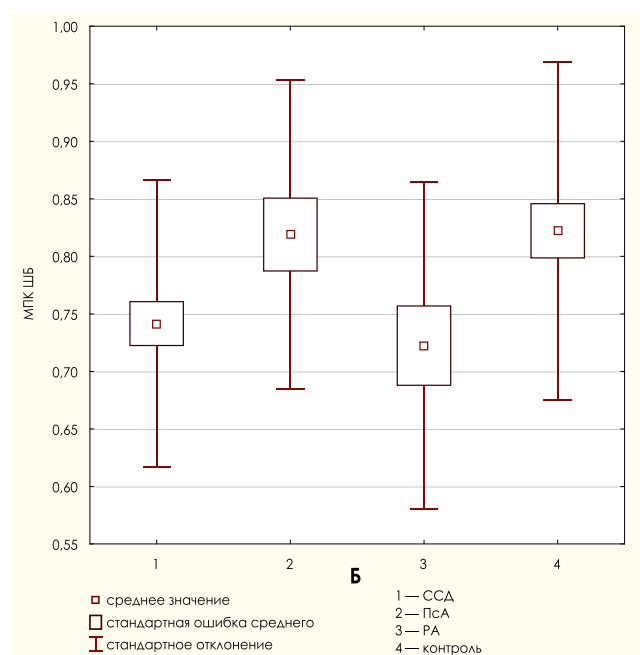
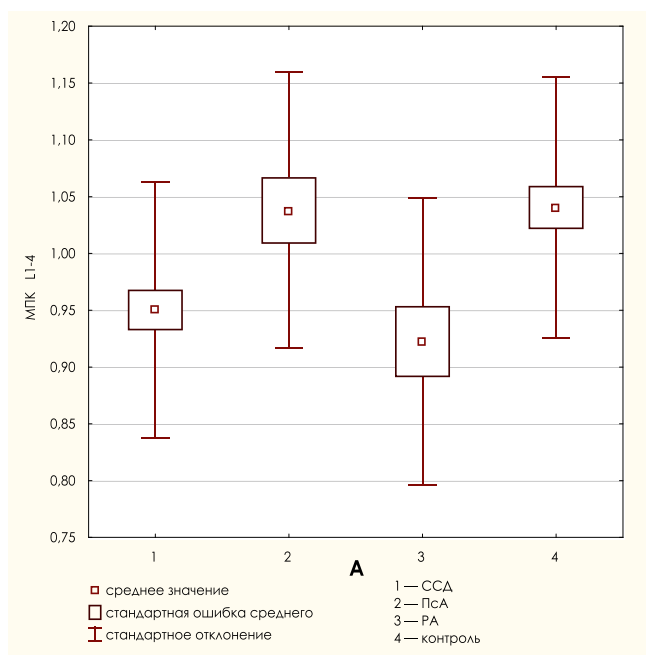
значение (M) и стандартное отклонение (CO) или медиана (Me) и межквартильный размах — 25-й и 75-й перцентили [Q25–Q75]. Для качественных показателей представлены количество наблюдений (n) и их доля (%) в соответствующей группе. Сравнение количественных признаков осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни (для двух групп) или Краскела-Уоллиса (при сравнении более двух групп) и Ньюмена-Кейлса (для уточнения значимости различий между отдельными подгруппами). Различия по частоте качественных признаков проверялись с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Для корреляционного анализа применялся метод Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Обследование показало, что в среднем МПК всех областей измерения у пациенток с ССД и РА была меньше, чем у женщин с ПсА и в контрольной группе ($p < 0,05$). В то же время у больных с ПсА величина МПК была также ниже, чем у лиц без РЗ, однако статистической значимости достигнуто не было (см. табл. 2 и рис.).

При ССД величина МПК различалась в зависимости от формы заболевания: в ШБ и ПОБЦ она была значимо ниже у пациенток с диффузной формой по сравнению с лимитированной.

Снижение МПК более чем на 2 CO по Z-критерию хотя бы в одной из областей измерения выявлено у 24 (25 %) пациенток с РЗ, что было значимо больше, чем в контрольной группе, — у 3 (8 %) женщин ($p = 0,0213$). Сниженная МПК встречалась у 48 % больных с РА и у 21 % лиц с ССД, что было достоверно чаще по сравнению с контролем ($p = 0,0003$ и $p = 0,0460$ соответственно). Частота сниженной МПК при ПсА была выше, чем в контрольной группе, но статистически значимых различий между этими группами получено не было (15 и 8 %; $p > 0,0500$).



У пациенток с ССД Z-критерий менее $-2,0$ СО достоверно чаще встречался в обеих областях проксимального отдела бедра (ШБ и ПОБЦ) по сравнению с L1–4, а при РА — в ШБ по сравнению с ПОБЦ ($p < 0,05$).

Для оценки возможных факторов риска развития ОП пациентки с РЗ были разделены по степени снижения МПК по Z-критерию на две группы: I — Z-критерий ниже $-2,0$ СО, в которую вошли 24 (25 %) женщины; II — Z-критерий выше $-2,0$ СО — 70 (75 %) человек. Оказалось, что у пациенток I группы масса тела, ИМТ и концентрация витамина D в сыворотке крови были значимо меньше, а длительность РЗ и кумулятивная доза пероральных ГК — значимо больше (табл. 3). Не было выявлено ассоциаций между Z-критерием и возрастом, приемом ГК на момент исследования, суточному потреблению кальция с продуктами питания.

При анализе по отдельным нозологиям оказалось, что при ССД имелись ассоциации низкой МПК со всеми перечисленными факторами, а при РА — только с массой тела, ИМТ и продолжительностью заболевания. Небольшая выборка пациенток с ПсА не позволила установить каких-либо взаимосвязей с анализируемыми факторами риска.

Мы провели корреляционный анализ величины МПК в различных областях измерения с традиционными факторами риска ОП и с факторами, обусловленными собственно РЗ. Во всех областях измерения выявлена прямая корреляционная связь с ростом, весом, ИМТ и концентрацией витамина D в сыворотке крови, а также обратная связь с кумулятивной дозой ГК. Кроме того, МПК в ШБ и ПОБЦ негативно коррелировала с длительностью заболевания (табл. 4).

Наиболее сильные связи МПК L1–4 обнаружены с кумулятивной дозой ГК и концентрацией витамина D, где коэффициенты корреляции R составили $-0,431$ и $0,435$ соответственно, а в ШБ и ПОБЦ — с массой тела ($R = 0,474$ и $R = 0,516$ соответственно). Не выявлено корреляционных связей между величиной МПК, возрастом и суточным потреблением кальция с пищей.

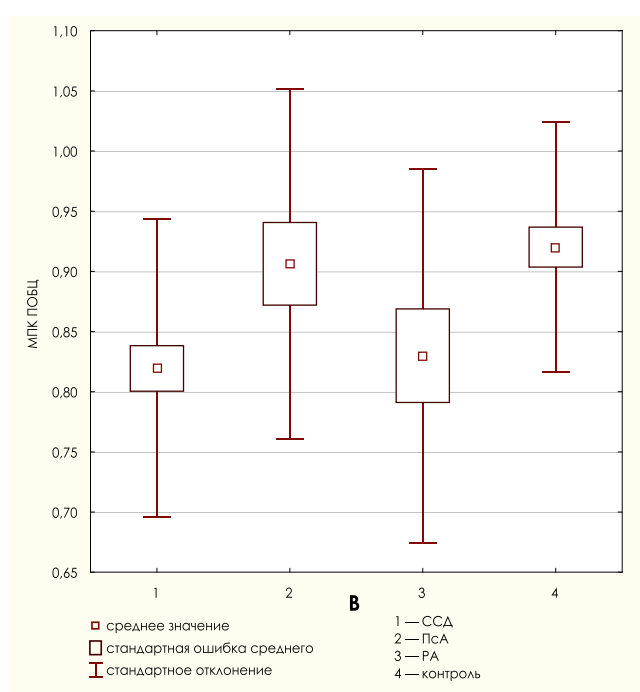


Рисунок. Сравнение МПК в L1–4 (А), ШБ (Б) и ПОБЦ (В) у женщин с РЗ и в контрольной группе.

У пациенток с ССД обнаружена обратная зависимость между МПК в обеих областях проксимального отдела бедра и СРБ, а у женщин с РА — между МПК L1–4 и ШБ с СОЭ ($p < 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании сниженная МПК у женщин с РЗ выявлена значимо чаще, чем в контрольной группе, 25 и 8 % соответственно, при этом обнаружены различия в ее частоте в зависимости от нозологии: 48 % при РА, 21 % при ССД и 15 % при Пс А. Полученные нами данные несколько выше, чем в других работах. Так, в исследовании Oelzner et

Таблица 3
Анализ факторов риска ОП у женщин с РЗ

Показатель	Z-критерий ниже -2,0 (N = 24)	Z-критерий выше -2,0 СО (N = 70)	p
Возраст, лет; Ме [Q25–Q75]	42 [31; 49]	34 [30; 44]	> 0,05000
Длительность РЗ, лет; Ме [Q25–Q75]	9 [6; 12]	4 [2,5; 8]	0,00095
Рост, см; М ± СО	164 ± 7	166 ± 6	> 0,05000
Вес, кг Ме [Q25–Q75]	57 [50; 61]	65 [57; 72]	0,00008
ИМТ, кг/м ² ; Ме [Q25–Q75]	20,7 [18,0; 23,2]	23,9 [20,3; 27,0]	0,00056
Суточное потребление кальция, мг; М ± СО	706,1 ± 273,4	589,3 ± 234,8	> 0,05000
Концентрация витамина D в сыворотке крови, нг/мл; М ± СО	16,24 ± 6,50	21,93 ± 10,94	0,01830
Прием ГК на момент обследования, n (%)	18 (75)	47 (67)	> 0,05000
Кумулятивная доза ГК на момент обследования, г; Ме [Q25–Q75]	14,6 [9,1; 27,4]	4,4 [2,4; 8,2]	0,00262

Таблица 4
Результаты корреляционного анализа МПК у женщин с РЗ

	МПК L1–4	МПК ШБ	МПК ПОБЦ
Рост	R = 0,21100 p = 0,02558	R = 0,21400 p = 0,02370	R = 0,19700 p = 0,03775
Масса тела	R = 0,36100 p = 0,00009	R = 0,47400 p < 0,00001	R = 0,51600 p < 0,00001
ИМТ	R = 0,26700 p = 0,00440	R = 0,38600 p = 0,00003	R = 0,42000 p < 0,00001
Длительность заболевания	R > 0,05000	R = -0,37900 p = 0,00155	R = -0,37500 p = 0,00191
Кумулятивная доза ГК	R = -0,43100 p = 0,00621	R = -0,33100 p = 0,03974	R = -0,37200 p = 0,02136
Витамин D	R = 0,43500 p = 0,00112	R = 0,38800 p = 0,00411	R = 0,39700 p = 0,00321

al., ОП в любой из областей измерения был диагностирован у 18 % женщин с сохраненным менструальным циклом (средний возраст 40 ± 10 лет) [8]. В другом исследовании частота ОП в любой области измерения у женщин пременопаузального возраста с РА также была меньше полученных нами данных и составила 8 %, что, однако, было значимо больше по сравнению со здоровыми лицами [9]. Sharma *et al.* изучали состояние МПК у 96 женщин репродуктивного возраста с РА. В L1–4 она составила 7,3 %, а в проксимальном отделе бедра — 6,3 % [10]. В сравнительном анализе состояния МПК у женщин с ССД и РА Kilic *et al.* частота ОП составила 5 и 11 % соответственно [11]. Это может быть связано как с различиями в возрасте обследованных лиц, так и использованных критериев для диагностики ОП у молодых женщин.

Из 11 работ последнего десятилетия, в которых оценивалась частота ОП у лиц с ПсА, только в одной была выделена группа пациенток пременопаузального возраста, у которых сниженная МПК выявлена в 5 % случаев [12]. Такая же частота снижения МПК у пациентов с ПсА зафиксирована в исследовании Vorman *et al.*, но авторы анализировали данные без разделения пациентов по полу [13]. В одной из пионерских работ, посвященных изучению состояния МПК при ПсА, также, как и в нашем исследовании, не обнаружено различий по величине МПК между пременопаузальными женщинами с ПсА и здоровым контролем [14].

У пациенток с ССД в нашей когорте была отмечена более низкая МПК по сравнению с контрольной группой, что соотносится с данными других исследователей, которые выявляли

снижение МПК как у пациенток в постменопаузальном периоде, так и у женщин репродуктивного возраста по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста [15, 16].

ГК являются одним из наиболее частых факторов, для которых выявляется связь со сниженной МПК и низкоэнергетическими переломами. Было показано, что при длительном приеме даже невысоких доз ГК повышается риск переломов у пациентов с РЗ всех возрастных групп, в том числе у лиц до 50 лет [17].

В российском многоцентровом исследовании ГЛЮ-КОСТ среди всех пациентов, принимавших пероральные ГК более 3 месяцев по поводу различных хронических воспалительных заболеваний, 24 % составили женщины репродуктивного возраста. Можно предположить, что большинство из них страдали РЗ, так как из числа всех пациентов, длительно принимавших ГК, 2/3 (67 %) составляли лица с РЗ [18]. Однако данные по взаимосвязи ГК и сниженной МПК у молодых лиц неоднозначны. Так, в нашей работе установлена ассоциация только между кумулятивной дозой пероральных ГК и низким Z-критерием, выявлена корреляция между величиной МПК во всех отделах и также кумулятивной дозой, наиболее сильная в L1–4 ($R = -0,431$; $p = 0,00621$). В ранее проведенном исследовании в ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой» были установлены корреляционные связи между сниженной МПК и не только кумулятивной дозой, но и приемом ГК на момент исследования и средне-суточной дозой [6]. В то же время в некоторых работах у женщин репродуктивного возраста с РА и ССД не установлено связи между развитием ОП и кумулятивной дозой ГК [8, 19]. В работе Sampaio-Barros *et al.*, выполненной с использованием мультифакториального регрессионного анализа, не выявлено связи между длительным приемом ГК и снижением МПК женщин с ССД в пременопаузе. Основным фактором, оказывающим влияние на МПК, в этом исследовании оказался ИМТ [16]. Мы также установили прямые корреляционные связи между величиной МПК и ИМТ, но более прочной корреляция была с массой тела, особенно в ШБ и ПОБЦ, где коэффициент корреляции R составил 0,474 и 0,516 соответственно ($p < 0,00001$).

В нашем исследовании выявлено, что 5,3 % обследованных женщин с РЗ имели низкоэнергетические переломы в анамнезе, что является показанием для назначения противоостеопоротического лечения, если они получают

терапию ГК. Кроме того, пациентки с МПК ниже $-2,0$ СО по Z-критерию, получающие терапию ГК и имеющие другие факторы риска, являются также кандидатами на вторичную профилактику ОП [20]. В настоящее время во всем мире препаратами первого выбора являются бисфосфонаты (БФ), в первую очередь пероральные БФ. Лечение пероральными БФ предпочтительнее терапии внутривенными БФ, терипаратидом, деносумабом или ралоксифеном. Эти препараты предпочтительнее с учетом безопасности, стоимости и отсутствия доказательств по преимуществу других препаратов для профилактики остеопоротических переломов [21].

На регулярность приема в течение года пероральных БФ влияют не только такие факторы, как неудобство приема или плохая переносимость, но и их стоимость. Так, было установлено, что даже среди больных с перенесенным переломом вследствие минимальной травмы 26% лиц отказались от лечения ОП из-за стоимости рекомендованной терапии. Поэтому в широкой клинической практике определенным выходом из сложившейся ситуации может быть замена оригинальных препаратов на воспроизведенные (дженерические), но при условии, что они должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, чтобы обеспечивать высокий уровень и качество помощи пациентам с ОП. Среди назначений пероральных БФ лидирует алендронат, а проведенные нами ранее опросы показали, что в реальной клинической практике для лечения ОП нашли широкое применение его дженерики: врачи рекомендовали их чаще, чем другие антирезорбтивные средства, а среди больных 62% лиц предпочитали их в качестве основной терапии [22].

Одним из дженериков алендроната является Остерепар® («Польфарма», Польша), биоэквивалентность которого оригинальному препарату была показана в ходе рандомизированного двойного перекрестного исследования у 80 здоровых добровольцев. Препарат зарегистрирован и широко применяется в России, лечение им является одним из наименее затратных. В 2014 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования, в котором представлены данные по приверженности лечению Остерепаром® в зависимости от знания пациентом 10-летней вероятности остеопоротического перелома, а также по переносимости препарата. В группе женщин, в которой проводился подсчет риска перелома по алгоритму FRAX®, было больше лиц, соблюдавших рекомендации врача и правильно принимавших Остерепар®, чем в группе без определения риска по FRAX® во время консультации. Нежелательные реакции (НР) на фоне лечения Остерепаром® (70 мг раз в неделю) возникли у 6,4% больных, при этом отмена препарата была у 2,9% пациентов, в то время как НР, связанные с поражением верхних отделов ЖКТ, были причиной прекращения лечения лишь у 1,8% женщин [23]. Таким образом, учитывая профиль безопасности данного препарата и небольшую его стоимость, Остерепар® может составить конкуренцию другим БФ при необходимости длительности лечения ОП 5 лет и более.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало, что врачи, курирующие женщин с РЗ, должны активно выявлять пациенток репродуктивного возраста со сниженной МПК с целью дальнейшего наблюдения, а при наличии дополнительных факторов риска рассматривать вопрос о необходимости назначения противоостеопоротической терапии.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. А. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с.
2. Руководство по остеопорозу (под ред. Л. И. Беневоленской). М.: Бинном, Лаборатория знаний, 2003, 523 с.
3. 2015 ISCD Official Positions — Adult. ISCD: The International Society for Clinical Densitometry. www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult.
4. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Rheumatismo*. 2016; 68 (2): 65–71. DOI: 10.4081/rheumatismo.2016.878.
5. Brance ML, Brun LR, Lioi S, et al. Vitamin D levels and bone mass in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015; 35 (3): 499–505. DOI: 10.1007/s00296-014-3071-6.
6. Таскина Е. А. Факторы риска развития остеопороза при ревматоидном артрите. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 2014, 26 с.
7. Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Дёмина АВ и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом. *Современная ревматология*. 2015; (1): 31–34.
8. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2008; 28 (11): 1143–1150.
9. Lee SG, Park YE, Park SH, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15 (3): 289–96. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x.
10. Sharma M, Dhakad U, Wakhlu A, et al. Lean Mass and Disease Activity are the Best Predictors of Bone Mineral Loss in the Premenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018; 22 (2): 236–243. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_665_17.
11. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2013; 19 (4): 405–411. DOI: 10.1111/1756-185X.12242.
12. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, et al. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. *Rheumatol Clin*. 2014; 10 (2): 89–93.
13. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27 (4): 443–447. DOI: 10.1007/s10067-007-0725-8.
14. Nolla JM, Flier J, Rozadilla A, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rheum Engl Ed*. 1999; 66: 457–461.
15. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63 (3): 326–7.
16. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (2): 180–4.
17. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients With Selected Conditions. *J Bone Miner Res*. 2018; 33 (10): 1881–1888. DOI: 10.1002/jbmr.3523. Epub 2018 Aug 22.
18. Баранова ИА, Ершова ОБ, Анаев ЭХ с соавт. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса больных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования Российской ассоциации по остеопорозу и ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатии, 2014; (3): 9–14.
19. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. 2008; 35: 1073–8.
20. Баранова И. А., Торопцова Н. В., Лесняк О. М. «Остеопороз и остеопатии». 2014. т. 17. № 3. с. 34–37.
21. Торопцова Н. В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 2. С. 144–151.
22. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Применение дженериков алендроната в реальной клинической практике. *Фарматера*. 2017. № 3–17. С. 28–34.
23. Лесняк О. М., Хосева Е. Н., Меншикова Л. В. Оценка влияния информированности пациенток с постменопаузальным остеопорозом о величине 10-летнего абсолютного риска переломов по FRAX на решение начать лечение и приверженность к терапии (промежуточные результаты исследования «КРИСТАЛЛ»). Остеопороз и остеопатии. 2014. т. 17. № 2. с. 7–10.

Для цитирования. Добровольская О. В., Дёмин Н. В., Смирнов А. В., Шорникова Л. А., Торопцова Н. В. Минеральная плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста с ревматическими заболеваниями // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 7–11.

Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования)

Г. В. Лукина, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра¹, в.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии²

П. И. Кулакова, врач-ревматолог отделения ревматологии¹

А. А. Новиков, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹

Е. А. Александрова, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹

Н. А. Савенкова, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии¹

Е. В. Волнухин, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии¹

А. Н. Ковшик, врач-ревматолог отделения ревматологии¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Frequency of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis

G. V. Lukina, P. I. Kulakova, A. A. Novikov, N. A. Savenkova, E. A. Alexandrova, E. V. Volnukhin, A. N. Kovshik

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Moscow, Russia

Резюме

Анкилозирующий спондилит (АС) тесно связан с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Приблизительно у 5–10 % пациентов с серонегативными спондилоартритами в конечном итоге развивается ВЗК, причем болезнь Крона более распространена, чем язвенный колит. Для диагностики воспалительного заболевания кишечника, как правило, используется колоноскопия, однако эта процедура является трудоемкой и инвазивной. При воспалении в кишечнике повышается уровень фекального кальпротектина и его измерение может стать удобным способом диагностики. Цель исследования: оценить частоту встречаемости воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике. Материал и методы. В ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» в 2018–2019 годах было обследовано 40 пациентов с АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года. Среди них 26 (65 %) мужчин, 14 (35 %) женщин, средний возраст пациентов — 41,2 ± 10,5 года, средняя продолжительность заболевания 13,0 ± 8,8 года. Всем больным проводились исследования: клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и количественный анализ уровня ФК с использованием метода латеральной иммунохроматографии с помощью экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue. Диапазон измерения: 100–1800 мкг/г кала. Результаты: у 31 пациента отмечалась высокая активность основного заболевания, среднее значение BASDAI составило 5,2 ± 1,7, ASDAS СРБ — 3,8 ± 1,1. У 35 пациентов (87,5 %) уровень ФК составлял более 100 мкг/г (12 пациентов [30,0 %] — более 1800 мкг/г, 23 пациента (57,5 %) — от 101 до 1799 мкг/г), 5 пациентов (12,5 %) имели уровень ФК менее 100 мкг/г. В большинстве случаев у 35 пациентов с высокими значениями ФК (более 100 мкг/г) отмечался высокий уровень СРБ (среднее значение 28,4 мг/л) и СОЭ (среднее значение 36,3 мм/ч). ВЗК были диагностированы у 9 пациентов (22,5 %), из которых у 5 пациентов (12,5 %) — болезнь Крона и у 4 пациентов (10,0 %) — язвенный колит, в остальных случаях (77,5 %) патологии кишечника не выявлено. Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте развития ВЗК у пациентов с АС. Показано, что у пациентов с уровнем ФК более 100 мкг/г отмечалась высокая активность основного заболевания (АС). В большинстве случаев воспалительные заболевания кишечника были диагностированы у пациентов АС с уровнем ФК более 1800 мкг/г.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кальпротектин.

Summary

Background. Ankylosing spondylitis (AS) is closely associated with inflammatory bowel disease (IBD). 5–10 % of patients with SpA eventually develop inflammatory bowel disease, with Crohn's disease being more common than ulcerative colitis. Colonoscopy is usually used to diagnose inflammatory bowel disease, but this procedure is invasive. FC is clinically used to detect IBD and correlates well with clinical, endoscopic, and histological indicators of disease activity in IBD. The aim. To evaluate the incidence of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis. Materials and methods. In the analysis were included 40 patients with ankylosing spondylitis, among them 26 (65.0 %) men, and 14 (35.0 %) women, the average age of patients was 41.2 ± 10.5, the duration of the disease was on average 13.0 ± 8.8 years. All patients were examined with ESR, CRP, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy and quantitative analysis of the fecal calprotectin levels using the method of lateral immunochromatography with the BUHLMANN Quantum Blue rapid test. Standart range: 100–1,800 µg/g. Results. All patients had a high disease activity, the average BASDAI was 5.2 ± 1.7, the average ASDAS CRP 3.8 ± 1.1. 35 (87.5 %) patients had calprotectin level more than 100 µg/g, the remaining 5 (12.5 %) patients less than 100 µg/g. 12 (30.0 %) patients had the calprotectin level more than 1,800 µg/g, 23 (57.5 %) from 101 to 1800 µg/g. All patients with FC levels more than 100 µg/g showed an increase CRP level (mean 28.4 mg/l) and ESR (mean 36.3 mm/h). IBD were diagnosed in 9 (22.5 %) cases: 5 (12.5 %) patients with Crohn's disease and 4 (10 %) patients with ulcerative colitis, in the remaining (77.5 %) cases there was no intestinal pathology. Conclusion. The results showed high frequency of IBD in patients with AS. Patients with high fecal calprotectin levels (more than 100 µg/g) had high disease activity (AS). In most cases, inflammatory bowel disease were diagnosed in patients AS with fecal calprotectin levels more than 100 µg/g.

Key words: ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) тесно связан с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). От 6 до 46 % пациентов с ВЗК страдают от различных поражений опорно-двигательного аппарата [1]. Поражение опорно-двигательного аппарата при ВЗК является внекишечным проявлением заболеванием и относится к группе серонегативных спондилоартритов (СпА). Одним из частых внекишечных проявлений ВЗК является мышечно-скелетная боль (9–53 %). Периферическое и аксиальное суставное поражение может предшествовать, быть сопутствующим или развиваться после диагностики ВЗК и чаще возникает при длительности заболевания более 10 лет. Встречающийся у 5–20 % больных ВЗК периферический артрит, классически включает крупные суставы и является асимметричным. Спондилит может возникнуть у 1–26 % пациентов с ВЗК. Бессимптомный и симптоматический сакроилиит выявляется у 12–20 % больных с ВЗК. Мужчины страдают чаще, чем женщины. АС развивается у 2–16 % пациентов, в основном с БК. Наличие антигена HLA-B27 у пациентов с ВЗК чаще всего связано с развитием АС. Ассоциация с HLA-B27 колеблется от 3,9 до 18,9 % [2–4].

В настоящее время недостаточно знаний о том, что предрасполагает к развитию ВЗК в АС и СпА [4]. Одно из крупных наблюдательных 5-летних исследований в Швеции показало наличие эндоскопического и гистологического воспаления кишечника у 40–60 % пациентов с АС и у 46 % пациентов с ранним спондилоартритом. Воспаление было разделено гистологически на острую и хроническую формы, последняя напоминала БК, и отмечался повышенный риск для последующего развития ВЗК. Примерно у каждого второго пациента с аксиальным спондилоартритом обнаруживается субклиническое (гистологически подтвержденное) воспаление кишечника, а у 5–10 % субклиническое воспаление превращается в болезнь Крона или язвенный колит [5].

Для диагностики воспалительного заболевания кишечника, как правило, используется колоноскопия, однако эта процедура является трудоемкой

и инвазивной. Известно, что при воспалении в кишечнике повышается уровень фекального кальпротектина (ФК) и его измерение может стать удобным способом диагностики. Кальпротектин — это кальций-цинк-связанный белок активной фазы, продуцируемый нейтрофилами и высвобождающийся при воспалении. Несмотря на то что уровень сывороточного кальпротектина подвергается действию протеолитических ферментов, также отмечается его повышение при наличии воспаления в кишечнике и ассоциируется с более высокой активностью болезни [9, 17]. Установлена значимая роль определения кальпротектина как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в том числе ВЗК) и показателя интенсивности воспаления в кишечнике [6]. Определение количества кальпротектина в кале является неинвазивным методом исследования, которое может помочь диагностировать у пациента наличие ВЗК. Концентрация ФК напрямую зависит от нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника и имеет прямую связь с активностью воспалительного процесса. ФК клинически используется для выявления ВЗК и хорошо коррелирует с клиническими, эндоскопическими и гистологическими показателями активности болезни в ВЗК [7–9, 10–13]. На сегодняшний день наиболее информативным методом исследования уровня ФК является иммунохроматография латерального типа, позволяющая количественно определять кальпротектин в образцах человеческого кала (в частности, экспресс-анализатор BUHLMANN Quantum Blue®). Данный метод обладает отличной корреляцией с методом иммуноферментного анализа ($r^2 = 0,92$) и чувствительностью 99,9 %, специфичностью 97,0 % [14]. Существует три диапазона определения концентрации данного биомаркера: 30–300 мкг/г кала и 30–1000 мкг/г кала (для скрининга), 100–1800 мкг/г кала (для мониторинга, более высокий диапазон и чувствительность). В 95 % случаев уровень ФК коррелирует с активностью ВЗК [14, 15]. Также значимое повышение уровня кальпротектина отмечается при других заболеваниях кишечника (микроскопический колит, дивертикулит, рак), кишечных инфекциях (сальмонел-

лез, иерсиниоз, шигеллез, клостридиальная инфекция), есть данные о том, что незначительное увеличение отмечается при приеме ингибиторов протонной помпы. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов ассоциируется с более высокими уровнями ФК, тогда как использование препаратов ингибиторов фактора некроза-альфа ассоциируется с более низкими уровнями ФК [16–19].

Для лечения АС при неэффективности стандартной терапии используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), но не все ГИБП, которые используются для лечения АС, одинаково эффективны при лечении ВЗК. Так, например, некоторые ГИБП, назначаемые для лечения спондилоартрита, неэффективны в отношении кишечных проявлений (этанерцепт, ингибитор интерлейкина-17) [20].

Учитывая в настоящее время недостаточность данных по исследованиям в России, мы решили оценить частоту встречаемости ВЗК у пациентов, страдающих АС. Полученные данные позволят улучшить диагностику воспаления кишечника у пациентов АС, что, в свою очередь, позволит уменьшить количество побочных эффектов во время терапии и улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы

В ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логанова» было обследовано 40 пациентов с АС, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении с 2018 по 2019 год. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и достоверный диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [21]. Критериями исключения были возраст менее 18 лет, наличие другого ревматологического заболевания. В исследуемой группе было 26 (65 %) мужчин, 14 (35 %) женщин, средний возраст пациентов на момент наблюдения составил $41,2 \pm 10,5$ года, средняя продолжительность заболевания — $13,0 \pm 8,8$ года. Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

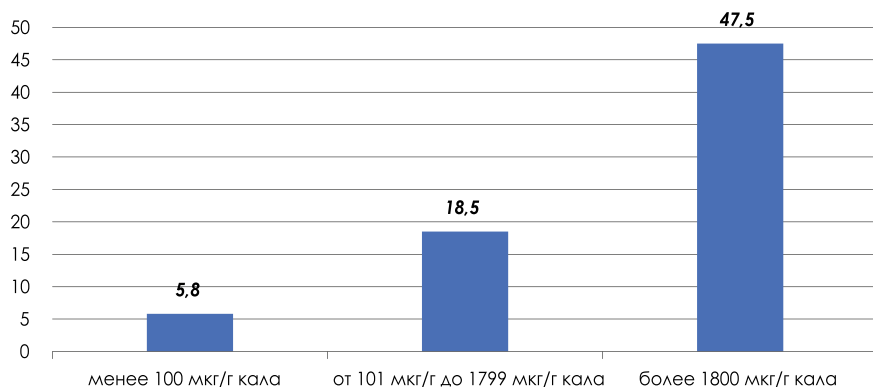


Рисунок 1. Оценка зависимости уровня ФК от значений СРБ (мг/л, n = 40).

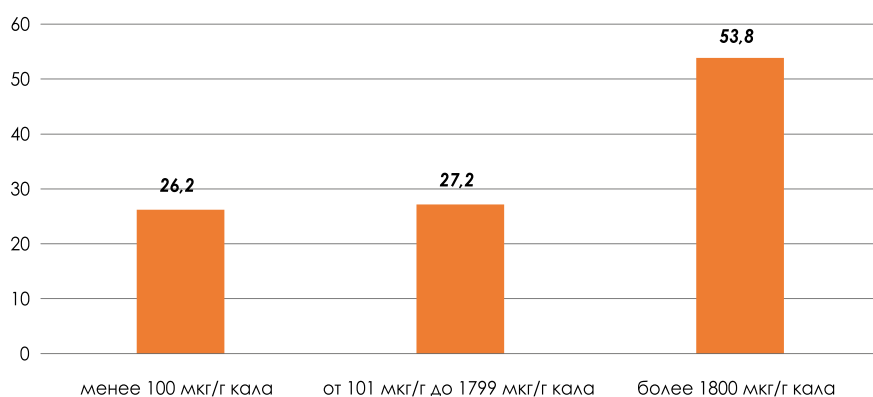


Рисунок 2. Оценка зависимости уровня ФК от значений СОЭ (мм/час, n = 40).

Примечание: СРБ диапазон нормы — 0–5 мг/л; СОЭ диапазон нормы — 0–30 мм/ч.

Таблица
Общая характеристика пациентов (n = 40)

Пол	
Мужской	26 (65%)
Женский	14 (35%)
Возраст, лет	41,2 ± 10,5
Длительность болезни, лет	13 ± 8,8
BASDAI	5,2 ± 1,7
ASDAS CRP	3,8 ± 1,1
ASDAS ESR	3,7 ± 1,1
HLA-B27+, %	82,5

Всем пациентам выполнялось обследование, включающее оценку воспалительной активности и функциональной способности с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический и биохимический анализы крови (оценка СОЭ, СРБ), также анализ на HLAB27-антиген. Инструментальное обследование, помимо стандартной рентгенографии, включало обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии. Всем больным проводился количественный анализ определения уровня ФК с использованием метода латеральной иммуно-

хроматографии с помощью экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue. Данный метод прокалиброван по методике BUHLMANN Calprotectin ELISA, с помощью которой были получены следующие данные: значения ФК ниже 50 мкг/г не являются показательными для активного воспаления в желудочно-кишечном тракте, значения ФК 50–200 мкг/г могут наблюдаться при легком органическом заболевании (НПВП-ассоциированный колит, дивертикулит и ВЗК в фазе ремиссии), значения выше 200 мкг/г являются весьма показательными для активного воспаления в кишечнике [22, 23]. Так как практически все пациенты с АС получают НПВП и, по данным литературы, отмечается повышение уровня ФК при их приеме, был выбран экспресс-анализатор BUHLMANN Quantum Blue Calprotectin High Range assay с высокой чувствительностью 100 мкг/г кала и с диапазоном 100–1800 мкг/г кала [18]. Задачами исследования были: оценить частоту встречаемости ВЗК у пациентов с АС, выделить зависимость уровня кальпротектина от активности АС и оценить возможность использо-

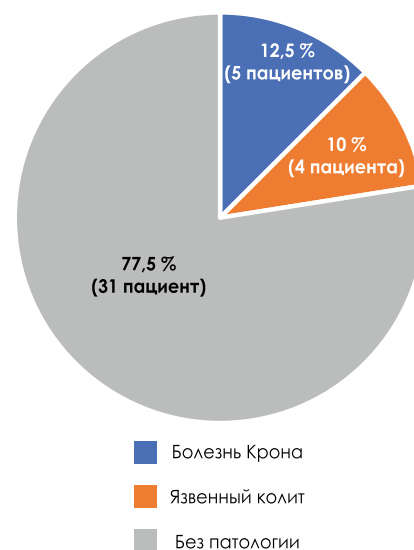


Рисунок 3. Частота развития ВЗК у пациентов с АС.

вания кальпротектина в качестве биомаркера, характеризующего наличие у пациентов с АС воспалительного заболевания кишечника.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM, США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение).

Результаты

По результатам исследования, у 31 пациента отмечалась высокая активность АС, среднее значение BASDAI составило $5,2 \pm 1,7$; ASDAS СРБ — $3,8 \pm 1,1$. У 35 (87,5%) пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г кала. Диапазон значений уровня ФК составлял менее 100 мкг/г кала у 5 (12,5%) пациентов, от 101 до 1799 мкг/г кала — у 23 (57,5%) пациентов и более 1800 мкг/г кала — у 12 (30,0%) пациентов. В большинстве случаев у пациентов с высокими значениями ФК (более 100 мкг/г) отмечался высокий уровень СРБ (среднее значение 28,4 мг/л) и СОЭ (среднее значение 36,3 мм/ч) (рис. 1, 2).

По данным исследования, ВЗК были диагностированы у 9 (22,5%) пациентов, из которых у 5 (12,5%) — болезнь Крона и у 4 (10,0%) — язвенный колит, в остальных случаях (77,5%) патологии кишечника не выявлено (рис. 3).

Большая часть пациентов, у которых были диагностированы ВЗК, имели значения уровня ФК более 100 мкг/г кала (7 пациентов, из которых у 3 диапазон значений уровня ФК составлял 101–1 799 мкг/г кала, у остальных 4 — более 1 800 мкг/г кала). У 2 пациентов с БК отмечались нормальные значения ФК (менее 100 мкг/г кала), обусловленные отсутствием активности ВЗК, по данным колоноскопии на момент проведения обследования. У всех пациентов с ВЗК был позитивный HLAB27-антиген.

Обсуждение

Полученные данные анализа нашей группы пациентов с АС продемонстрировали более высокую частоту встречаемости ВЗК (22,5%) у пациентов с АС в сравнении с исследованием А. А. Годзенко и др. (n = 452), по данным которого, ВЗК диагностировано у 3,5% пациентов, и, по данным А. В. Кузина, встречаемость ВЗК у пациентов с АС равна 9,9% [24, 25]. Более высокая частота встречаемости ВЗК у нашей группы пациентов связана с тем, что, вне зависимости от наличия жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, всем пациентам проводилась колоноскопия, что позволило у части пациентов диагностировать ВЗК впервые, у предыдущих авторов оценка проводилась лишь на основании данных анамнеза пациентов. Также полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с повышенным уровнем ФК (более 100 мкг/г) отмечалась высокая активность основного заболевания (АС), что совпадает с данными литературы [4, 5]. В большинстве случаев ВЗК были диагностированы у пациентов с уровнем ФК более 100 мкг/г кала (у большинства уровень ФК составил более 1 800 мкг/г кала). У тех пациентов с ВЗК, у которых значение ФК было в пределах нормальных значений (ниже 100 мкг/г кала), по данным проведенной колоноскопии отмечалось отсутствие активности со стороны ВЗК. Как и представлено ранее в литературе, по данным нашего исследования отмечается связь наличия антигена HLA-B27 с развитием ВЗК.

Учитывая вышеприведенные данные, в настоящее время нельзя однозначно сказать, что использование исследования на уровень ФК позволяет диагностировать ВЗК у пациентов с АС, в связи с чем рекомендуются дальнейшие клинические исследования.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте развития ВЗК у пациентов с АС. Показано, что у пациентов с уровнем ФК более 100 мкг/г отмечалась высокая активность основного заболевания (АС). В большинстве случаев воспалительные заболевания кишечника были диагностированы у пациентов АС с уровнем ФК более 1 800 мкг/г.

Список литературы

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96:1116–1122. DOI: 10.1007/s11894-001-0068-6.
- Jonathan S, and Robert B. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2011; 7: 235–41.
- Paraskevi V. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Annals Gastroenterology*. 2011; 24 (3): 173–180.
- Martin R, Dominique B. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2006; 20 (3): 451–71. DOI: 10.1016/j.berh.2006.03.010.
- Eva K, Hans S, Arne S, Anna D, Hans C, Lena O, Helena F. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 2017; 19 (1): 21. DOI: 10.1186/s13075-017-1223-2.
- Лазебник ЛБ, Гусейн-Заде МГ, Ефремов ЛМ., Сапыхбаева ВЭ, Князев ОВ. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтическая гастроэнтерология*, 2013; 8: 11–16.
- Cypers H, Varkas G, Beeckman S, Debuschere K, Vogt T, Roth J, Drennan MD, Lavric M, Foell D, Cuvelier CA, Vos M, Delanghe J, Van den Bosch F, Elewaut D. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75: 1357–1362. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208025.
- Ayling RM., Kok K. Fecal Calprotectin. *Advanced in Clinical Chemistry*. 2018; 87: 161–190. DOI: 10.1016/bbs.acc.2018.07.005.
- Arzu D, Senol K, Nazime S, Seniha A, Tennur A, Mehmet O. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016; 16 (1): 71–4. DOI: 10.17305/bjbm.2016.752.
- Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. *ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Россия. Журнал научно-практической ревматологии*. 2015; 53 (2): 190–99.

- Taina S, Kaija-Leena K. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 5 (1): 74–80. DOI: 10.3109/00365521.2014.987809.
- Hana M, Valerie C, Herve P and Katell P. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017; 55 (4): 474–483. DOI: 10.1515/cclm-2016-0522.
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2012; 18: 2218–24.
- Patrick F, Els V, Vaclav F. Fecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: 3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369.
- Michael M, Emanuel B, Claude R, Nuschin T, Christian N, Livio R, Christoph B, Frank S. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology*. 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-5.
- Jinxian H, Zhihua Y, Guoxiang S, Shengjin C, Jinzhao J and L. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Shenzhen. 2016. DOI: 10.1155/2017/7574147.
- Hanania A; Jiang, Jang Z-D; Smiley C; Lasco T; Garey K, Dupont H. Calprotectin in the Diagnosis of Infection. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2016; 24 (1): 31–34. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000312.
- Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol M, Roseth A, Bjarnason I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999; 45 (3): 362–366. DOI: 10.1136/gut.45.3.362.
- Poullis A, Foster R, Mendall M. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003; 15: 573–574. DOI: 10.1097/01.meg.0000059108.41030.23.
- Hueber W, Sands B, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins P, Wehkamp J, Feagan B, Yao M, Karczewski M, Karczewski J, Pezous N, Bek S, Bruin G, Mellgard B, Berger C, Londei M, Bertolino A, Tougas G, Travis S. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012. 61 (12): 1693–700.
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheumatology*. 1984; 27 (4): 361–8. DOI: 10.1002/art.1780270401.
- Malickova K, Janatkova I, Bortlik M, Komarek V, Lukas M. Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease: comparison of two commercial tests. *Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunology*. 2008; 57 (4): 147–53.
- Mirsepasi-Lauridsen H. C, Bachmann Holmetoft U, Ingdam Halkjaer S, Angeliki Krogfelt K, Munk Petersen A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 51 (2): 1–7. DOI: 10.3109/00365521.2015.1081399.
- Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцова ОА, Корсакова ЮО, Разумова ИЮ, Бадюкин ВВ, Эрдес ШФ. Частота и тяжесть внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита. *Журнал научно-практической ревматологии*. 2017. 55 (2): 169–176.
- Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Современная ревматология*. 2016; 10 (2): 78–82.

Для цитирования. Лукина Г.В., Кулакова П.И., Новиков А.А., Александрова Е.А., Савенкова Н.А., Волнухин Е.В., Ковшик А.Н. Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования) // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — С. 37 (412). — С. 12–15.



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко



И. В. Кострюкова

Фенотипы спондилоартрита: значение оценки в контексте персонифицированной медицины

А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. В. Калинина, к.м.н. доцент, доцент кафедры
М. С. Звоноренко, аспирант кафедры
И. В. Кострюкова, к.м.н., ассистент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Spondyloarthritis phenotypes: rationale of evaluation in context of personified medicine

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, I. V. Kostriukova
 Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia

Резюме

Статья содержит анализ клинических фенотипов наиболее значимых нозологических форм спондилоартрита (СПА), анкилозирующего спондилита (АС), аксиального спондилоартрита (аксСПА), псориатического артрита (ПсА). Представлен полиморфизм СПА с позиции многообразия клинических проявлений, структурных изменений, рентгенологической, иммунологической и генетической характеристик. Показан вклад отдельных медиаторов воспаления, прежде всего интерлейкина-17, в развитие структурных поражений. Приведены современные данные, касающиеся ассоциации отдельных фенотипов СПА с тканевым антигеном HLA-B27, возрастными и гендерными различиями, болезнью-специфической коморбидностью. Отражены современные алгоритмы фармакотерапии СПА с учетом эффективности базисных препаратов либо резистентности к ним при разных формах СПА. Подчеркнута важность анализа фенотипа заболевания для разработки обоснованной тактики ведения в соответствии с принципами персонифицированной медицины.

Ключевые слова: спондилоартрит, фенотип, интерлейкин-17.

Summary

The article contains the analysis of different clinical phenotypes in the most common spondyloarthritis (SpA): ankylosing spondylitis (AS), axial spondylarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA). SpA polymorphism has been discussed on the basis of multiple clinical presentations, structural lesions, radiological, immunological and genetic characteristics. Role of pro-inflammatory agents especially IL-17 in structural progression has been pointed out. Recent data regarding the link between HLA-B27 antigen, gender and age specificity and different clinical manifestation of SpA are presented. Current algorithms for SpA management based on evidence of efficacy sDMARD and/or biologics in separate phenotypes of SpA as well as resistance to DMARD are highlighted. Authors have concluded that meticulous analysis of SpA manifestation and patient's individual profile is critical in rational SpA management according to personified medicine strategy.

Key words: spondyloarthritis, phenotype, interleukin 17.

Спондилоартриты (СПА) — это гетерогенная группа ревматических заболеваний, характеризующаяся поражением позвоночника, периферических суставов и энтезисов. В группу СПА включены недифференцированный СПА (нСПА), аксиальный СПА (аксСПА), анкилозирующий спондилит (АС), СПА при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), СПА при болезни Рейтера и других реактивных артритах (ассоциированных с урогенитальной, кишечной либо респираторной инфекцией), псориатический артрит (ПсА) [1, 3, 6].

Объединяют эти заболевания общие клинические проявления, рентгенологические признаки, генетические и иммунологические особенности. При СПА различного генеза присутствуют такие общие клинические

признаки, как хроническая воспалительная боль в спине, периферический артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей по типу олигоартрита, частое вовлечение периартикулярных тканей и энтезисов, наличие внесуставных проявлений в виде поражения глаз (передний увеит, эписклерит), кожи (дерматопатия, псориаз), кишечника (эрозивно-язвенное поражение слизистой). Рентгенологическая картина СПА характеризуется сакроилеитом, оксификацией сухожильно-связочного аппарата, образованием синдесмофитов в позвоночнике [7]. При разных формах СПА отсутствует такой иммунологический феномен, как ревматоидный фактор, представляющий собой антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина G. Наряду с этим

установлена ассоциация между наличием тканевого антигена HLA-B27 и развитием СПА. Генетическая предрасположенность к СПА подтверждается и частым семейным анамнезом при этом заболевании.

Сходные клинические, рентгенологические и генетические признаки связаны с общими механизмами иммунопатологического и воспалительного процессов при разных формах СПА. По современным представлениям, CD4⁺ Т-хелперы (Th) играют важную регуляторную роль в инициации и поддержании иммунного ответа [4, 21]. Различные субпопуляции Т-хелперов отвечают за отдельные механизмы иммунопатогенеза при ревматических процессах. Так, активированные ИЛ-12 Th1-клетки синтезируют интерферон-γ (ИФН-γ)

и опосредуют клеточные иммунные реакции. Th2-клетки секретируют ИЛ-4 и ИЛ-13 и в большей степени влияют на реализацию гуморального иммунного ответа. Особый интерес представляет субпопуляция Th17, которая вырабатывает широкий спектр цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-21, ИЛ-22. Установлено, что активация этой субпопуляции играет важную роль в патогенезе иммуновоспалительного процесса, прежде всего при СпА. В последние годы особое внимание уделяется изучению биологической роли ИЛ-17А. Было показано, что этот цитокин усиливает экспрессию других медиаторов воспаления и хемокинов. Он усиливает синтез матриксных металлопротеаз, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL или экспрессии RANK на предшественниках остеокластов. Указанный механизм объясняет влияние ИЛ-17А на процессы суставной деструкции при ревматических заболеваниях, прежде всего при ПсА [2]. Вместе с тем многочисленные исследования демонстрируют патогенетическую роль ИЛ-17А в остеопролиферации и остеогенезе при СпА [19, 20]. Доказано, что ИЛ-17А стимулирует остеогенез путем усиления дифференцировки остеобластов из стволовых мезенхимальных клеток с последующей активацией дифференцированных остеобластов под влиянием системы JAK2 / STAT3 [21].

Для всех форм СпА характерна гиперактивация цитокиновой оси «ИЛ-23 — ИЛ-17», хотя различные фенотипы СпА демонстрируют неодинаковый ответ на ингибирование данных цитокинов [4, 20]. Доказано, что ИЛ-17А — это ключевой медиатор, определяющий манифестацию кожных, суставных и периартикулярных проявлений (энтезитов) при СпА. При этом увеличение концентрации циркулирующего ИЛ-17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, а хороший ответ на лечение, в том числе с применением ингибиторов ФНО- α , сочетается со снижением уровня этого цитокина в крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α , обнаружено увеличение циркулирующих Th17-

клеток и уровня ИЛ-17А. Следует подчеркнуть, что единственным доказанным предиктором резистентности к ингибиторам ФНО α является высокий базальный уровень ИЛ-17 (более 40 пг/мл, по данным Chen *et al.*) Вместе с тем, несмотря на гиперэкспрессию ИЛ-17 в пораженных тканях при воспалительных заболеваниях кишечника и увеите, применение ингибиторов ИЛ-17 не приводит к существенному улучшению при указанных клинических проявлениях СпА [20]. Указанное несоответствие говорит о том, что биологические эффекты ключевых провоспалительных цитокинов недостаточно раскрыты, особенно в плане их влияния на тканевое повреждение при разных фенотипах СпА.

С другой стороны, общие клинические и иммунологические проявления делают обоснованными унифицированные подходы к медикаментозной и медикаментозной терапии СпА [1].

Вместе с тем существуют принципиальные различия в манифестации отдельных форм СпА, в их клинико-лабораторных и рентгенологических особенностях, что и послужило основанием к разделению СпА на самостоятельные нозологические единицы. Кроме того, каждая из форм СпА характеризуется полиморфизмом клинической картины, различными темпами прогрессирования суставных поражений, неодинаковым ответом на болезнь-модифицирующую и противовоспалительную терапию. Важный вклад в реализацию этого полиморфизма наряду с генетическим профилем вносят экзогенные факторы, конституциональные особенности пациента, коморбидная патология. В связи с этим особый интерес представляет анализ фенотипов АС, аксСпА, ПсА как наиболее частых форм СпА, имеющих большое медицинское и социальное значение.

Фенотипы АС. Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), которое характеризуется обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и (или) позвоночника, приводящим к разви-

тию анкилозов. При АС наблюдается частое вовлечение в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания обусловлено пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов и (или) энтезофитов с последующим анкилозированием позвоночника и КПС [5, 6]. Следует подчеркнуть, что с 2019 года термины «рентгенологический аксиальный спондилоартрит» и «анкилозирующий спондилит» считаются взаимозаменяемыми [3].

Достоверный диагноз АС может быть установлен в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (van der Linden, 1984), которые включают три клинических критерия и один рентгенологический. К клиническим относятся:

1. боль в нижней части спины длительноностью более 3 месяцев, уменьшающаяся после физических упражнений, но сохраняющаяся в покое;
2. ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагитальной и во фронтальной плоскостях;
3. ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц.

Один рентгенологический критерий — наличиеacroileита двухстороннего II–IV стадии, одностороннего III–IV стадии.

Правило пользования: один клинический плюс один рентгенологический критерий позволяют установить достоверный АС; только клинические критерии либо только рентгенологический критерий — вероятный АС. Активность АС и аксСпА следует оценивать по индексам BASDAI и ASDAS (последнему отдается предпочтение, так как он включает лабораторные показатели СРП или СОЭ), которые позволяют верифицировать не только тяжесть заболевания, но и эффективность проводимой терапии [5, 17].

В настоящее время накоплено много клинических данных, касающихся особенностей течения АС в зависимости от пола, возраста дебюта заболевания, генетического профиля пациента. Как известно, АС чаще поражает

мужчин, чем женщин (соотношение 1:3), пик заболеваемости наблюдается в возрасте от 20–30 лет, экспрессия антигена HLA-B27 у лиц с АС достигает 90 %. Установлена связь между тяжестью заболевания и темпом прогрессирования, с одной стороны, и фенотипом пациента, с другой. Так, у лиц мужского пола — носителей антигена HLA-B27 чаще развивается аксиальная форма поражения, причем ранний дебют заболевания ассоциирован с более быстрым прогрессированием и неблагоприятным течением, частым поражением внесуставных тканей. У женщин, напротив, чаще, чем у мужчин, регистрируется АС с вовлечением периферических суставов. При этом нередко имеют место высокая активность заболевания, энтезиты и дактилиты, но темпы прогрессирования сакроилеита и спондилита могут быть невыраженными. Необходимо подчеркнуть, что частым осложнением АС является остеопороз тел позвонков с развитием компрессионных переломов.

Особый вариант артрита при АС — это коксит, который наряду с энтезитами и дактилитами рассматривается как фактор активности и неблагоприятного прогноза АС. Следует подчеркнуть, что рентгенологические признаки коксита при АС сходны с таковыми при остеоартрите: это сужение суставной щели, остеофиты, кисты головки бедра и (или) вертлужной впадины. Редко наблюдаются эрозии, некрозы и анкилоз [7]. В целом внеаксиальные проявления (коксит, другие периферические артриты, энтезиты, дактилиты) чаще возникают у HLA-B27-положительных пациентов и ассоциированы с более высокой активностью и прогрессирующим сакроилеитом. Наряду с этим АС характеризуется внескелетными проявлениями, наиболее частым из которых является передний увеит (иридоциклит), который диагностируется у трети пациентов — как правило, носителей антигена HLA-B27. Из системных проявлений следует отметить воспалительное поражение сердца и аорты, которое проявляется клинически развитием атриовентрикулярной блокады и аортальной регургитации вследствие аортита с вовлечением

аортального клапана, реже диагностируется адгезивный перикардит. К внескелетным проявлениям АС следует отнести и поражение кожи — псориаз, а также воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Присутствие этих феноменов говорит о перекресте между различными формами СпА и подтверждает их патогенетическую близость [5, 24].

Ассоциация между СпА-связанной коморбидностью и формой СпА, а именно наличием АС, недифференцированного СпА и ПсА, была изучена в большом когортном исследовании на основании данных шведского регистра СпА (более 14 тысяч пациентов). Авторы учитывали наличие внескелетных проявлений: воспалительных заболеваний кишечника, псориаза, увеита, а также сердечно-сосудистых проявлений (атриовентрикулярной блокады, аортальной регургитации). Было показано, что у пациентов с разными формами СпА СпА-обусловленная коморбидность наблюдалась значительно чаще, чем в группе контроля. Наиболее часто внескелетные проявления регистрировались в группе АС, затем по частоте поражений внутренних органов следовал недифференцированный СпА, тогда как ПсА оказался на последнем месте по частоте манифестации указанных проявлений. Полученные данные позволили авторам сделать заключение о том, что АС и ндСпА фенотипически ближе друг к другу, нежели ПсА [10].

Выделение различных клинико-генетических фенотипов АС имеет важное практическое значение, так как позволяет объективизировать риск неблагоприятных исходов при этом заболевании, а также применить рациональную терапию уже на ранних стадиях заболевания. Так, согласно современным рекомендациям, наличие энтезитов, дактилитов, коксита, поражения глаз требует активной болезни-модифицирующей терапии с применением биологических агентов, предпочтительно ингибиторов ИЛ-17. При наличии периферических артритов эффективно лечение сульфасалазином, но рекомендованы высокие дозы — не менее 3 г в сутки. По мнению ряда экспертов, назна-

чение сульфасалазина на стадии недифференцированного артрита оправданно его положительным влиянием на активность заболевания, а также на предупреждение развития увеита. Важно подчеркнуть, что современные рекомендации рассматривают сульфасалазин в базисной терапии исключительно периферической формы АС.

Таким образом, выбор медикаментозной терапии зависит от фенотипа АС. Анализ клинических особенностей заболевания наряду с возрастной, гендерной и генетической характеристиками пациента должен быть положен в основу персонализированного лечения АС.

Фенотипы нрСпА. Понятие «рентгенологического СпА» (нрСпА) было введено группой экспертов ASAS в связи с тем, что значительная часть пациентов с хронической воспалительной болью в спине и другими признаками СпА не соответствует модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, так как у этих пациентов нет обязательных рентгенологических признаков сакроилеита и (или) спондилита [17]. Важность такого решения заключается в том, что нрСпА может быть ранней стадией АС (примерно в 60 % случаев) и своевременное лечение позволяет замедлить прогрессию заболевания. В тех случаях, когда не наблюдается трансформации нрСпА в АС, нрСпА рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, требующая не менее серьезного внимания [24]. Следует отметить, что нрСпА традиционно подразделяется на аксиальный (аксСпА) и периферический (пСпА) в зависимости от наличия поражения периферических суставов. Для каждого из этих фенотипов предложены четкие классификационные критерии ASAS в 2011 году [23].

Фенотип аксСпА наблюдается у 70–80 % пациентов, обычно у мужчин — носителей гена гистосовместимости человека HLA-B27. Особенности аксиальной формы поражения являются более упорные и выраженные боли и (или) скованность в позвоночнике, симметричный сакроилеит, по данным МРТ, наличие системных

проявлений (слабость, повышение температуры тела, снижение веса, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка), выраженное локальное воспаление в тканях опорно-двигательного аппарата (боль, отек, гипертермия, нарушение функции), чаще формируются анкилозы позвоночника и суставов, а также экзостозы. Чаще всего переходит в рентгенологический аксиальный спондилоартрит. Пациенты с системными проявлениями хорошо отвечают на лечение НПВС, а также НПВП в сочетании с ингибиторами ФНО- α .

Фенотип аксиального СпА без системных проявлений может быть диагностирован в 20–30% случаев, чаще у женщин и у HLA-B27-негативных лиц. Особенностью формы является выраженное локальное воспаление в отсутствие признаков системного воспалительного процесса. Есть работы, свидетельствующие о том, что пациенты плохо отвечают на лечение НПВП и ингибиторами ФНО- α , но при этом у них реже развиваются анкилозы и «рентгенологический» СпА.

Периферический спондилоартрит считается вариантом СпА в том случае, если у пациента не было в анамнезе и нет в настоящее время типичной воспалительной боли в спине и доказанного спондилита. Заболевание протекает с преимущественным поражением периферических суставов, однако, согласно классификационным критериям периферического СпА, допускается наличие сакроилеита [23]. Наиболее частым вариантом периферического СпА является псориазический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов и ассоциированное с псориазом или его наличием у кровных родственников. Поражение периферических суставов (коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные, суставы стоп и кистей) при аксСпА входит составляющей частью в этот вариант СпА и характеризует распространенность патологического процесса [2, 5].

Значение HLA-B27 в клинике и характеристике СпА изучено в работе J. Paramatra *et al.* Авторы поставили задачу найти клинические различия между HLA-B27-позитивными и HLA-B27-негативными пациентами с достоверным диагнозом аксиального и периферического СпА (критерии ASAS, 2011). Было показано, что HLA-B27-позитивные пациенты были моложе, чаще имели хроническую воспалительную боль в спине, семейный анамнез, сакроилеит при рентгенографии, энтезиты и увеиты, но реже — периферические артриты. Авторы отмечают, что использование классификационных критериев ASAS для периферического СпА приводит к искажению клинических данных, а именно к парадоксальному уменьшению частоты рентгенологического сакроилеита и частоты воспалительной боли в спине в группе HLA-B27-позитивных пациентов [22].

От чего зависят тяжесть и прогрессия аксСпА, можно ли выделить фенотип с неблагоприятным профилем? Такую задачу поставили F. Constantino и соавт. (2019), которые провели кластерный анализ клинических данных французского регистра DESIR за 5 лет. 586 пациентов с диагнозом «аксСпА» были разделены на два кластера в зависимости от клинической картины заболевания: кластер А включал лиц с изолированной аксиальной формой поражения (А — Axial), кластер В объединял пациентов с сочетанием аксиальной и периферической форм (В — Both). Оказалось, что в динамике наблюдения кластер В демонстрировал устойчивое преобладание частоты периферических проявлений (энтезитов, дактилитов), более высокую активность заболевания, худшие показатели исходов по оценке пациентов, более частое применение традиционных базисных средств и биологических агентов, в то время как кластер А характеризовался более частым обнаружением сакроилеита по данным МРТ и рентгенографии в последующие 2–5 лет. Полученные результаты позволили авторам сделать важное заключение, что, несмотря на менее выраженную активность, изолированный аксСпА приводит к более быстрой прогрессии сакроилеита, тогда как пациенты с пе-

риферическими проявлениями требуют более активной болезнь-модифицирующей терапии и демонстрируют худшие исходы [13].

Группа исследователей из Калифорнийского университета провела исследование зависимости морфотипа сакроилеита и поражения углов позвонков, по данным МРТ, от клинического варианта СпА (первичный аксСпА или СпА как форма ПсА). Учитывали симметричность поражения, степень структурных изменений и выраженность воспалительных признаков. Результаты исследования показали, что асимметричный сакроилеит наблюдался значительно реже при первичном аксСпА нежели в группе пациентов с ПсА, при этом в группе аксСпА асимметрия в поражении илеосакральных сочленений наблюдалась чаще у женщин. Наряду с этим обнаружены различия по счету SPARCC, отражающему тяжесть СпА, а также по выраженности признаков отека костного мозга между указанными группами, которые оказались выше у пациентов с первичным аксСпА [9].

Современные международные и национальные клинические рекомендации подчеркивают, что СпА, в том числе нерентгенологический, является потенциально тяжелым заболеванием, требующим мультидисциплинарного ведения пациента. Клинико-анатомические фенотипы, наличие факторов неблагоприятного прогноза, ответ пациента на лечение — важные факторы, которые определяют необходимость эскалационной терапии с применением более эффективных схем инновационной терапии, а также персонализированного подхода к патогенетическому лечению [6, 12, 17].

Псориазический артрит (ПсА) — это хроническое прогрессирующее заболевание из группы спондилоартритов, возникновение которого ассоциировано с псориазом. Патологический процесс при этом проявляется в виде эрозивного артрита, энтезита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Широкий диапазон проявлений суставного синдрома при ПсА способствовал выделению отдельных клинико-анатомических вариантов заболевания.

Клинические фенотипы ПсА представлены следующими формами: дистальный артрит, асимметричный олигоартрит (моноартрит), спондилит (сacroилеит), ревматоидоподобная форма, мутилирующий артрит (остеолизический вариант ПсА) [5, 6].

Дистальный ПсА (локализация артрита только в дистальных межфаланговых суставах), по данным разных авторов, наблюдается у 40–73 % больных. Он характеризуется более доброкачественным течением по сравнению с другими клиническими вариантами. Боли в суставах обычно слабо выражены, утренняя скованность кратковременная, функциональная недостаточность практически не развивается. Имеет место поражение других мелких суставов кистей и стоп без тенденции к вовлечению крупных суставов. Общее состояние больных и функциональные возможности страдают мало. Деструктивный процесс в ДМФ суставах ярко выражен и встречается чаще, чем в других суставах. Эрозии наблюдаются в 2–3 раза чаще, чем в проксимальных межфаланговых суставах (ПМФ), пястно-фаланговых (ПяФ) и плюснефаланговых суставах (ПлФ). Частота анкилозов ДМФ суставов кистей и стоп в несколько раз выше частоты анкилозов любой другой локализации. Характерна взаимосвязь артрита ДМФ с дистрофией ногтевых пластинок. Псориазическая онихопатия по типу наперстковидных вдавлений на поверхности ногтевой пластинки, онихолизиса и онихогрифоза нередко предшествует появлению артрита этой локализации или нарастает в своей интенсивности при его обострении.

Олигоартритический вариант чаще наблюдается у больных вульгарным псориазом. Локализация воспалительного процесса в ограниченном числе суставов является характерной чертой ПсА на протяжении всего заболевания. Наиболее часто поражаемые суставы — голеностопные, коленные. Нет выраженных лабораторных изменений — показатели СОЭ, С-реактивного белка нормальные. Артрит отличается торпидностью к противовоспалительной терапии, включая локальную терапию пролонгированными глюкокортикоидами.

Остеолизический вариант — множественный и ярко выраженный внутрисуставной остеолит, локализуется в мелких суставах кистей и стоп, включая ДМФ, ПМФ, МФ первых пальцев кистей и стоп, ПлФ. Внутрисуставной остеолит является одним из наиболее значимых симптомов ПсА, он придает этому заболеванию столь характерную картину, которая не встречается при других заболеваниях. Внутрисуставной остеолит обычно локализуется в мелких суставах кистей и стоп, включая ДМФ, ПМФ, МФ суставы первых пальцев кистей и стоп, ПлФ. Лизис больших участков костной ткани приводит к обезображивающему (мутилирующему) артриту с укорочением пальцев, разнонаправленными подвывихами, симптомами разболтанного пальца. Характерно сочетание выраженного остеолита с ремодуляцией костной ткани, которая проявляется анкилозами суставов и периоститами. Может быть акральным остеолитом, когда деструкции подвергается ногтевая бугристость дистальной фаланги, в результате уменьшается площадь ногтевой пластинки и происходит изменение пальцев, принимающих вид барабанных палочек.

Полиартритический (ревматоидоподобный) ПсА протекает с вовлечением большого числа крупных и мелких суставов и более, чем другие варианты, сближается с РА. Полиартрит может носить генерализованный характер. Среди мелких суставов наибольшую тропность имеют дистальные межфаланговые суставы, затем пястно-фаланговые и плюснефаланговые суставы, а среди крупных — коленные и голеностопные. С высокой частотой наблюдается артрит межфаланговых суставов первых пальцев кистей и стоп. Нередко вовлекаются височно-нижнечелюстные, грудино-ключичные и грудино-реберные суставы, что обычно ассоциируется с поражением позвоночника.

Псориазический сacroилеит характеризуется поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника. Частота рентгенологически доказанного сacroилеита, по разным

данным, колеблется от 19 до 85 %. Следует подчеркнуть, что сacroилеит при псориазе часто протекает латентно, не давая типичной картины воспалительной боли в нижней части спины. Псориазический сacroилеит, в отличие от АС, обычно является асимметричным, что проявляется не только односторонним поражением, но и разной рентгенологической стадией при двустороннем процессе. Он чаще является единственным проявлением поражения осевого скелета без тенденции к распространению патологических изменений на вышележащие его отделы (изолированный псориазический сacroилеит). При тяжелом распространенном псориазе сacroилеит выявляется намного чаще, чем при ограниченном кожном синдроме. Так, крестцово-подвздошный анкилоз в 20 раз чаще встречается при пустулезном псориазе или генерализованном экссудативном псориазе. Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что IV стадия сacroилеита (полный анкилоз) при ПсА наблюдается реже, чем при АС, и, как правило, только у мужчин.

Псориазический спондилит, частота обнаружения которого колеблется от 9 до 50–60 %, характеризуется болью, ригидностью и ограничением подвижности в позвоночнике, как правило, без выраженной его деформации. Возможно изолированное поражение позвоночника в отсутствие сacroилеита и периферического артрита. Не всегда тяжесть рентгенологических изменений коррелирует с клиническими проявлениями: у некоторых больных даже при наличии множественных синдесмофитов не наблюдалось более даже при длительно текущем заболевании. При этом, как известно, синдесмофиты при ПсС более грубые, нежели при идиопатическом АС. Выраженность отдельных проявлений ПсС тесно связана с вариантом дебюта заболевания. Дебют ПсА с суставного синдрома или тем более с поражения позвоночника в дальнейшем приводит к яркой симптоматике и быстрому прогрессированию ПсС. Напротив, начало с кожного синдрома сопровождается, как правило, доброкачественным течением анкилозирующего спондилита. ПсС у мужчин встречается в шесть раз чаще,

чем у женщин, а ярко выраженный АС на фоне псориаза встречается только у мужчин. Тяжелые формы псориаза рассматриваются как факторы риска развития ПсС, причем шейный отдел позвоночника является излюбленной локализацией ПсС, реже развивается генерализованное поражение осевого скелета [2, 5].

Детальный анализ клинических и радиографических особенностей псориатического СпА в сопоставлении с АС проведен специалистами из Великобритании (D. R. Jadon *et al.*, 2017). Проспективное сравнительное исследование, включавшее 402 пациентов (201 с ПсА и 201 с АС), показало, что почти половина пациентов с ПсА (42,9%) имели четкие рентгенологические признаки аксиального поражения даже в отсутствие клинических признаков СпА. Следует подчеркнуть, что модифицированным Нью-Йоркским критериям АС соответствовало 23,8% пациентов из группы ПсА, а классификационным критериям CASPAR для ПсА — 24,4% пациентов из группы АС. При этом активность заболевания, метроргологические и функциональные индексы были сходными в сопоставляемых группах. У пациентов с ПсА достоверно реже определялся антиген HLA-B27. Значительная часть пациентов из этой группы (33%), преимущественно HLA-B27-негативная, имела спондилит без сакроилеита. Полный анкилоз илеосакральных сочленений и грубые синдесмофиты достоверно чаще наблюдались у пациентов с АС. В целом АС характеризовался более тяжелым аксиальным поражением, по данным рентгенологического исследования. Полученные результаты подтверждают высокую частоту перекреста между АС и ПсА. Кроме того, они демонстрируют связь между клинико-морфологическими фенотипами псориатического СпА и генотипом пациентов, позволяют обсуждать этиопатогенетическую разнородность спондилита и сакроилеита при ПсА [16].

Новые аспекты таргетной терапии СпА активно обсуждаются в последние годы. В число препаратов, применяемых для лечения псориатического

СпА, наряду с ингибиторами ИЛ-23/-12 и Ил-17 включены ингибиторы янусных киназ (тофацитиниб) и ингибиторы фосфодиэстеразы (апемиласт). Следует отметить, что в настоящее время продолжаются исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности малых молекул в лечении аксиального СпА и АС. В частности, в работе van der Heijde *et al.* [18] представлены обнадеживающие результаты II фазы испытания тофацитиниба в лечении пациентов с АС. На сегодняшний день получена убедительная доказательная база эффективности этого препарата в лечении кожного псориаза, ПсА, а также СпА на фоне псориаза [8, 11, 14].

Продолжаются доклинические исследования и клинические испытания новых препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17, ингибиторов ИЛ-12/-23, селективных и неселективных ингибиторов JAK-киназ. Они проводятся в контексте анализа избирательности влияния того или иного таргетного препарата на отдельные клинические проявления СпА, а следовательно, на эффективность лечения определенного фенотипа заболевания. Такой подход позволит повысить качество лечения пациентов, предотвратить первичную и вторичную рефрактерность к терапии ГИБП, сократить финансовые затраты, повысить приверженность пациентов к лечению и в конечном итоге улучшить исходы при разных формах СпА. Возвращаясь к повседневной клинической практике, необходимо подчеркнуть, что дифференцированная тактика фармакотерапии с учетом фенотипа СпА чрезвычайно важна для реализации современной стратегии лечения до достижения цели.

Список литературы

1. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение НПВП и ГИБП для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Ассоциации ревматологов России // Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 474–484.
2. Коротаяева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина-17 — нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 1–5.

3. В. И. Мазуров, И.З. Гайдукова. Современная концепция спондилоартритов. Opinion Leader № 9 (27) 2019. С. 18–29.
4. Насонов Е.А. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17 // Научно-практическая ревматология. 2017; (1): 68–86.
5. Ревматология. Клинические лекции / Под ред. проф. В.В. Бадюкина. М. Литература, 2012–592 с.
6. Российские клинические рекомендации «Ревматология». Под ред. акад. РАН Е.А. Насонова. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
7. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) — М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 112 с.
8. Asahina A *et al.* Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, phase3 study. // J Dermatol 2016; 43: 1311–16.
9. Baraliakos X, *et al.* Does axial spondyloarthritis phenotype correlate with imaging morphotype? // DOI: 10/1136/annrheumdis-2017-eular-3681.
10. Bengtsson K, *et al.* How strong are the associations of spondyloarthritis-related co-morbidities with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis? A registry-based study from Sweden. // DOI: 10/1136/annrheumdis-2017-eular.1255.
11. Clark JD *et al.* Discovery and development of JAK inhibitors for inflammatory disease J Med Chem 2014; 57: 5023–38.
12. Combe B, *et al.* 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis // Ann Rheum Dis. 2016; 0: 1–12.
13. Constantino F, *et al.* Cluster-based spondyloarthritis phenotypes defined at baseline are predictive of 5-year severity outcome in the DESIR cohort. DOI: 10/1136/annrheumdis-2019-eular.3307.
14. Gao W, *et al.* Tofacitinib regulates synovial inflammation in psoriatic arthritis, inhibiting STAT activation and induction of negative feedback inhibitors. // Ann Rheum Dis 2016; 75: 311–15.
15. Gossec L, *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // Ann. Rheum. Dis. 2015; 0: 1–12.
16. Jadon DR *et al.* Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype in psoriatic spondyloarthritis // Ann Rheum Dis 2017; 76: 701–707.
17. van der Heijde D *et al.* 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // Ann Rheum Dis 2017; 0: 1–14.
18. van der Heijde D *et al.* Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase2, 16-week, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study // Ann Rheum Dis 2017; 76: 1340–7.
19. Kaaij MH *et al.* The link between angiogenesis and osteogenesis in spondyloarthritis // DOI: 10/1136/annrheumdis-2018-EWRR.1586.
20. McGonagle DG *et al.* The role of IL-17 in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies // Ann Rheum Dis 2019; 78: 1167–78.
21. Miceli-Richard C, Dougados M. Tracking JAKs in spondyloarthritis: rationale and expectations // Ann Rheum Dis. 2017 Vol. 76, No 8, p. 1325–1326.
22. Paramatra J, *et al.* HLA-B27 positive versus HLA-B27 negative spondyloarthritis: different phenotypes but similar disease burden // doi 10/1136/annrheumdis-2013-eular.1586.
23. Rudwaleit M, *et al.* The assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // Ann Rheum Dis. 2011; 70: 25–31.
24. Smolen JS *et al.* / Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendation by international task force // Ann. Rheum. Dis. 2018. 77: 3–11.

Для цитирования. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Кострюкова И.В. Фенотипы спондилоартрита: значение оценки в контексте персонализированной медицины // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 16–21.



О. А. Никитинская

В помощь практикующему врачу: возможность мониторинга лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности кости на разных аксиальных денситометрах



Н. В. Торопцова

О. А. Никитинская, к. м. н., с. н. с. лаборатории по остеопорозу
Н. В. Торопцова, д. м. н., зав. лабораторией по остеопорозу

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени
В. А. Насоновой», г. Москва

To help practitioner: monitoring treatment of osteoporosis in study of bone mineral density on different axial densitometers

O. A. Nikitinskaya, N. V. Toroptsova

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

Резюме

«Золотым стандартом» диагностики остеопороза признана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Этот метод используется не только для исходной оценки состояния МПК, но и для дальнейшего мониторинга лечения или профилактических мероприятий. Он позволяет сравнивать данные больного при последовательных измерениях в ходе длительного наблюдения, однако проводить оценку результатов исследований в динамике на приборах разных производителей без стандартизации показателей или введения поправочных коэффициентов невозможно. В работе представлен простой способ пересчета Т-критерия, полученного на аппарате DEXXUM 3 (OsteoSys, Южная Корея), для возможности его сравнения с аналогичным показателем костного денситометра Lunar Prodigy (GE Healthcare, США).

Ключевые слова: практикующий врач, остеопороз, минеральная плотность кости, Т-критерий.

Summary

Dual-energy X-ray absorptiometry is recognized as the 'gold standard' for the diagnosis of osteoporosis. This method is used not only for the initial assessment of the state of the IPC, but also for further monitoring of treatment or preventive measures. It allows you to compare the data of a patient with successive measurements during a long observation. However, it is impossible to evaluate the results of studies in dynamics on devices of different manufacturers without standardizing indicators or introducing correction factors. A simple method for recalculating the T-score obtained on a DEXXUM 3 apparatus (OsteoSys, South Korea) is presented in order to compare it with a similar indicator of a bone densitometer Lunar Prodigy (GE Healthcare, USA).

Key words: practitioner, osteoporosis, bone mineral density, T-score.

Остеопороз (ОП) — заболевание, связанное со снижением минеральной плотности кости (МПК) и ухудшением ее качества, которые приводят к повышению риска переломов. Различные факторы комплексно влияют на риск возникновения переломов при ОП, но только для небольшого количества из них были получены доказательства их самостоятельного, независимого от других имеющихся признаков, значения для увеличения вероятности перелома. Костная масса является основной детерминантой прочности кости, а выявление низкой МПК по-прежнему остается одним из основных методов диагностики ОП. В то же время большинство клинических факторов повышают риск перелома преимущественно за счет своего влияния на МПК.

«Золотым стандартом» диагностики ОП признана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), которая характеризуется высокой точностью и воспроизводимостью, неинвазивностью и относительной безопасностью [1]. Этот метод используется не только для исходной оценки состояния МПК, но и для дальнейшего мониторинга лечения или профилактических мероприятий. Он позволяет сравнивать результаты больного при последовательных измерениях в ходе длительного наблюдения, однако проводить оценку результатов исследований в динамике на приборах разных производителей без стандартизации показателей или введения поправочных коэффициентов невоз-

можно [2, 3]. В литературе описаны процедуры перекрестной калибровки различных денситометров и даны формулы для перерасчета показаний, однако в связи с тем, что они разработаны для таких параметров, как содержание костного минерала, и абсолютных значений МПК, их используют преимущественно в научных исследованиях [4, 5].

В клинической практике диагноз ОП устанавливается на основании критериев ВОЗ, в основе которых лежит сравнение полученных с помощью денситометра значений МПК с нормой по двум критериям: с нормальной пиковой костной массой взрослого человека (Т-критерий) и со средним значением для конкретного возраста (Z-критерий), которые выражаются в стандарт-

ных отклонениях (СО). У женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше при снижении показателей МПК на 2,5 СО и более (по Т-критерию) диагностируется ОП. По изменению Т-критерия ведется и динамический контроль за МПК. Хотя в большинстве последних модификаций приборов, работающих на принципе DXA, используется единая нормативная база NHANES III, различия в МПК при сравнении данных пациента, полученных на разных аппаратах, затронут и показатели расчетных критериев, выраженных в СО, которые также будут отличаться. Кроме того, методы сканирования в различных приборах даже одной компании-производителя часто различаются. Это связано с использованием рентгеновских лучей различной формы: карандашной, конусной, узкоугольной и широкоугольной веерного типа. Поэтому проводятся работы по перекрестной калибровке денситометров, разрабатываются формулы для пересчета абсолютных показателей МПК. Производители включают формулы по пересчету абсолютных показателей МПК в программное обеспечение костных денситометров. В настоящее время возможность пересчитать показатель МПК в абсолютных значениях есть в аппаратах производства США (Lunar, Hologic, Norland), Франции (Stratos). Однако часто рентгенолог, проводящий обследование, не знает, на каком аппарате сделано предыдущее исследование, если оно было проведено в другом лечебном учреждении, и не делает перерасчет показателей МПК. Поэтому практикующим врачам нужны доступные и простые методы коррекции значений Т-критерия, полученных на разных денситометрических аппаратах.

Относительно недавно в нашей стране появился новый прибор DXA DEXXUM 3 корейских производителей (OsteoSys, Южная Корея). Ранее выполненная в Южной Корее работа по оценке различий и стандартизации аппаратов DXA трех производителей (Lunar, Hologic, OsteoSys) с помощью европейского фантома

позвоночника показала, что они все имели удовлетворительную точность и воспроизводимость, но показатели МПК, полученные на денситометрах DEXXUM 3, были ниже, чем у других производителей [6].

Целью нашего исследования было сравнить результаты денситометрического обследования на аппаратах Lunar Prodigy (GE Healthcare, США) и DEXXUM 3 (OsteoSys, Южная Корея), а также определить поправочные коэффициенты для Т-критерия.

Материал и методы

В исследование было включено 102 пациента в возрасте от 26 лет до 81 года (средний возраст $60,0 \pm 12,5$ года), в том числе 27 человек до 50 лет и 75 лиц — 50 лет и старше. Всем участникам выполнено определение МПК поясничного отдела (L1–L4) позвоночника и проксимального отдела бедра (шейка и общий показатель бедренной кости) на двух рентгеновских денситометрах: Lunar Prodigy (GE Healthcare, США) и DEXXUM 3 (OsteoSys, Южная Корея) в ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» г. Санкт-Петербурга. Сканирование каждого пациента на обоих приборах проводилось в течение одного дня для минимизации ошибок измерения, связанных с динамикой массы тела или костной массы, и одним и тем же оператором. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

МПК у лиц моложе 50 лет оценивалась по Z-критерию, при этом она считалась низкой при значениях $\leq -2,0$ СО. У участников 50 лет и старше остеопороз (ОП) диагностировался в соответствии с критериями ВОЗ при значениях Т-критерия $\leq -2,5$ СО.

Денситометр DEXXUM 3 оснащен сканером карандашного типа, а Lunar Prodigy — узкоугольного веерного типа.

Проверка распределения количественных показателей с помощью теста Шапиро-Уилка показала нормальность распределения признаков ($p > 0,05$), поэтому при анализе использовались параметрические методы статистики (Statistica for Windows, версия 16.0). Данные описательной статистики представлены в виде среднего и среднего квадратического отклонения (СО), сравнение двух групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для сопоставления результатов, полученных на разных приборах, использовались параметрический корреляционный анализ Пирсона, метод Блэнда-Алтамана и линейный регрессионный анализ. Статистической значимостью различий результатов считалась при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенный анализ выявил сильную степень положительной корреляции между показателями МПК и Т-критерия, полученными на разных денситометрических аппаратах во всех измеряемых отделах скелета (табл. 1),

Таблица 1
Коэффициенты корреляции между показателями аппаратов Lunar Prodigy и DEXXUM 3

Критерий	Показатель	p
Поясничный отдел позвоночника		
МПК (г/см ²)	0,96	< 0,05
Т-критерий (СО)	0,98	< 0,05
Шейка бедренной кости		
МПК (г/см ²)	0,96	< 0,05
Т-критерий (СО)	0,95	< 0,05
Общий показатель бедра		
МПК (г/см ²)	0,96	< 0,05
Т-критерий (СО)	0,96	< 0,05

Примечание: СО — среднее квадратическое отклонение.

Таблица 2
Сравнительная характеристика показателей, полученных на аппаратах Lunar Prodigy и DEXXUM 3

Критерий, среднее значение $\pm$ СО	Lunar Prodigy	DEXXUM 3	p
<i>Поясничный отдел позвоночника</i>			
МПК (г/см ²)	1,071 $\pm$ 0,191	1,042 $\pm$ 0,196	0,27
T-критерий (СО)	-0,921 $\pm$ 1,585	-1,138 $\pm$ 1,6084	0,31
Z-критерий (СО)	-0,002 $\pm$ 1,322	-0,203 $\pm$ 1,403	0,28
<i>Шейка бедренной кости</i>			
МПК (г/см ²)	0,880 $\pm$ 0,140	0,795 $\pm$ 0,133	0,000012
T-критерий (СО)	-1,152 $\pm$ 0,996	-1,579 $\pm$ 1,079	0,003700
Z-критерий (СО)	-0,010 $\pm$ 0,726	-0,551 $\pm$ 0,855	< 0,000100
<i>Общий показатель бедра</i>			
МПК (г/см ²)	0,938 $\pm$ 0,152	0,846 $\pm$ 0,147	0,000016
T-критерий (СО)	-0,579 $\pm$ 1,189	-1,344 $\pm$ 1,223	< 0,000100
Z-критерий (СО)	0,277 $\pm$ 0,932	-0,464 $\pm$ 1,012	< 0,000100

Примечание: СО — среднее квадратическое отклонение.

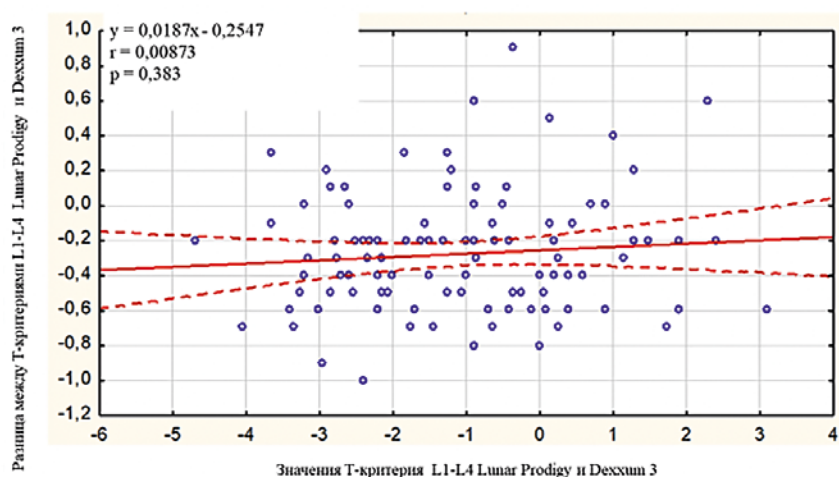


Рисунок 1. Согласованность значений T-критерия L1-L4, полученных на аппаратах Lunar Prodigy и DEXXUM 3.

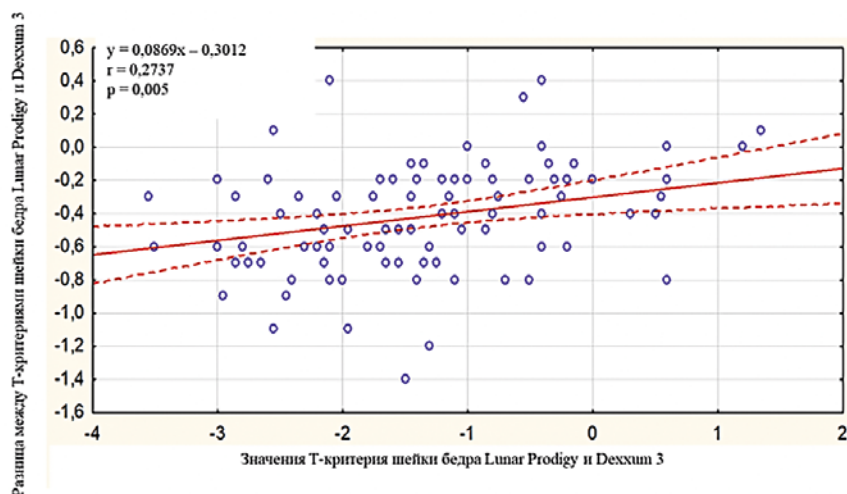


Рисунок 2. Согласованность значений T-критерия шейки бедра, полученных на аппаратах Lunar Prodigy и DEXXUM 3.

что указывает на хорошую согласованность данных двух денситометров.

Средние значения МПК, T- и Z-критериев в L1-L4, по данным двух приборов, были сопоставимы, в то же время в шейке и общем показателе бедра имелись значимые различия между полученными результатами измерения (табл. 2).

Среди обследованных лиц моложе 50 лет, по данным денситометра Lunar Prodigy, низкая МПК была выявлена у двух человек в шейке бедра и у одного — в общем показателе бедра, снижения МПК в L1-L4 не было ни у одного участника этой возрастной группы. По результатам исследования на аппарате DEXXUM 3 низкая МПК диагностирована у 2 человек в L1-L4, у 2 — в шейке бедра и у 2 — в общем показателе бедренной кости. У участников исследования в возрасте 50 лет и старше ОП в L1-L4 определялся у 20, в шейке бедра — у 13 и в общем показателе бедра — у 3 человек при обследовании на аппарате Lunar Prodigy и у 27, 24 и 21 пациентов соответственно прибором DEXXUM 3.

Так как полученные данные свидетельствовали о том, что результаты исследований, выполненных на аппарате DEXXUM 3, были ниже, чем полученные на денситометре Lunar Prodigy, в дальнейшем для определения систематического расхождения и степени разброса показателей осуществлена оценка согласованности измерений двух приборов путем построения диаграмм Блэнда-Алтмана (рис. 1, 2, 3).

Результаты линейного регрессионного анализа, представленные в табл. 3, также показали достоверные различия в показателях T-критерия, полученных на двух приборах. При этом выявлены те же закономерности, что и при оценке сопоставимости данных методом Блэнда-Алтмана: значения измерений на денситометре Lunar Prodigy были выше, чем при определении МПК на DEXXUM 3, во всех областях интереса.

С помощью простого регрессионного анализа нами рассчитаны коэффициенты коррекции T-критерия между аппаратами Lunar Prodigy и DEXXUM 3:

- поясничный отдел позвоночника (L1–L4): Lunar Prodigy Т-критерий = $0,226 + 0,959 \times$ Т-критерий Dexhum 3;
- шейка бедра: Lunar Prodigy Т-критерий = $0,225 + 0,877 \times$ Т-критерий Dexhum 3;
- общий показатель бедра: Lunar Prodigy Т-критерий = $0,649 + 0,917 \times$ Т-критерий Dexhum 3.

После использования предложенных нами формул коррекции Т-критериев, полученных на Dexhum 3, оказалось, что средние показатели пересчитанных Т-критериев во всех областях измерения статистически не различались с показателями Lunar Prodigy (табл. 4).

Обсуждение

Исследования по перекрестной калибровке различных денситометров с использованием европейского фантома позвоночника (*in vitro*) и у пациентов (*in vivo*) показали, что все устройства DXA разных фирм производителей хорошо коррелировали между собой, но при этом демонстрировали существенные различия в абсолютных значениях МПК [2, 5]. Как правило, денситометры Hologic недооценивали нормативные показатели МПК, а аппараты Lunar, наоборот, их переоценивали, в то время как сканеры Norland давали разнонаправленные результаты при значении МПК менее $0,5 \text{ г/см}^2$ и занижали МПК при плотности,

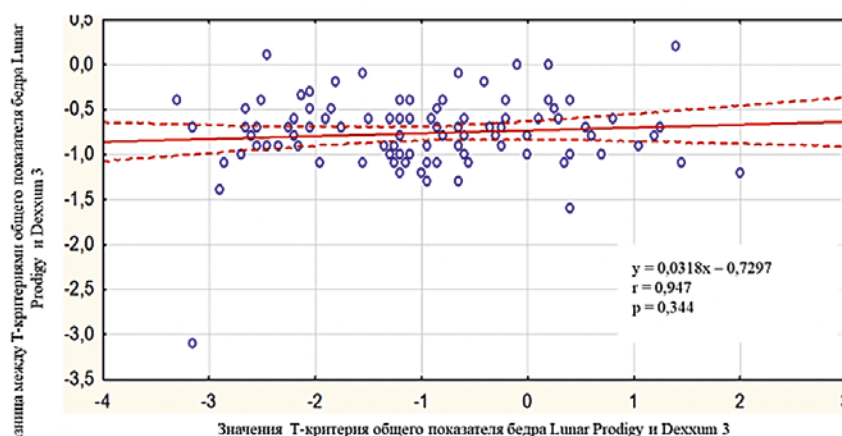


Рисунок 3. Согласованность значений Т-критерия общего показателя бедра, полученных на аппаратах Lunar Prodigy и Dexhum 3.

равной $1,5 \text{ г/см}^2$ и более [5]. Разница в значениях МПК поясничного отдела позвоночника между аппаратами Hologic и Norland составляла 1,3 %, между Hologic и Lunar — 11,7 %, между Norland и Lunar — 12,2 % [2].

В нашей работе сравнение данных обследования на денситометрах Lunar Prodigy и Dexhum 3 свидетельствуют о согласованности результатов МПК двух приборов, так как коэффициенты корреляции для всех исследованных зон интереса были больше или равны 0,95. Однако значения МПК и Т-критерия, полученные с помощью аппарата Dexhum 3, оказались несколько ниже, чем при обследовании на костном денситометре Lunar Prodigy, и, как показал анализ Блэнда-Алтмана, это особенно проявилось при более

низких показателях МПК, что в целом способствовало более частому выявлению ОП на Dexhum 3. Это не было неожиданностью, так как при использовании данной модели денситометра в азиатской популяции также было отмечено, что значения МПК аксиальных отделов скелета у обследованных лиц были ниже и ОП диагностировался чаще, чем при использовании других аппаратов DXA [7].

Еще в одной работе, в которой проводили перекрестную калибровку приборов аксиальной денситометрии разных фирм-производителей с использованием европейского фантома позвоночника, показатели МПК, полученные на аппаратах Dexhum 3, также были ниже, чем при проведении исследований

Таблица 3
Линейный регрессионный анализ при сравнении денситометров Dexhum 3 и Lunar Prodigy для Т-критерия

Область измерения	Свободный член (а), ($M \pm CO$)	Весовой коэффициент (b), ($M \pm CO$)	Коэффициент детерминации (r^2)	Стандартная ошибка оценки	p
L1–L4	$0,266 \pm 0,040$	$0,959 \pm 0,020$	0,955	0,042	$< 0,00001$
Шейка бедра	$0,225 \pm 0,050$	$0,877 \pm 0,027$	0,911	0,299	$< 0,00001$
Общий показатель бедра	$0,649 \pm 0,057$	$0,917 \pm 0,032$	0,894	0,389	$< 0,00001$

Таблица 4
Средние показатели Т-критерия Lunar Prodigy и скорректированного Т-критерия Dexhum 3

Область измерения	Т-критерий (CO) Lunar Prodigy	Скорректированный Т-критерий (CO) Dexhum 3	p
L1–L4	$-0,921 \pm 1,585$	$-0,920 \pm 1,548$	0,98
Шейка бедренной кости	$-1,152 \pm 0,996$	$-1,150 \pm 0,946$	0,96
Общий показатель бедра	$-0,579 \pm 1,189$	$-0,579 \pm 1,125$	0,99

на денситометрах Lunar и Hologic [6]. Авторы статьи предположили, что причина таких различий кроется в методах сканирования костной ткани и алгоритмах определения нижней границы плотности кости. Если в приборах Discovery W (Hologic, США) применяется фиксированный порог $0,2 \text{ г/см}^2$, что дает возможность оценивать более низкую МПК, то методика, использованная в аппаратах Lunar, исключает самые низкие значения плотности кости, и полученные результаты МПК оказываются выше. Кроме этого, аппараты Lunar и Hologic для оценки МПК используют веерный рентгеновский луч, а работа прибора OsteoSys базируется на карандашном типе пучка, который по своим характеристикам позволяет лучше измерять низкие значения МПК [6]. В то же время сравнение еще одного денситометра с узковеерным типом рентгеновского пучка — Stratos (DMS, Франция) с аппаратом Hologic показало, что значения МПК, определенные на нем, были в поясничном отделе позвоночника на 3,1 % ниже, а в шейке бедра и общем показателе бедренной кости, наоборот, на 11,9 и 8,8 % выше соответственно, чем на устройстве с веерным типом сканирования [8]. Даже приборы одной фирмы-изготовителя (Prodigy и iDXA, GE Lunar), использующие аналогичные узковеерные рентгеновские пучки, при усовершенствовании системы разрешающей способности детекторов дают разные результаты сканирования, что требует введения поправочных коэффициентов [9, 10].

Международное общество по клинической денситометрии (ISCD; www.iscd.org) разработало рекомендации по проведению кросс-калибровки DXA при смене оборудования или модернизации системы существующего прибора и предложило калькулятор для расчета поправочных коэффициентов абсолютных значений МПК (в г/см^2), что актуально для научных исследований, но не для повседневной клинической практики, где для оценки состояния скелета

и риска переломов используются значения стандартных отклонений. Как оказалось, работ по сравнению денситометров разных производителей по оценке Т-критерия мало. Так, в одной из них оценивались данные, полученные на аппаратах Lunar DPX и Hologic QDR-1000/W, и оказалось, что, как и значения МПК, показатели Т-критерия двух систем высоко коррелировали между собой ($r > 0,95$) [11]. Клинически значимой разницы между значениями Т-критерия двух приборов в поясничном отделе позвоночника не наблюдалось, но линейный регрессионный анализ выявил систематическую разницу в 0,9 СО в шейке бедренной кости. Когда Т-критерий шейки бедренной кости был пересчитан, то результаты расхождения были эффективно устранены [11].

При сравнении данных денситометров Lunar и OsteoSys в нашей работе статистических различий в значениях Т-критерия в поясничном отделе позвоночника также не было получено, но в шейке бедра и общем показателе бедренной кости различия Т-критерия между оцениваемыми приборами были значимыми. При введении предложенных нами поправочных коэффициентов все различия практически нивелировались.

В качестве подтверждения рассмотрим несколько **клинических примеров**.

Женщина 68 лет имела показатели Т-критерия на аппарате Prodigy в L1–L4, равные –3,0 СО, в шейке бедра — –2,7 СО, в общем показателе бедра — –2,1 СО, а на DEXHUM 3 — равные –3,4, –3,3 и –3,0 СО соответственно. Пересчет показателей Т-критерия DEXHUM 3 для соотнесения с показателями Т-критерия, полученными на денситометре Prodigy, с использованием формул:

- Т-критерий L1–L4 = $0,226 + 0,959 \times -3,4 \text{ СО} = -3,03 \text{ СО}$;
- Т-критерий шейки бедра = $0,225 + 0,877 \times -3,3 \text{ СО} = -2,67 \text{ СО}$;
- Т-критерий общего показателя бедра = $0,649 + 0,917 \times -3,0 \text{ СО} = -2,10 \text{ СО}$.

Следовательно, результаты, полученные при проведении денситометрии на аппарате Prodigy, полностью совпали с пересчитанными показателями, полученными на DEXHUM 3.

Другая пациентка 62 лет, по данным аппарата DEXHUM 3, имела Т-критерий в L1–L4, равный –3,1 СО, в шейке бедра — –2,5 СО, в общем показателе бедра — –1,8 СО, после введения поправочных коэффициентов эти значения изменились до –2,7, –2,0 и –1,0 СО соответственно, что практически совпало с результатами Т-критерия, полученными после проведения денситометрии на аппарате Lunar Prodigy: –2,6, –2,0 и –0,7 СО.

Еще одна пациентка 73 лет, по данным аппарата DEXHUM 3, имела Т-критерий в L1–L4, равный –2,9 СО, в шейке бедра — –2,0 СО, в общем показателе бедра — –1,5 СО, в то время как на аппарате Lunar Prodigy Т-критерии были равны –2,5, –1,4 и –0,4 СО соответственно. После введения поправочных коэффициентов для DEXHUM 3 эти значения соответственно изменились до –2,6, –1,5 и –0,7 СО, что статистически не отличалось от значений на приборе Lunar Prodigy.

Проведенная работа имеет ряд ограничений: использовались данные точности и воспроизводимости измерений МПК, представленные в инструкции пользователя для сравниваемых приборов; денситометрическое обследование пациентов проводилось однократно на каждом приборе.

В заключение следует отметить, что проверка соответствия определения МПК на денситометрах DEXHUM 3 и Lunar Prodigy показала: измерения, полученные на обоих приборах, хорошо согласуются друг с другом, однако на DEXHUM 3 эти показатели ниже, а ОП диагностируется чаще. Последние европейские клинические рекомендации по диагностике и ведению больных остеопорозом указывают, что для постановки диагноза ОП могут использоваться любые аппараты,



Ordamed Group RUSSIA

ПОЛНЫЙ МОДЕЛЬНЫЙ РЯД ДЕНСИТОМЕТРОВ

ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ОСТЕОПОРОЗА
И ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ



SONOST-3000

- Количественный УЗ-метод
- Диагностика по пяточной кости (золотой стандарт)
- Подходит для диагностики беременных и детей от двух лет



DEXXUM 3

- DEXA-метод (золотой стандарт)
- Диагностика по шейке бедра, предплечью и поясничному отделу позвоночника
- Метод FRAX (оценка риска переломов)
- Оценка абдоминального ожирения

Представительство

ООО "Ордамед"

Российская Федерация, г. Москва,
Варшавское шоссе, д. 47, к. 4,
БЦ "Технопарк-Навигатор"



+7 495 800 3003; +7 499 270 70 72; +7 495 333 55 77

info@ordamed.ru
www.ordamed.ru

позволяющие измерить МПК при ее снижении на 2,5 СО и более от среднего значения молодого взрослого человека [12], поэтому ОП выявленный при обследовании на Деххум 3 является основанием для назначения лечения.

В клинической практике при необходимости сравнения результатов денситометрических исследований в динамике, выполненных на разных аппаратах, требуется коррекция МПК или Т-критерия. Представленные нами поправочные коэффициенты позволяют при необходимости врачам быстро сопоставить значения Т-критериев, полученных с помощью Деххум 3 и Lunar Prodigy.

Список литературы

1. Мельниченко Г. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392–426. [Melnichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2018; 63 (6): 392–426. (In Russ).] DOI: 10.14341/probl2017636392–426/
2. Genant HK, Grampp S, Gluer CC, et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. J. Bone Miner. Res. 1994; 9: 1503–14.
3. Hui SL, Gao S, Zhou XH, et al. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. J. Bone Miner. Res. 1997; 12: 1463–70.
4. The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Technical standardization for dual-energy X-ray absorptiometry. J. Clin. Densitom. 2004; 7: 27–36.
5. Reid DM, Mackay I, Wilkinson S, et al. Cross-calibration of dual-energy X-ray densitometers for a large, multi-center genetic study of osteoporosis. Osteoporos. Int. 2006; 17: 125–32.
6. Park AJ, Choi JH, Kang HJ, et al. Result of Proficiency Test and Comparison of Accuracy Using a European Spine Phantom among the Three Bone Densitometries. J. Bone Metab. 2015 May; 22 (2): 45–9. DOI: 10.11005/jbm.2015.22.2.45.
7. Pongchaiyakul C, Kotruchin P. Lumbar spine and hip bone mineral density in Thai women using the Osteosys DEXXUM T-bone densitometer. J Med Assoc Thai. 2013 Aug; 96 (8): 898–904.
8. Nalda E, Mahadea KK, Demattei C, et al. Assessment of the Stratos, a new pencil-beam bone densitometer: dosimetry, precision, and cross calibration. J. Clin. Densitom. 2011 Oct-Dec; 14 (4): 395–406. DOI: 10.1016/j.jocd.2011.05.004. Epub 2011 Aug 11. Review.
9. Rhodes LA, Cooper W, Oldroyd B, Hind K. Cross-calibration of a GE iDXA and Prodigy for total and regional body bone parameters: the importance of using cross-calibration equations for longitudinal monitoring after a system upgrade. J. Clin. Densitom. 2014 Oct-Dec; 17 (4): 496–504. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.09.009. Epub 2013 Nov 5.
10. Hind K, Cooper W, Oldroyd B, et al. A cross-calibration study of the GE-Lunar iDXA and Prodigy for the assessment of lumbar spine and total hip bone parameters via three statistical methods. J. Clin. Densitom. 2015 Jan-Mar; 18 (1): 86–92. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.09.011. Epub 2013 Oct 10.
11. Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. Osteoporos Int. 1996; 6 (6): 432–6.
12. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcif. Tissue Int. 2019 Mar; 104 (3): 235–238. DOI: 10.1007/s00223-018-00512-x.

Для цитирования. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. В помощь практикующему врачу: возможность мониторингирования лечения остеопороза при исследовании минеральной плотности кости на разных аксиальных денситометрах // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 22–28.





ASPIRRE
Russian Association of
Pediatric Rheumatology



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



**ВТОРОЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ДЕТСКИХ РЕВМАТОЛОГОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

23-25 апреля 2020
Сеченовский Университет, Москва



Артериит Такаясу, диагностика и информированность врачей о заболевании

И. Э. Бородина, врач-терапевт¹, аспирант кафедры сестринского дела², врач³

А. А. Попов, д.м.н., и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии скорой медицинской помощи²

Л. А. Шардина, д.м.н., проф. кафедры сестринского дела²

А. А. Козулин, ассистент кафедры терапии ФПК и ПП²

Н. А. Осадчая, к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

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

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

³МАУ «Городской центр медицинской профилактики», г. Екатеринбург

Assessment of outpatient primary care physicians' awareness of Takayasu arteritis

I. E. Borodina, A. A. Popov, L. A. Shardina, A. A. Kozulin, N. A. Osadchaya

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ural State Medical University, City Centre for Medical Prevention; Ekaterinburg, Russia

Резюме

Артериит Такаясу (АТ) является редким заболеванием, ввиду многообразия клинических проявлений которого пациенты могут впервые обратиться не к ревматологу, а к участковому терапевту, врачу общей практики или узкому специалисту поликлиники. Цель: изучить осведомленность врачей различных специальностей об АТ. Материалы и методы. Проведено анкетирование 200 врачей: 50 терапевтов, 25 неврологов, 21 гастроэнтеролога, 18 ревматологов, 28 кардиологов, 45 педиатров, 13 нефрологов Екатеринбург и Свердловской области. Результаты. Среди смежных специалистов наиболее часто неверные ответы прослеживались при вопросах: «Характерна ли для АТ перемежающаяся хромота?» (48% правильных ответов), «Какие артерии поражаются наиболее часто?» (49%). Выявлены низкая частота знания и использования классификационных критериев АТ среди смежных специалистов (32% правильных ответов), низкая осведомленность о стандарте диагностики заболевания (39% правильных ответов). Результаты исследования подтверждают данные литературы о низкой осведомленности врачей об АТ. Выводы. Впервые проведено исследование врачей различных специальностей по вопросам диагностики и лечения АТ в Российской Федерации. Различные аспекты диагностики и лечения АТ следует шире включать в образовательные программы и ресурсы для непрерывного профессионального образования врачей.

Ключевые слова: артериит Такаясу, осведомленность.

Summary

Takayasu arteritis (TA) is a rare disease. Due to the variety of clinical manifestations the patients may primarily apply to general practitioner or other specialist. Aim. To assess the awareness of primary care physicians and outpatient department specialists of TA clinical manifestation, diagnosis criteria and treatment issues. Methods. 200 physicians consented to take part in a survey. The study sample included 50 internists, 25 neurologists, 21 gastroenterologists, 18 rheumatologists, 28 cardiologists, 45 pediatricians, 13 nephrologists practicing at the outpatient departments of the city of Yekaterinburg and Sverdlovsk region. Results. Among the related specialists, the most frequent incorrect answers were given on intermittent claudication (48% correct), involved arteries (49%). Rare application of TA diagnostic criteria (32%), low awareness of the TA diagnostic standard (39%) was found. The survey results confirm previously reported data on the low awareness of TA by primary care physicians. Conclusion. This is the first study to assess the primary medical service specialists awareness in the Russian Federation. Diagnosis and treatment of TA should be included in a number of educational programs and resources for continuing vocational education.

Key words: Takayasu arteritis, awareness.

Васкулит — поражение стенки сосуда любого калибра по типу очагового или сегментарного воспаления и некроза сосудистой стенки с последующим развитием окклюзивных изменений и ишемических расстройств в органах и тканях, которые кровоснабжаются соответствующими сосудами.

Системные васкулиты (СВ) характеризуются воспалительными и некротическими изменениями сосудистой стенки с вовлечением в патологический процесс сосудов разных регионов и любого калибра — от аорты до капилляров. СВ

относятся к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, которые характеризуются высокой распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным прогнозом для жизни [1].

Васкулиты подразделяются на васкулиты крупных сосудов, сосудов среднего калибра, мелких сосудов, васкулиты при ряде заболеваний и так называемые вариабельные васкулиты, когда в процесс могут вовлекаться артерии любого калибра или вены.

На основании Международной классификации болезней 10-го пере-

смотра и классификации системных васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference, 2012) была принята классификация [2], согласно которой к васкулитам с поражением крупных сосудов отнесены артериит Такаясу и гигантоклеточный артериит.

Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит с поражением крупных сосудов, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет и характеризуется артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и (или) ее главных ветвей [3]. За-

болевание встречается преимущественно в странах Азии и Южной Америки, но случаи заболевания диагностированы и в других географических регионах земного шара [4, 5]. Распространенность АТ варьирует от 0,8 до 2,6 случая на миллион человек в зависимости от региона проживания и этнической группы [6]. Данные о распространенности АТ в общей популяции Российской Федерации отсутствуют.

Этиология заболевания изучается. Описаны роли генетической, аутоиммунной, вирусной моделей развития заболевания, гиперэстрогемии в развитии данного заболевания [7, 8, 9, 10]. Обсуждается влияние генетических факторов [11, 12]. АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I класса, в отличие от гигантоклеточного артериита (ГКА), который связывают с HLA II класса [13, 14].

Верификацию диагноза АТ проводят согласно критериям Американской коллегии ревматологов (АКР, 1990) [12, 15]. АТ диагностируют при наличии трех и более следующих симптомов (чувствительность — 90,0%, специфичность — 97,8%):

- 1) возраст начала заболевания до 40 лет;
- 2) синдром перемежающейся хромоты (слабость и боли в мышцах конечностей при движениях);
- 3) ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях;
- 4) разница в показателях уровня артериального давления более 10 мм рт. ст. на плечевых артериях;
- 5) шум на подключичных артериях или брюшной аорте;
- 6) изменения при ангиографии: сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией, спазмом.

Как правило, пациенты в первую очередь обращаются к участковым терапевтам с различными жалобами, начиная от выраженной слабости до более различного характера и локализаций. Для своевременной верификации АТ требуются определенные знания и навыки, которые

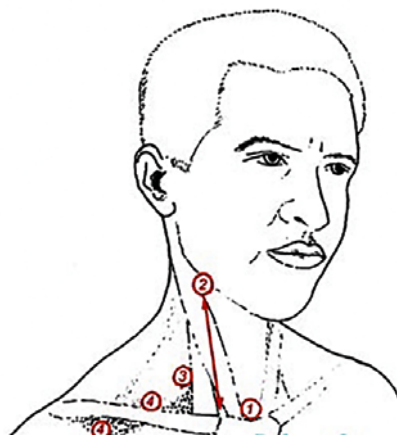


Рисунок 1. Точки аускультации артерий выше диафрагмы: 1 — дуга аорты; 2 — сонная артерия; 3 — позвоночная артерия; 4 — подключичная артерия.

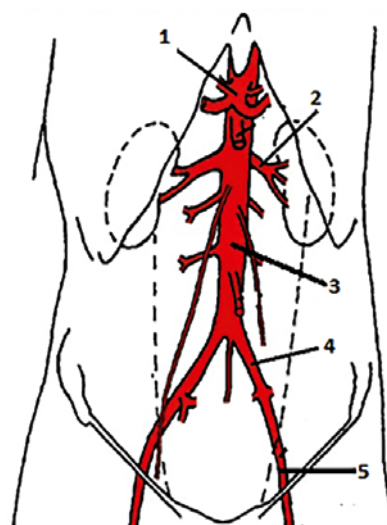


Рисунок 2. Точки аускультации артерий ниже диафрагмы: 1 — чревной ствол; 2 — левая почечная артерия, 3 — брюшной отдел аорты, 4 — левая общая подвздошная артерия; 5 — левая наружная подвздошная артерия.

ми врачи общей практики владеют недостаточно. Между тем позднее направление к ревматологу и, следовательно, позднее начало адекватной терапии может стать причиной ухудшения прогноза вследствие развития сосудистых осложнений, способных привести к стойкой утрате трудоспособности или смерти в молодом возрасте.

В работе ревматологического отделения ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» нередко встречаются случаи поздней диагностики АТ, когда, со слов пациентов, врачи первичного звена, измеряя артериальное

давление, обнаруживают его разницу на двух руках или находят ослаблений пульс на лучевой артерии, но, не зная объяснений данным симптомам, их игнорируют. Аускультация артерий, со слов пациентов, врачами первичного звена проводится крайне редко.

Вместе с тем у пациентов молодого возраста, особенно женского пола, с необъяснимым субфебрилитетом, повышением артериального давления, симптомами ишемии конечностей или головного мозга (например, слабость, утомляемость, боли в руке или ноге при нагрузке, головные боли, головокружение, боли в животе после еды и т. д.), необъяснимыми повышениями СОЭ и СРБ следует помнить об АТ и проводить необходимое клиническое исследование. Оно должно включать исследование пульса на лучевых артериях и артериях стоп, измерение АД на обеих руках или ногах (при подозрении на стеноз артерии соответствующего бассейна в случае ослабления пульса), аускультацию сонных, позвоночных, подключичных артерий, брюшной аорты и чревного ствола, почечных и подвздошных артерий (рис. 1, 2).

Наиболее доступным способом визуализации сосудистой стенки артерий на первом этапе диагностики является УЗДГ артерий, которая позволяет на ранней стадии заболевания выявить снижение оптической плотности пораженного сосуда, утолщение сосудистой стенки, появление феномена двойного контура и нарушение ламинарного потока крови. Для подтверждения диагноза используются КТ-ангиография, МРТ, ПЭТ-КТ.

По данным литературы, частота диагностических ошибок при первичном контакте с врачом превышает 80 % [16]. Вследствие этого в 80 % случаев верификация АТ происходит лишь через 2–11 лет со времени появления первых симптомов заболевания [16, 17, 18].

В ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» с 1979 по 2018 год наблюдалось 183 пациента с верифицированным АТ. Медиана срока от начала первых

Таблица 1
Общая характеристика участников опроса (медиана, 25 и 75 %)

Специалисты	Пол (женщины / мужчины)	Возраст	Врачебный стаж	Число пациентов в день
Терапевты (n = 50)	45 / 5	34,5 [30–51]	10 [5–25]	22 [10–30]
Неврологи (n = 25)	19 / 6	32 [30–38]	8 [10–15]	16 [10–20]
Гастроэнтерологи (n = 21)	21 / 0	38 [26–64]	15 [2–40]	17 [8–40]
Ревматологи (n = 18)	14 / 4	35 [34–53]	10 [8–23]	16 [15–20]
Кардиологи (n = 28)	21 / 7	41 [31–55]	12,5 [9–23]	12,5 [10–19]
Педиатры (n = 45)	43 / 2	26 [24–30]	2 [1–5]	30 [20–35]
Нефрологи (n = 13)	12 / 1	30 [27–34]	4 [1–10]	14 [10–17]

симптомов до постановки диагноза составила 4 года (25–75 %: 1–9).

С учетом вышеописанного, целью настоящей работы стала оценка уровня знаний врачей первичного звена об артериите Такаясу.

Материалы и методы

Проведено одномоментное пилотное анкетирование врачей города Екатеринбурга и Свердловской области с целью оценки уровня знаний врачей амбулаторной службы об артериите Такаясу. Исследование соответствовало требованиям соответствующего рода исследований [21, 22]. Для исследования была разработана специальная анкета, включающая основные вопросы клинической картины, диагностики, лечения артериита Такаясу, а также персонализированные данные об анкетированных специалистах — пол, возраст, стаж работы, количество пациентов в день и др. Исследование носило анонимный и добровольный характер. Анкетирование проводилось в двух вариантах: врачам раздавались анкеты в печатном виде в поликлиниках г. Екатеринбурга, на конференциях, во время обучения специалистов на кафедре терапии ФПК и ПП Уральского государственного медицинского университета, Городского центра медицинской профилактики, так и с помощью электронных анкет, которые специалисты могли пройти в режиме он-лайн (goo.gl/forms/ptmjpeOqNZj4f6ad2). Использовалась анкета с закрытыми типами вопросов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием Statistica 7 и про-

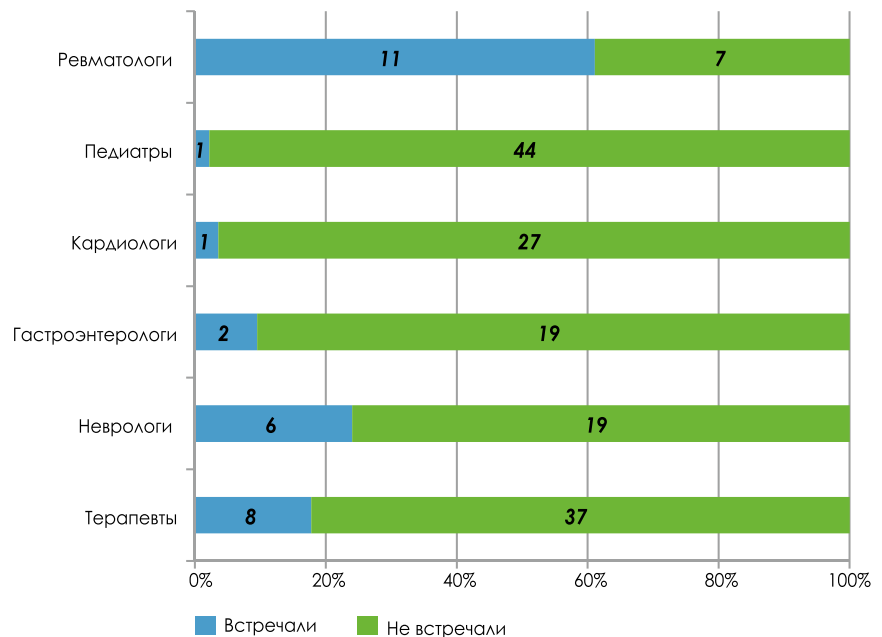


Рисунок 3. Доля респондентов различных специальностей, встречающих в своей практике пациентов с АТ.

граммного обеспечения Microsoft Excel. Количественные данные исследования представлены в виде медиан, а также верхнего и нижнего квартилей.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России.

Результаты

Основные демографические и профессиональные параметры характеристики участников опроса свидетельствуют о достаточно большом собственном клиническом опыте респондентов (табл. 1).

Подавляющее число респондентов ответили, что пациенты с АТ никогда к ним не обращались (рис. 3). Среди них 37 терапевтов (74 %), 19

неврологов (76 %), 19 гастроэнтерологов (95 %), 27 кардиологов (96 %), 44 педиатра (98 %), 7 ревматологов (39 %) и 8 нефрологов (61,5 %). При этом лишь 5 (2,5 %) врачей консультировали более пяти пациентов с АТ в течение года.

Меньше всего правильных ответов было получено относительно следующих вопросов: «Какие артерии поражаются при АТ?» (49 %), «Характерна ли для АТ перемежающаяся хромота?» (48 %), знания и использования специалистами критерии диагностики АТ (32 %), что является «золотым стандартом» верификации диагноза АТ (39 %). Ревматологи статистически значимо чаще, чем врачи других специальностей, правильно отвечали на подавляющее число вопросов (табл. 2).

Таблица 2
Доли респондентов различных специальностей, правильно ответивших на вопросы анкеты

Вопросы	Общее число врачей (n = 200)	Терапевты и педиатры (n = 95)	Узкие специалисты кроме ревматологов (n = 87)	Ревматологи (n = 18)	p*	χ²*
Какие артерии поражаются при АТ?	99 (49%)	41 (43%)	40 (46%)	18 (100%)	0,00005	19,78022
В каком возрасте обычно возникает АТ?	131 (65%)	51 (53%)	76 (87%)	18 (100%)	0,00000	26,16065
Кого чаще поражает АТ?	119 (59%)	48 (50%)	66 (76%)	17 (94%)	0,00034	15,97107
Основные артерии — мишени АТ?	109 (54%)	45 (47%)	47 (54%)	17 (94%)	0,00107	13,68796
Характерна ли для АТ перемежающаяся хромота?	96 (48%)	37 (39%)	44 (50%)	15 (83%)	0,00239	12,07691
Характерно ли при АТ ослабление пульса на плечевой артерии?	147 (73%)	58 (61%)	71 (81%)	18 (100%)	0,00004	20,34332
Характерна ли при АТ разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст.?	141 (70%)	58 (61%)	66 (76%)	17 (94%)	0,00990	9,229898
Характерен ли при АТ шум на подключичных артериях или брюшной аорте?	132 (66%)	52 (55%)	62 (71%)	18 (100%)	0,00060	14,84196
Характерны ли при АТ изменения на ангиографии?	162 (81%)	68 (72%)	76 (87%)	18 (100%)	0,00714	9,884559
Может ли при АТ наблюдаться артериальная гипертензия?	114 (57%)	40 (42%)	58 (66%)	16 (88%)	0,00016	17,54475
Могут ли при АТ наблюдаться боли в животе?	143 (71%)	54 (56%)	71 (81%)	18 (100%)	0,00006	19,33752
Может ли при АТ наблюдаться головные боли, головокружения?	146 (73%)	56 (59%)	72 (83%)	18 (100%)	0,00012	18,10112
Наиболее частые осложнения при АТ?	139 (69%)	54 (56%)	67 (77%)	18 (100%)	0,00035	15,92877
Используете ли вы критерии диагностики АТ Американской коллегии ревматологов?	64 (32%)	19 (20%)	28 (32%)	17 (94%)	0,00000	38,98021
Что является «золотым стандартом» верификации диагноза АТ?	78 (39%)	22 (23%)	43 (49%)	13 (72%)	0,00003	21,08230
Проводите ли вы аускультацию артерий при осмотре пациентов?	110 (55%)	44 (46%)	50 (57%)	16 (88%)	0,00387	11,10822
Измеряете ли вы артериальное давление на обеих верхних конечностях пациенту при осмотре?	121 (60%)	54 (56%)	53 (61%)	14 (77%)	0,10104	4,584600
Оцениваете ли вы симметричность пульса на верхних конечностях пациенту при осмотре?	101 (50%)	41 (43%)	46 (53%)	14 (77%)	0,02565	7,326588
Измеряете ли вы артериальное давление на нижних конечностях пациенту при осмотре?	70 (35%)	33 (35%)	29 (33%)	8 (44%)	0,38466	1,910830
Препараты первой линии для лечения АТ?	154 (77%)	70 (73%)	77 (88%)	17 (94%)	0,06728	5,397902

Примечание: p* — достоверность различий при сравнении между тремя подгруппами врачей.

Обсуждение

Впервые проведено исследование, направленное на оценку знаний врачей различных специальностей об АТ.

Полученные нами результаты свидетельствуют о недостаточном уровне знаний врачей различных специальностей об АТ. Несмотря на высокие значения в ответах на некоторые вопросы, знания опрошенных нами специалистов не носят системного характера. Возможно, это обусловлено ведением больных с АТ преимущественно ревматологами и низкой настороженностью к обсуждаемой патологии врачей других специ-

альностей. В то же время именно участковые терапевты и другие специалисты амбулаторного звена могут впервые столкнуться с проявлениями АТ, являющимися основанием для направления больного на консультацию ревматолога.

Нельзя исключить, что значительная часть респондентов, ответивших, что не встречали АТ в своей практике, в действительности просто не распознали клинические проявления обсуждаемого заболевания у части своих пациентов.

Общемедицинское и социальное значение АТ в настоящее время мо-

жет быть недооценено. Заболевание поражает молодых людей трудоспособного возраста, как правило, еще не в полной мере реализовавших свой репродуктивный потенциал.

В настоящее время при наличии лабораторных и инструментальных методик диагностики практикующие врачи часто недооценивают важность классических методов пропедевтики при осмотре больных. При дополнительном расспросе пациентов с АТ большинство из них не смогли вспомнить, чтобы у них проводилась аускультация артерий, оценка симметричности пульса, из-

мерения артериального давления на обеих конечностях при обращении к специалисту. При АТ из-за формирования коллатерального кровообращения зачастую нет корреляции между клинической картиной и тяжестью поражения артерий, и именно при аускультации артерий можно выслушать шумы, что в последующем поможет расширить диагностический поиск и, возможно, вовремя установить диагноз [3, 17].

Для повышения уровня знаний о системных васкулитах, с которыми на практике могут столкнуться врачи как амбулаторной службы, так и стационаров различного профиля, необходима разработка образовательных программ и ресурсов для непрерывного профессионального образования для врачей с акцентом на редкие патологии в целом и АТ, в частности. Создание информационного сайта для врачей, а также для пациентов с АТ может способствовать улучшению диагностики и результатов лечения обсуждаемой патологии.

Осведомленность врачей играет ключевую роль в ранней верификации диагноза и как, отмечал Е. М. Тареев: «Есть только один путь формирования врача: больной — книга, книга — больной».

Выводы

1. Выявлен недостаточный уровень информированности практикующих врачей амбулаторной службы об основных клинических проявлениях и критериях диагноза артериита Такаюсу.
2. Недостаточная настороженность по отношению к АТ может обусловить несвоевременную диагностику заболевания.
3. Вопросы клинических проявлений и принципов диагностики системных васкулитов следует шире включать в образовательные программы для врачей различных специальностей.

Ограничения исследования

Несмотря на то что исследование носило добровольный и анонимный характер и анкетирование проводилось в условиях ограниченного времени, мы не исключаем получения

завышенных результатов за счет использования врачами дополнительных источников информации при анкетировании, а также желания казаться лучше. Так, на вопрос об измерении АД на ногах положительно ответили 35 % врачей первичного звена, что соответствует ответам узких специалистов, при том что уровень знаний у терапевтов и педиатров был ниже, чем у последних. Вместе с тем различные специалисты при анкетировании находились в равных условиях, что не повлияло на межгрупповые различия.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Шилкина Н. П., Дряженкова И. В. Системные васкулиты: этапы диагностики. *Терапевтический архив* 2013; 85 (4): 39–42.
2. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A., Basu N., Cid M. C., Ferrario F., Flores-Suarez L. F., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
3. Бокерия ЛА, Покровский АВ, Сокуренок ГЮ, и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. Москва. 2013: 72. [Bockeria LA, Pokrovsky AV, Sokurenko GU, and others. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries // Russian agreement paper. Moscow. 2013: 72].
4. Арабидзе ГГ, Абугова СП, Матвеева ЛС. Клинические аспекты болезни Такаюсу (215 наблюдений). *Тер. Архив.* 1980; 5: 124–129. [Arabidze GG, Abugova SP, Matveeva LS. Clinical aspects of Takayasu's disease (215 observations). *Ter. Archive.* 1980; 5: 124–129].
5. Aydin S. Z., Yilmaz N., Akar S. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index Takayasu. *Rheumatology.* 2010; 49 (10): 1889–1893.
6. Абдуллаева МА. Влияние терапии экватором и тессиромом на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с неспецифическим аортоартериитом. *Наука молодых.* 2015; 3: 40–46. [Abdullaeva MA. Effect of therapy with the equator and tessirone on the clinical symptoms and functional state of the vascular endothelium in patients with nonspecific aortoarteritis. *Science is young.* 2015; 3: 40–46].
7. Волосников ДК, Глазырина ГА, Серебрякова ЕН, и др. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаюсу) у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического случая. *Трудный пациент.* 2015; 2 (13): 36–39. [Volosnikov DK, Glazyrin GA, Serebryakova EN, and others. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu arteritis) in children and adolescents: a review of the literature and a description of a clinical case. *Difficult patient.* 2015; 2 (13): 36–39].
8. Abularrage CJ, Slidell MB, Arora S. Takayasu disease. *Rutherford Vascular Surgery.* 2009; 78 (2): 100–106.
9. Darmochwał-Kolarz D, Chara A, Korzeniewski M, et al. Takayasu's arteritis in pregnancy — a case report. *Ginekol Pol.* 2014; 85 (1): 62–65.

10. Watanabe R I, Ishii T, Nakamura K, et al. Ulcerative colitis is not a rare complication of Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2014; 24 (2): 372–373.
11. Mehra NK, Jaini R, Baramurugan A, et al. Immunogenetic analysis of Takayasu arteritis in Indian patients. *Int J Cardiol.* 1998; 66: 127–132. 10.1016/S0167-5273 (98)00160-0.
12. Numano F. Hereditary factors of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 68–72. 10.1007/BF01744547.
13. Бекетова ТВ, Насонов ЕА. Инновационные методы лечения артериита Такаюсу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (5): 536–548.
14. Vargas-Alarcón G, Soto ME, Pérez-Hernández N, et al. Comparative study of the residues 63 and 67 on the HLA-B molecule in patients with Takayasu's arteritis and tuberculosis. *Cell Biochem Funct.* 2008; 26 (7): 820–823.
15. Souza W, Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *Journal Autoimmun.* 2014; 48: 79–83.
16. Покровский АВ, Зотиков АЕ, Юдин ВИ. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М., 2002.
17. Сивакова ОА, Чихладзе НМ, Балахонova ТВ, и др. Клинические проявления и особенности ультразвуковой диагностики неспецифического аортоартериита при синдроме поражения ветвей дуги аорты. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2007; 2: 59–66. [Sivakova OA, Chikhladze NM, Balakhonova TV, and others. Clinical manifestations and features of ultrasound diagnostics of nonspecific aortoarteritis in the syndrome of affection of the aortic arch branches. *Cardiovasc. ter. and prof.* 2007; 2: 59–66].
18. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu Arteritis in Europe. *Rheumatology* 2005; 44 (8): 1012–5.
19. Решетников АВ. Особенности подготовки и проведения медико-социологических исследований. *Экономика здравоохранения.* 2001; 1: 38. [Reshetnikov AV. Features of the preparation and conduct of medical and sociological research. *Health economics.* 2001; 1: 38].
20. Решетников АВ, Ефименко СА, Астафьев ЛМ. Методика проведения медико-социологических исследований: Учебное пособие. М.; 2003. [Reshetnikov AV, Efimenko SA, Astafyev LM. Methods of conducting medical and sociological research: Textbook. М.; 2003].

Для цитирования. Бородина И. Э., Попов А. А., Шардина Л. А., Козулин А. А., Осадная Н. А. Артериит Такаюсу, диагностика и информированность врачей о заболевании // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике».* — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 29–33.



Клинико-функциональные и инструментальные результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при первичном остеоартрите

Д. В. Волченко, к.м.н., врач травматолог-ортопед¹

А. Ю. Терсков, к.м.н., рук. Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

И. Ф. Ахтямов, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний²

Ю. Д. Удалов, к.м.н., зам. ген. директора¹

О. А. Созонов, врач травматолог-ортопед¹

М. Н. Величко, зав. отделением спортивной травматологии и спортивной медицины¹

Е. Я. Шпиз, врач травматолог-ортопед¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Clinical, functional and instrumental results of total hip arthroplasty in primary osteoarthritis

D. V. Volchenko, A. Yu. Terskov, I. F. Akhtyamov, Yu. D. Udalov, O. A. Sozonov, M. N. Velichko, E. Ya. Shpiz

State Scientific Centre of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Centre n.a. A. I. Burnazyan, Moscow; Russia
Kazan State Medical University, Kazan; Russia

Резюме

Исследование посвящено сравнительному анализу клинико-функциональных и рентгенологических результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с первичным остеоартритом. Целью работы являлось улучшение результатов тотального эндопротезирования у пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренного сустава на основании выбора оптимального типа фиксации компонентов. В исследование было включено 125 пациентов (68 женщин, 57 мужчин) с первичным коксартритом, которым было выполнено 125 операций тотального одностороннего эндопротезирования. В зависимости от типа фиксации компонентов пациенты были распределены на две группы. В I группу (N = 63; средний возраст $69,8 \pm 3,1$ года; от 34 до 75 лет) были включены пациенты с бесцементной фиксацией эндопротеза (De Puy, Zimmer, титановые чашки, титановые ножки типа Corail и Zweymuller), во II группу (N = 62; средний возраст $67,2 \pm 2,7$ года; от 44 до 87 лет) — с цементной фиксацией (Zimmer, Smith & Nephew — низкопрофильная чашка Muller, ножка Muller), во всех случаях применялась пара трения «металл — полиэтилен», размер головки — 32 мм. Оценка результатов проводилась через 2, 6 месяцев, 1 год, 5 и 10 лет после операции и включала в себя оценку функционального состояния (Harris Hip Score), анализ рентгенограмм, а также частоты осложнений и ревизионных вмешательств. Не было получено достоверных различий по частоте развития глубокой перипротезной инфекции, тромбозомболических осложнений, возникновению гематом, параартикулярных оссификаций, асептической нестабильности, вывихов и ревизионных вмешательств. Клинико-функциональная оценка показала более быструю положительную динамику при использовании цементных эндопротезов в раннем периоде (до 6 месяцев), в дальнейшем показатели оказались сопоставимы в обеих группах. Остеолиз на границе фиксации имплантата зафиксирован в двух случаях в группе I и в 11 случаях в группе II ($p < 0,05$). В группе I во время операции зафиксировано восемь перипротезных переломов проксимального отдела бедренной кости, в группе II данное осложнение получено у одного пациента ($p < 0,05$). Стресс-шилдинг синдром выявлен у шести пациентов в группе I, в группе II данного осложнения выявлено не было ($p < 0,05$). Таким образом, оба метода сопоставимы по результатам и в равной степени могут быть применимы для хирургического лечения пациентов с первичным остеоартритом, что позволяет значительно расширить возможности специализированной медицинской помощи и эффективной реабилитации данной категории больных.

Ключевые слова: первичный остеоартрит, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, цементный, бесцементный.

Summary

A comparative analysis of the clinical, functional and radiological results of total hip arthroplasty (THA) in pts with primary osteoarthritis (PA) was carried out. The aim was to improve the results of THA in pts with degenerative diseases of the hip joint based on the choice of the optimal type of components fixation. The study included 125 patients (68 women, 57 men) with primary coxarthrosis who underwent 125 operations of unilateral THA. All pts were divided into two groups depending on the type of components fixation. Group I (N = 63; average age 69.8 ± 3.1 ; from 34 to 75 years) included pts with cementless fixation (DePuy, Zimmer, titanium cups, titanium stems such as Corail and Zweymuller), in group II (N = 62; average age 67.2 ± 2.7 ; from 44 to 87 years) — with cement fixation (Zimmer, Smith & Nephew — low-profile Muller cup, Muller stem). Metal-polyethylene friction pair and head size 32 mm were used in all cases. Evaluation of the results was carried out on 2, 6 months, 1, 5, 10 years after the operation and included: functional state assessment (Harris Hip Score), radiographs analysis, as well as the frequency of complications and revision interventions. There were no significant differences in the incidence of deep periprosthetic infection, thromboembolic complications, hematomas, paraarticular ossifications, aseptic loosening, dislocations and revision interventions. There was faster positive dynamics in the early period (up to 6 months) when using cemented THA. Subsequently all the indicators were comparable in both groups. Osteolysis at the border of implant fixation was recorded in two cases in group I and in 11 cases in group II ($p < 0,05$). In group I, eight periprosthetic intraoperative fractures of the proximal hip were recorded; in group II, this complication was obtained in one pt ($p < 0,05$). Stress-shielding syndrome was detected in six pts from group I. This complication was not detected in group II ($p < 0,05$). Thus, both methods are comparable in results and can be equally applicable for the surgical treatment of patients with primary osteoarthritis, which can significantly expand the possibilities of specialized medical care and effective rehabilitation of this category of patients.

Key words: primary osteoarthritis, total hip arthroplasty, cement, cementless.

Введение

Первичный остеоартрит (ОА) является самым распространенным дегенеративным заболеванием суставов, приводящим к выраженному болевому синдрому, функциональным нарушениям и инвалидизации [1].

Согласно статистическим отчетам, ОА выявлен у 21 млн человек в США (7% населения); в России, по официальным данным, насчитывается около 4 млн пациентов с ОА (2,9% населения), однако, по данным ряда авторов, в действительности их количество выше в четыре раза [2].

В случае неэффективности консервативной терапии, сохранении стойкого, интенсивного болевого синдрома и выраженном нарушении функции сустава, приводящих к снижению качества жизни пациентов, ставится вопрос о хирургическом лечении первичного ОА. Наиболее эффективным и часто выполняемым при ОА хирургическим вмешательством является тотальное эндопротезирование крупных суставов. В США к 2013 году выполнено около 420 тыс. данных операций; по отчетам национального регистра Великобритании, в 2003–2015 годах произведено около 800 тыс. имплантаций искусственных суставов при коксартрите [3].

Потребность в эндопротезировании крупных суставов постоянно растет. Согласно статистическим отчетам, количество данных хирургических вмешательств в США к 2030 году увеличится на 171%. Кроме этого, происходит омоложение возрастной структуры пациентов [4]. В США эндопротезирование тазобедренного сустава в 46% случаев выполняется пациентам младше 65 лет [5].

С момента первого применения искусственных суставов были начаты исследования и разработки, направленные на улучшение качества и удлинение срока функционирования имплантатов, снижение количества ревизионных вмешательств и осложнений [6, 7].

На отдаленные результаты эндопротезирования суставов оказывает влияние большое количество факторов, связанных как с состоянием пациента, так и хирургическими методиками, особенностями применяемых конструкций, методикой фиксации компонентов. По данным национальных регистров,

основным показанием к ревизионным вмешательствам и замене эндопротеза является развитие асептической нестабильности компонентов, то есть потеря стабильной фиксации [8].

Большинство современных тотальных эндопротезов тазобедренного сустава состоят из бедренного компонента (ножки), вертлужного компонента (чашки) и головки. Фиксация имплантатов в костной ткани производится при помощи цемента (полиметиметакрилата) или путем плотной посадки (бесцементная).

С момента внедрения в клиническую практику «золотым стандартом» фиксации эндопротеза в костной ткани являлось применение костного цемента. По данным некоторых авторов, частота ревизионных вмешательств при цементном эндопротезировании, выполняемых в связи с нестабильностью, составляла 12% в сроки до 25 лет [9]. Однако в ряде исследований было установлено прогрессивное развитие остеолита, развитие которого связали с воздействием на костную ткань цемента и частиц полиэтилена [10]. С целью устранения данного осложнения были разработаны компоненты с покрытиями, обеспечивающими возможность бесцементной фиксации. Первичная стабильность в этом случае происходит за счет press-fit-установки, окончательная стабилизация связана с вращением костной ткани в поверхность имплантатов.

При этом данные различных исследований о преимуществах того или иного метода фиксации противоречивы и неоднозначны. Во многих случаях проводилось сравнение только рентгенологических результатов, в группах с различными поражениями тазобедренного сустава, при одно- и двухсторонней артропластике или только отдельных компонентов, что в итоге усложняет интерпретацию полученных данных.

В связи с этим задачей нашего исследования являлось определение предпочтительного типа фиксации эндопротеза тазобедренного сустава на основании

анализа клинико-функциональных и рентгенологических результатов у пациентов с остеоартритом и аваскулярным некрозом головки бедренной кости.

Цель исследования: улучшение результатов тотального эндопротезирования у пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренного сустава при различных типах фиксации компонентов.

Материалы и методы

В исследование было включено 125 пациентов (68 женщин, 57 мужчин) с первичным ОА, которым было выполнено 125 операций первичного тотального одностороннего эндопротезирования. В зависимости от типа фиксации компонентов пациенты были распределены на две группы. В I группу (N = 63; средний возраст $69,8 \pm 3,1$ года; от 34 до 75 лет) были включены пациенты с бесцементной фиксацией эндопротеза (De Puy, Zimmer, титановые чашки, титановые ножки типа Corail и Zweymuller), во II группу (N = 62; средний возраст $67,2 \pm 2,7$ года; от 44 до 87 лет) — с цементной фиксацией (Zimmer, Smith & Nephew — низкопрофильная чашка Muller, ножка Muller), во всех случаях применялась пара трения «металл — полиэтилен», размер головки — 32 мм. Распределение пациентов по возрасту и полу в сравниваемых группах представлено в табл. 1.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие в анамнезе хирургических вмешательств на тазобедренном суставе; посттравматические и инфекционные артриты; наличие сопутствующей патологии, значительно ограничивающей функциональное состояние пациента; опухоли области тазобедренного сустава; выраженная костная деструкция, требующая дополнительной реконструкции (костной пластики, замещения дефектов титановыми трансплантатами и т.д.); системные заболевания соединительной ткани.

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту и полу в сравниваемых группах

	Группа I	Группа II
Средний возраст, лет	$69,8 \pm 3,1$	$67,2 \pm 2,7$
Женщин	36	32
Мужчин	27	30
Всего пациентов	63	62

Таблица 2
Распределение пациентов в группах по нозологии, абс. (%)

Диагноз	Группа I (N = 63)	Группа II (N = 62)
Первичный деформирующий остеоартрит тазобедренного сустава	51 (80,95)	55 (88,71)
Аваскулярный некроз головки бедренной кости	12 (19,05)	7 (11,29)
Всего	63 (100)	62 (100)

Таблица 3
Балльная оценка параметров выбора типа фиксации имплантата

Пол		Возраст		Индекс Singh		МК индекс	
	Баллы	Лет	Баллы	Степень	Баллы	Значение	Баллы
Мужчины	0	До 50	0	7	0	> 3,0	0
Женщины	1	50–60	1	6–5	1	3,0–2,7	1
		61–70	2	4–3	2	2,6–2,3	2
		70 и старше	4	2–1	4	< 2,3	4

Эндопротезирование выполнялось преимущественно по поводу первичного деформирующего остеоартрита тазобедренного сустава, а также аваскулярного некроза головки бедренной кости на фоне ОА (табл. 2).

Предоперационное обследование пациентов включало в себя сбор жалоб, анамнеза, измерение длины конечностей, амплитуды подвижности в суставах, рентгенографию поврежденного сустава и общепринятые лабораторные исследования. Перед операцией больных консультировали терапевт и анестезиолог, а при наличии сопутствующих заболеваний проводилась корригирующая терапия.

Основное внимание уделялось детальному предоперационному планированию, целью которого являлось восстановление нормальных анатомо-функциональных взаимоотношений в тазобедренном суставе (геометрия сустава), что имеет важное значение для длительного функционирования эндопротеза.

Всем пациентам производилась рентгенография костей таза в прямой проекции, по показаниям — МРТ, КТ таза. Для определения толщины кортикального слоя, ширины и формы костномозгового канала, в который будет устанавливаться ножка эндопротеза, выполнялась рентгенография бедренной кости в аксиальной проекции.

После получения рентгенограмм с них готовились скиаграммы на прозрачной бумаге, которые совмещались со специальными шаблонами компонентов имплантата. Данные шаблоны выполнены на прозрачной пленке с учетом 15%-ного увеличения рентгенографического изображения тазобедренного сустава.

При выборе типа фиксации эндопротеза (бесцементный или цементный) нами использовался способ, предложенный L. Spotorno — S. Romagnoli [11]. Метод основан на балльной оценке четырех параметров: пол пациента; возраст; индекс Singh; морфокортикальный индекс (табл. 3).

Согласно сумме баллов производится выбор типа фиксации компонентов эндопротеза:

- 0–4 балла — бесцементная фиксация;
- 5 баллов — цементная или бесцементная фиксация;
- более 6 баллов — цементная фиксация.

Все хирургические вмешательства выполнялись под спиноэпидуральной анестезией, первые сутки после операции пациенты наблюдались в палате интенсивной терапии. Эндопротезирование тазобедренного сустава выполнялось в положении пациента на спине из переднелатерального доступа по Hardinge.

Установка бесцементных компонентов производилась путем press-fit-фиксации, при необходимости вертлужный компонент дополнительно фиксировался спонгиозным винтом.

При использовании цементных эндопротезов размешивание и подготовка костного цемента производились без использования вакуума, чашка устанавливалась в ацетабулярную впадину на костном цементе без его дополнительной прессуризации. Для создания равномерной мантии бедренный компонент цементировался с применением костной пробки (полиэтиленового ретриктора), устанавливаемой дисталь-

нее конца ножки, использовался шприц для ретроградного введения цемента.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась профилактика венозных тромбозов, назначались антикоагулянты в течение всего срока стационарного лечения до 6 недель с момента выписки, эластическая компрессия нижних конечностей. С целью профилактики инфекционных осложнений назначался цефазолин (1,0) внутривенно за 30 минут до разреза, далее внутривенно (по 1,0) три раза в течение первых суток с момента операции.

Со вторых суток назначались ЛФК и ФТЛ, разрешалась ходьба с дополнительными средствами опоры с дозированной нагрузкой на оперированную конечность до 8 недель с момента операции.

Оценка результатов проводилась через 2, 6 месяцев, 1 год, 5 и 10 лет после операции. На контрольном осмотре выполнялась рентгенография таза в прямой и аксиальной проекциях оперированного сустава. При анализе рентгенограмм в первую очередь особое внимание уделялось выявлению признаков нестабильности фиксации: появлению областей остеолита, изменению положения компонентов эндопротеза.

Для комплексной оценки функционального состояния тазобедренного сустава применялся опросник Harris Hip Score (HHS), разработанный Willam Harris (1969). Плюсом данной методики является возможность комплексной оценки объективных и субъективных данных пациента [12].

Опросник включает в себя 18 вопросов, ответы на которые соответствуют определенному количеству

Таблица 4
Сравнительный анализ частоты осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнения	Группа I (N = 63)	Группа II (N = 62)	χ^2	F	t	p
Глубокая перипротезная инфекция, абс. (%)	1 (1,59)	1 (1,61)	0,492	1,00000	—	> 0,05
Тромбозмембранные осложнения, абс. (%)	0	1 (1,61)	0,000	0,49600	—	> 0,05
Гематомы, абс. (%)	1 (1,59)	0	0,000	1,00000	—	> 0,05
Параартикулярные оссификаты, абс. (%)	1 (1,59)	1 (1,61)	0,492	1,00000	—	> 0,05
Остеолиз на границе фиксации имплантата, абс. (%)	2 (3,17)	11 (17,74)	5,639	0,00857	—	< 0,05
Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, абс. (%)	2 (3,17)	4 (6,45)	0,192	0,43968	—	> 0,05
Стресс-шилдинг, абс. (%)	6 (10)	0	4,293	0,02759	—	< 0,05
Вывихи эндопротеза, абс. (%)	1 (1,59)	2 (3,23)	0,000	0,61893	—	> 0,05
Перипротезные переломы во время операции, абс. (%)	8 (13)	1 (1,61)	4,208	0,03251	—	< 0,05
Повторные операции, абс. (%)	5 (7,94)	6 (9,68)	0,001	0,76289	—	> 0,05
Кровопотеря во время операции, мл	624 ± 135	513 ± 157	—	—	0,54	0,59
Время операции, мин.	87 ± 12	99 ± 18	—	—	0,55	0,58

баллов, конечный результат оценивается согласно общей сумме: 90–100 баллов — результат лечения оценивается как отличный; 80–89 баллов — хороший; 70–79 баллов — удовлетворительный; результат менее 70 баллов считается неудовлетворительным.

В обеих группах проводился анализ частоты осложнений и ревизионных вмешательств, оценивались продолжительность операции и кровопотеря.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ IBM SPSS Statistics v. 23 и AMOS v. 23. Достоверность параметрических показателей в группах устанавливалась вычислением t-критерия Стьюдента, непараметрических показателей — с использованием критериев Хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера (F).

Результаты

Оценка результатов произведена у 125 пациентов (68 женщин, 57 мужчин) через 2, 6 месяцев, 1 год, 5 и 10 лет после операции.

Основные осложнения, зафиксированные за период наблюдения, приведены в табл. 4.

При анализе частоты осложнений в исследуемых группах не было получено достоверных различий по следующим показателям: развитие глубокой перипротезной инфекции, тромбозмембранных осложнений, возникновения гематом, параартикулярных оссификатов.

Асептическая нестабильность компонентов выявлена в двух случаях в группе I и у четырех пациентов в группе II, однако разница не была статистически значимой ($p > 0,05$).

В то же время остеолиз на границе фиксации вертлужного и бедренного компонентов зафиксирован в двух случаях в группе I и в 11 случаях в группе II, причем разница была статистически достоверной ($p < 0,05$). Таким образом, минимальные начальные рентгенологические признаки нестабильности при цементной фиксации встречались чаще, чем клинические проявления (боль, нарушение функции, изменение расположения компонентов и т.д.). Данный факт может быть связан с особенностями воздействия полиметилметакрилата и частиц износа полиэтилена на костную ткань, которые индуцируют развитие остеолита на границе фиксации. При бесцементной фиксации в большинстве случаев линии резорбции выявляются при нестабильности компонентов эндопротеза.

Стресс-шилдинг синдром представляет собой синдром перераспределения нагрузки с развитием резорбции в проксимальном отделе и утолщением кортикального слоя бедренной кости в области фиксации ножки эндопротеза. Основным его симптомом являются боли в верхней трети бедра, он выявлен у шести пациентов в группе I ($p < 0,05$). В группе II данного осложнения выявлено не было. По всей вероятности, это связано с тем, что нагрузка при цементной технике фиксации распределяется более равномерно.

Количество вывихов эндопротезов было сопоставимо в обеих группах, так как данное осложнение чаще связано с особенностями установки и характеристиками имплантатов (размер головки, антилюксационные модели чашек, офсет ножки).

В группе I во время операции было зафиксировано восемь переломов проксимального отдела бедренной кости, в группе II данное осложнение получено у одного пациента ($p < 0,05$). Все переломы представляли собой трещины в области опилов шейки. Для предотвращения распространения линии перелома дистальнее на диафиз у пяти пациентов производилась фиксация проволочным серкляжом. По всей видимости, более частому возникновению данного осложнения при бесцементном эндопротезировании способствует высокое стрессовое усилие при обработке канала бедренной кости и установке ножки, обусловленное необходимостью плотной посадки.

В группе I было выполнено пять повторных хирургических вмешательств: два ревизионных эндопротезирования при асептической нестабильности; одна операция в связи рецидивирующими вывихами; одна по поводу перипротезного перелома, возникшего после падения; одна — двухэтапное ревизионное вмешательство при перипротезной инфекции. В группе II произведено шесть повторных хирургических вмешательств: четыре ревизионных эндопротезирования при асептической нестабильности; одна операция в связи с рецидивирующими вывихами; одно ревизионное двухэтапное эндопротезирование при глубокой перипротезной инфекции.

Объем кровопотери в группе I составил 624 ± 135 мл, в группе II — 513 ± 157 мл ($p > 0,05$), продолжительность операции была выше в группе II — 99 ± 18 мин. по сравнению с группой I — 87 ± 12 мин. ($p > 0,05$).

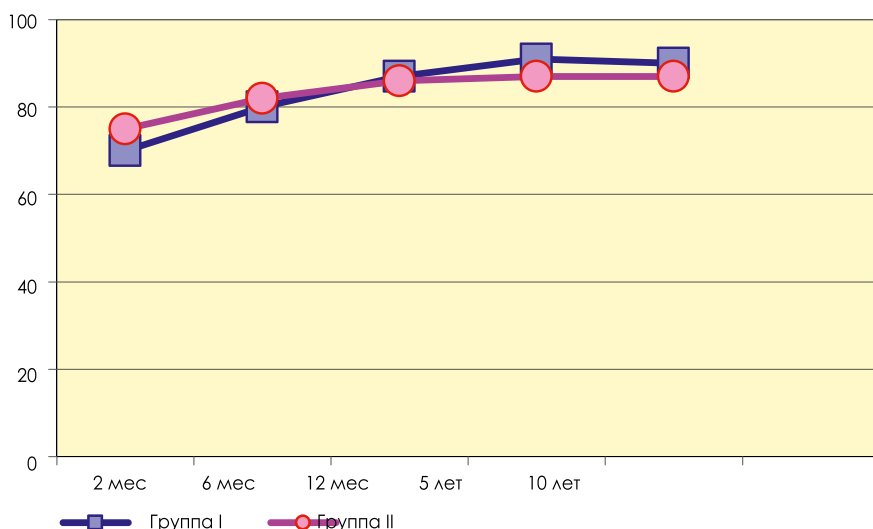


Рисунок. Динамика функционального состояния в исследуемых группах.

Функциональная оценка

На момент осмотра более 90 % пациентов в обеих группах были социально реабилитированы, бытовая и трудовая активность восстановлена на удовлетворяющем их уровне.

Динамика функционального состояния в исследуемых группах представлена на рисунке.

Следует отметить, что результаты функциональной оценки были лучше в группе II в сроки 2 и 6 месяцев, в более поздние сроки (1 год, 5 и 10 лет) средние показатели стали выше в группе I, однако разница не была достоверной. Данный факт может быть связан с особенностями послеоперационного ведения пациентов. При цементной технике во время операции достигается абсолютная стабильность и возможна полная нагрузка на оперированную конечность сразу после оперативного лечения, в то время как при бесцементной в большинстве случаев нами рекомендовалось дозированное прогрессивное увеличение нагрузки.

Дискуссия

На современном этапе тотальное эндопротезирование позволяет купировать болевой синдром, улучшить качество жизни и успешно восстановить функцию у пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренного сустава на длительный период времени [13].

Поворотным моментом в истории развития эндопротезирования являются разработка сэром Чарнли (sir John Charnley) теории низкофрикционной

артропластики и успешное применение с 1962 года тотальных эндопротезов тазобедренного сустава, состоящих из металлической головки, полиэтиленовой чашки и ножки, фиксирующихся в кости при помощи костного цемента [14]. Дальнейший анализ долгосрочных результатов выявил прогрессивное увеличение асептического перипротезного остеолита, деструкции костной ткани на границе цемента и кости, в связи с чем был введен термин «цементная болезнь» [15].

Для предотвращения осложнения начались разработки бесцементных эндопротезов, однако первичные данные о применении этих имплантатов оказались не столь удачными и не показали явных преимуществ. Дальнейшая модификация дизайна, усовершенствование поверхности компонентов, обеспечивающей врастание кости, позволили снизить частоту нестабильности и улучшить долгосрочные результаты [16].

Исследования, посвященные сравнению применения цементных и бесцементных эндопротезов тазобедренного сустава, встречаются относительно редко, в большинстве из них сравниваются разнородные группы пациентов либо проводится анализ отдельных компонентов. Данные систематических обзоров и мета-анализов рандомизированных исследований, посвященных сравнению различных способов фиксации, не свидетельствуют о явном превосходстве той или иной методики [17, 18].

Согласно данным К. Zweymuller, одним из преимуществ применения

бесцементных эндопротезов является отсутствие выраженного остеолита при развитии асептической нестабильности, в то время как при использовании цемента развивается выраженный остеолит с костной деструкцией, что значительно усложняет выполнение ревизионного эндопротезирования [19].

В исследовании Y. Kim *et al.* сообщалось о более низкой частоте тромбоэмболических осложнений при бесцементной фиксации, однако в нашем исследовании мы не получили достоверных различий при сравнении по данному показателю [20].

В исследовании С. Roder *et al.* был проведен анализ 4420 тотальных эндопротезирований тазобедренного сустава. Согласно полученным данным, частота нестабильности ацетабулярного цементного компонента ниже, чем бесцементного, а основными факторами повышенного риска являются ожирение и дисплазия [21]. По данным исследования N. Clement *et al.*, при использовании цементной методики фиксации чашки риск повторных операций ниже, чем при бесцементной фиксации [22]. В нашем исследовании мы не оценивали только вертлужный компонент изолированно на предмет нестабильности в зависимости от определенных факторов риска.

При анализе осложнений в сравниваемых нами группах мы не выявили достоверных различий в частоте развития глубокой перипротезной инфекции, тромбоэмболических осложнений, возникновения гематом, параартикулярных оссификатов, асептической нестабильности, вывихов, что согласуется с данными большинства исследований.

В исследовании А. Abdulkarim *et al.* указывалось на преимущество цементной фиксации в отношении раннего купирования болевого синдрома, что, по мнению авторов, объяснялось лучшей первичной фиксацией эндопротеза в костной ткани [23]. Клинико-функциональная оценка в сравниваемых нами группах также показала более быструю положительную динамику при использовании цементных эндопротезов в раннем периоде (в срок до 6 месяцев), что, по всей видимости, связано с особенностями послеоперационной реабилитации пациентов. В отдален-

ном периоде значения функциональной оценки были несколько выше в группе с бесцементной фиксацией ($p > 0,05$). В связи с этим требуется более тщательное изучение данных результатов в корреляции с возрастом пациентов, функциональным состоянием и особенностями реабилитационно-восстановительного лечения.

По данным национальных регистров эндопротезирования Норвегии, Дании и Швеции, частота ревизионных вмешательств ниже при использовании цементных компонентов, в то же время результаты бесцементной артропластики лучше у пациентов моложе 55 лет [24, 25]. С другой стороны, по данным ряда исследований, рентгенологические признаки нестабильности после эндопротезирования появляются раньше клинических, поэтому, если принимать за частоту осложнений количество проведенных повторных вмешательств и клинической несостоятельности, их количество может отличаться в два раза. В нашем исследовании мы не выявили достоверных различий в количестве ревизионных вмешательств, возможно, в связи с небольшим количеством анализируемых данных.

По данным работы Hailer N. *et al.*, посвященной анализу национального регистра Швеции (170413 эндопротезирований тазобедренного сустава), 10-летняя выживаемость бесцементных эндопротезов была значительно ниже, чем цементных, в основном за счет вертлужных компонентов. Бесцементные ножки реже подвергались ревизии в связи с нестабильностью, но частота перипротезных переломов при их использовании была выше в течение 2-летнего периода [26, 27]. В нашем исследовании мы оценивали частоту перипротезных переломов, возникающих в ходе операции. Частота данного осложнения была выше в группе бесцементных эндопротезов ($p < 0,05$). Вероятно, данный факт связан с особенностями хирургической техники и необходимостью создания первичной стабильности посредством press-fit-фиксации.

Проведенное нами исследование показало, что отдаленные клинико-функциональные результаты бесце-

ментных компонентов не уступают цементным. При анализе результатов тотального эндопротезирования было получено достоверное увеличение частоты перипротезных интраоперационных переломов и стресс-шилдинга бедренной кости при использовании бесцементных имплантатов, в то время как частота бессимптомного остеолита оказалась достоверно выше при цементной технике фиксации. В то же время мы уверены, что выполнение прецизионного предоперационного планирования, соблюдение атраматичной хирургической техники и современных методик цементирования позволят снизить частоту осложнений.

Несомненно, для выявления преимуществ того или иного метода фиксации необходим тщательный анализ результатов с длительным периодом исследования. На конечные результаты, кроме типа фиксации имплантатов, оказывают влияние большое количество различных факторов: хирургическая техника, дизайн имплантата, трибологические свойства пары трения и т.д. Тем не менее тщательное предоперационное планирование и индивидуальный подход к подбору эндопротеза позволяют получить отличные клинико-функциональные результаты у большинства пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренного сустава.

Таким образом, оба метода сопоставимы по результатам и в равной степени могут быть применимы для хирургического лечения пациентов с первичным ОА, что позволяет значительно расширить возможности специализированной медицинской помощи и эффективной реабилитации данной категории больных.

Список литературы

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
2. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
3. Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, *et al.* Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97: 1386–97.

4. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: Руководство / Н.В. Загородний. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 704 с.
5. Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M. 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.
6. Rothman R. H., Cohn J. C. Cemented versus cementless total hip arthroplasty. A critical review. Clin Orthop Relat Res. 1990 May; (254): 153–69.
7. Charnley J. Surgery of the hip-joint: present and future developments. Br Med J. 1960; 1: 821–6.
8. Ахтямов И. Ф., Кузьмин И. И. Ошибки и осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. Руководство для врачей. — Казань: Центр оперативной печати, 2006. — 260 с.
9. Berry DJ, Hamsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84-A: 171–177.
10. Huddleston HD. Femoral lysis after cemented hip arthroplasty. J Arthroplasty. 1988; 3: 285–97.
11. Sporno L., Romagnoli S., Ivaldo N., *et al.* The CLS system theoretical concept and result. Acta Orthop. Belgica. 1993; 59 (Suppl. 1): 144–148.
12. Harris W. H. J. Bone Jt Surg. 1969; 51A (4): 737–755.
13. Ломтатидзе Е. Ш., Ломтатидзе В. Е., Волченко Д. В. и др. Оценка функционального состояния качества жизни у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава: Палиативная медицина и реабилитация в здравоохранении: сб. науч. работ IV Конгр. с междунар. участием 24–30 апреля 2004 г., Турция. Палиативная медицина и реабилитация. 2004; 2: 90.
14. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Theory and practice. J. Charnley — Berlin *et al.*, 1979.
15. Muratoglu O. K., Bragdon C. R., O'Connor D. O., Jasty M., Harris W. H. A novel method of cross-linking ultra-high-molecular-weight polyethylene to improve wear, reduce oxidation, and retain mechanical properties. Recipient of the 1999 HAP Paul Award. J Arthroplasty. 2001; 16 (2): 149–60.
16. Sinha RK, Dungy DS, Yeon HB. Primary total hip arthroplasty with a proximally porouscoated femoral stem. J Bone Joint Surg Am. 2004; 86A: 1254–61.
17. Bourne RB, Rorabeck CH, Laupacis A, *et al.* A randomized clinical trial comparing cemented to cementless total hip replacement in 250 osteoarthritic patients: the impact on health related quality of life and cost effectiveness. Iowa Orthop J. 1994; 14: 108–14.
18. Corten K, Bourne RB, Charon KD, *et al.* What works best, a cemented or cementless primary total hip arthroplasty? minimum 17-year followup of a randomized controlled trial. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 209–17.
19. Zweymuller K. A cementless titanium hip endoprosthesis system based on press-fit fixation: basic research and clinical results. Instr Course Lect. 1986; 35: 203–25.
20. Kim YH, Suh JS. Low incidence of deep-vein thrombosis after cementless total hip replacement. J Bone Joint Surg Am. 1988; 70: 878–82.
21. Roder C, Bach B, Berry DJ, *et al.* Obesity, age, sex, diagnosis, and fixation mode differently affect early cup failure in total hip arthroplasty: a matched case-control study of 4420 patients. J Bone Joint Surg Am. 2010; 92: 1954–63.
22. Clement ND, Biant LC, Breusch SJ. Total hip arthroplasty: to cement or not to cement the acetabular socket? A critical review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2012; 132: 411–27.
23. Abdulkarim A., Ellanti P., Maffertini N., Fahey T., O'Byrne J. Cemented Versus Uncemented Fixation in Total Hip Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Orthopedic Reviews. 2013; 5 (1): e8. DOI: 10.4081/or.2013.e8.
24. Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, *et al.* The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. Acta Orthop Scand. 2000; 71: 337–53.
25. Malchau H, Herberts P, Eiser T, *et al.* The Swedish Total Hip Replacement Register. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84A (Suppl 2): 2–20.
26. Hailer NP, Garellick G, Karrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop. 2010; 81: 34–41.
27. Lucht U. The Danish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop Scand. 2000; 71: 433–9.



Ю. В. Полякова



Ю. Р. Ахвердян



Е. В. Папичев



Л. Е. Сивордова



Б. В. Заводовский



И. А. Зборовская

Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава

Ю. В. Полякова, К.М.Н., Н.С.¹

Ю. Р. Ахвердян, К.М.Н., С.Н.С.¹

Е. В. Папичев, М.Н.С.¹

Л. Е. Сивордова, К.М.Н., В.Н.С.¹

Б. В. Заводовский, Д.М.Н., проф.^{1,2}

И. А. Зборовская, Д.М.Н., проф.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», г. Волгоград

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Role of drug on basis of bioactive concentrate from small marine fish in complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of shoulder joint

Yu. V. Polyakova, Yu. R. Akhverdyan, E. V. Papichev, L. E. Sivordova, B. V. Zavodovskiy, I. A. Zborovskaya

Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology n.a. A. B. Zborovskiy, Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia

Резюме

В статье прослежены основные положения по представлениям механизмов действия медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) от простой замещающей функции до воздействия на ядерный фактор кВ, интерлейкин-6, -8, васкулярный эндотелиальный фактор роста и фактор транскрипции SOX9. На примере инъекционного препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы (БКММР) проведена оценка эффективности SYSADOA в схеме комплексной терапии боли в области плечевого сустава. Выявлено, что включение в схему комплексного лечения лекарственного средства БКММР способствует уменьшению количества рецидивов болевого синдрома после отмены нестероидных противовоспалительных препаратов. Также в группе получающих инъекции БКММР отмечается более высокий процент больных со значимым уменьшением болевого синдрома и восстановлением функции плечевого сустава. Уменьшение болезненных ощущений на фоне применения БКММР при выполнении лечебной физкультуры способствует лучшей приверженности к немедикаментозной терапии. Результаты исследования позволяют говорить о целесообразности включения препарата БКММР в комплексную схему лечения боли в области плечевого сустава.

Ключевые слова: SYSADOA, биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, боль в плечевом суставе, приверженность терапии.

Summary

The article traced the main provisions on mechanism of action of slow-acting symptom-modifying drugs (SYSADOA): cartilage reparation, influence on nuclear factor κB, IL-6, IL-8, VEGF, transcription factor SOX9, etc. The effectiveness of SYSADOA drugs in the complex treatment of shoulder pain was evaluated. The inclusion of the bioactive concentrate from small sea fish (BCSSF) into the treatment regimen helps to reduce the number of recurrences of pain after the cancellation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. We revealed a higher percentage of patients with significant pain reduction and restoration of the function of the shoulder joint in the group receiving BCSSF injections. The results of the study suggest the feasibility of including BCSSF in the complex scheme of treatment of pain in the shoulder joint.

Key words: SYSADOA, bioactive concentrate from small marine fish, pain in shoulder joint, adherence to therapy.

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов. Практически каждый человек старше 60 лет имеет проявления ОА. Несмотря на вовлечение всех тканей суставов в патологический процесс, потеря качества суставного хряща является наиболее значимым фактором прогрессирования ОА. Сопутствующими патологическими проявлениями ОА являются деформация и склерозирование субхондральной

кости, изменение капсулы, атрофия мышц, синовит различной степени тяжести, значительно влияющие на клинические проявления ОА. Основным симптомом ОА является боль, непосредственный источник болевых ощущений в большинстве случаев — именно рецепторный аппарат сухожилий, синовиальных оболочек и мышц. Длительное время при ОА назначались преимущественно анальгетики, нестероидные противовоспа-

лительные препараты (НПВП). При положительном влиянии на качество жизни больного данные препараты не останавливали прогрессирование заболевания, и ученые всех стран искали эффективные средства для сохранения физиологических свойств хряща. Так появились лекарственные препараты первого поколения с хондропротективным действием из экстрактов хрящей животных, растительного сырья. Позже были созданы средства из очищенной гиалуроновой кислоты, содержащие коллаген, хондроитина сульфат (ХС) и (или) глюкозамин (Гл) — второе поколение. В третье поколение вошли препараты, содержащие Гл, ХС, коллаген, в некоторые были добавлены минералы, витаминные комплексы или полиненасыщенные жирные кислоты.

Фармакологическое действие препаратов первого поколения в 90-е годы рассматривается с позиции влияния на хрящ содержащихся в них гликозамингликанов (ГАГ) — ХС, кератансульфатов, дерматансульфатов, гиалуронатов и гепарина. Основным свойством препаратов, созданных для поддержания здоровья суставов, считается узконаправленное действие на метаболические процессы в измененной хрящевой ткани, преимущественно в результате активной стимуляции хондроцитов [2]. К 2000 году представление о механизме действия хондропротекторов довольно поверхностное, но клинические исследования подтверждают симптом-модифицирующий эффект данной группы препаратов. Исследования с радиоизотопными метками подтверждают проникновение ХС в ткань сустава с непосредственным воздействием на обменные процессы в хряще.

Современное понимание механизма действия ХС и Гл основано на противовоспалительной теории. ХС оказывает влияние в большей степени на внешние рецепторы клеток и тормозит фрагментацию внеклеточного матрикса, в результате происходит блокада сигнальных путей, активируемых фрагментами матрикса. Как следствие, снижается транслокация ядерного фактора

(NF)- κ B и уменьшается выработка провоспалительных цитокинов. Гл участвует в модуляции белков внеклеточного матрикса, изменяя микроокружение хрящевых клеток и стимулируя запуск процессов регенерации хрящевой ткани. В последние годы доказано влияние медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) на цитокиновый сигнальный путь на генотипическом и фенотипическом уровнях путем ингибирования высвобождения интерлейкина (IL) -6, -8 и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующее действие на культуру клеток хондроцитов за счет модуляции ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса (TGF- β), показано влияние и на уменьшение окислительного стресса. Доказана активация фактора транскрипции SOX9, принимающего участие в процессах регуляции пролиферации и апоптоза клеток, экспрессии факторов воспаления и возможного пути передачи сигнала в культуре клеток фибробластов [9]. К концу первого десятилетия нового века SYSADOA рекомендованы Европейской антиревматической лигой как базовые препараты для лечения ОА [5]. В 2016 году Российское научное общество терапевтов приняло клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». В разделе лекарственной терапии ОА особое внимание уделяется регламенту назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в амбулаторной практике и базисным противовоспалительным препаратам в комплексной терапии ОА. Выделяется ведущая задача по комплексному воздействию на хрящ с целью сохранения его функции. Отмечен наибольший клинический результат при использовании комбинированных препаратов ХС и глюкозамина гидрохлорида, диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои. Дополнительные препараты для фармакотерапии ОА одобрены для внутримышечного (гликозаминогликан-пептидный комплекс)

и для внутримышечного и внутрисуставного введения (биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы [БКММР]). Доказано, что БКММР обладает симптоматическим, противовоспалительным и структурно-модифицирующим эффектами. Выносится положение о необходимости назначения препаратов данной группы на 2–4 года [5].

НПВС продолжают оставаться наиболее широко применяемыми при лечении ОА препаратами, но серьезной проблемой, осложняющей лечение, является развитие НПВС-гастропатий. Новые НПВП с селективным действием на воспалительный процесс и хорошим профилем безопасности не снимают ограничений для длительного назначения этих препаратов, особенно у пациентов старшей возрастной группы [3, 8].

Одной из частых причин обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена являются боли в области плечевого сустава (ПС). ОА ПС у этой группы пациентов встречается сравнительно редко, основной причиной болей является патология мягких тканей [11]. Примерно треть случаев приходится на импиджмент-синдром плеча.

ОА ПС — преимущественно вторичного генеза, следствие травм или воспалительных заболеваний соединительной ткани. Частота патологии мягких тканей основана на особенностях анатомии ПС. Большой объем движений в ПС способствует и более частому развитию нестабильности и повреждений структур ПС. Индивидуальные особенности строения ПС (глубина и положение суставной впадины лопатки, форма и расположение акромиона), перенапряжение отдельных мышц, часто повторяющиеся однотипные движения, гипермобильность приводят к микротравмам в области прикрепления сухожилий к надкостнице или хрящу (зона энтезиса). Чаще всего воспалительный процесс развивается в сухожилиях надостной мышцы, бицепса, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц [4].

Отек в области энтезиса приводит к сдавлению сухожилия при дви-

жении, усугубляя уже имеющуюся проблему и вызывая интенсивный болевой синдром. Активация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли – α [ФНО- α] и др.) запускают хронический воспалительный процесс [9]. Нормализация биомеханики и купирование воспаления в этот период могут оборвать патологический процесс, но именно на этом этапе развития болезни пациенты редко обращаются за медицинской помощью. Позже за счет утолщения и развития ригидности в воспаленном сухожилии появляется ограничение подвижности ПС, нарушающее функциональные возможности верхней конечности, что в большинстве случаев способствует обращению пациента за медицинской помощью. При отсутствии адекватной терапии через 2–3 месяца начинают развиваться дегенеративные процессы в области воспаленного сухожилия [6].

На ранней стадии развития болевого синдрома необходима адекватная противовоспалительная терапия (НПВП, депо-стероиды) и устранение причины, вызвавшей перенапряжение сухожилия. Позже в комплексную терапию необходимо включение SYSADOA для предотвращения и ограничения развивающихся дегенеративных изменений в сухожильном аппарате ПС. Принципы действия SYSADOA при патологии мягких тканей ПС будут аналогичны эффектам, развивающимся при терапии ОА крупных суставов.

Мы изучали эффективность БКММР в комплексной терапии болевого синдрома в области ПС. Боли в плече встречаются при многих ревматических и соматических заболеваниях, но наиболее часто при дегенеративных и травматических поражениях ПС и шейного отдела позвоночника. Основные методы лечения составляют консервативные мероприятия (НПВП, миорелаксанты, простые анальгетики, физиотерапевтическое лечение [ФТЛ], лечебная физкультура [ЛФК], массаж, медикаментозные блокады [МБ]). Несмотря на отсутствие серьезных последствий в плане угрожающих жизни осложнений при патологии

в области ПС, прогноз для выздоровления при дегенеративных изменениях шейного отдела позвоночника и структур ПС неопределенный. Если лица молодого и среднего возраста, испытывая проблемы в профессиональном плане, стремятся к активной реабилитации и восстановлению функции сустава, пациенты старшего возраста быстро адаптируются к ограничению функции верхних конечностей и максимально избегают движений провоцирующих болевые ощущения. На этом фоне стремительно развиваются контрактуры ПС и зачастую обращение за помощью обусловлено нарушением ночного сна из-за боли или невозможностью выполнения простейших действий по самообслуживанию (затруднения при чистке зубов, чистке, бритье). Прием НПВП, заглушающих болезненные ощущения, становится основным методом терапии, не требующим, на первый взгляд, больших затрат. Если пациенты обходятся периодическим приемом НПВП и хорошо их переносят, они не стремятся форсировать терапию, иногда дополнительно пользуются местными средствами и физиотерапией. Ощущение, что боли в ПС, позвоночнике, других суставах являются неотъемлемой частью возраста, телевизионные передачи о бесполезности препаратов с хондропротективным действием не способствуют долгосрочной терапии пероральными SYSADOA.

С нашей точки зрения, инъекционные формы SYSADOA имеют преимущество при инициации терапии дегенеративных заболеваний в связи с более быстрым развитием ощутимого для пациента эффекта обезболивания, возможности ранней реабилитации и, несомненным, обусловленным особенностями менталитета наших соотечественников, дополнительным эффектом плацебо при использовании инъекционного пути введения. Быстрота эффекта SYSADOA при инъекционном введении относительно пероральных форм обусловлена в первую очередь быстрым нарастанием пиковой концентрации активных молекул в синовиальной жидкости,

что ведет к лучшей диффузии препарата в структуры сустава, связочный аппарат. Вторым важным аспектом инъекционной терапии является большая приверженность к лечению [5]. Для поддержания долгосрочного эффекта можно рекомендовать как повторные инъекционные курсы, так и пероральные SYSADOA. Как показывает наш опыт, пациенты, получившие облегчение после инъекционного введения БКММР, предпочитают повторно использовать проверенный препарат, особенно с учетом его хорошей переносимости.

Учитывая специфику лечения пациентов в отдаленных от города районах, мы использовали несложную для выполнения схему терапии: НПВП в период купирования болевого синдрома, миорелаксанты, обязательное выполнение ЛФК (несколько упражнений разучивались на приеме, и выдавалась листовка с описанием техники выполнения упражнений, делался дополнительный акцент на важности реабилитации для восстановления функции верхней конечности), внутримышечное введение алфлутопа по стандартной схеме № 20 ежедневно. Оценка эффективности терапии проводилась через месяц и через 3 месяца от начала терапии. При отсутствии эффекта от назначенного лечения в течение месяца рекомендовался повторный прием для решения вопроса о локальном введении суспензии пролонгированной формы бетаметазона.

Цель исследования: изучить эффективность использования БКММР в комплексном лечении болевых синдромов в области ПС.

Материалы и методы

В исследование набрано 50 пациентов с болями в области ПС. Перед началом лечения пациенты были обследованы по стандартным методикам: выполнены рентгенография и ультразвуковое исследование ПС, лабораторная диагностика для исключения соматических причин болевых синдромов, пациенты проконсультированы ревматологом

с назначением лечения. Эффективность лечения оценивали по шкале ВАШ и увеличению объема движений верхней конечности в трех направлениях: отведение вверх, в сторону и заведение за спину. Двое пациентов выбыло из исследования (не приехали на повторный визит, сославшись на хороший эффект от терапии и отсутствие необходимости повторного посещения врача).

Первая группа больных (24 пациента) получала классическую терапию (НПВП, миорелаксанты центрального действия, ЛФК) и внутримышечные инъекции БКММР № 20, второй группе (24 человека) была назначена только стандартная терапия (НПВП, миорелаксанты центрального действия, ЛФК). НПВП отменялись по мере снижения интенсивности болевого синдрома до 10–20 мм ВАШ или эпизодических болей при определенных положениях руки. Миорелаксант (толперизон) назначался перорально по 150 мг три раза в сутки в течение 10 дней. БКММР был рекомендован с первого дня терапии. ЛФК подбирались индивидуально на приеме с расширением видов упражнений и объема движений по мере уменьшения интенсивности болевого синдрома. Пациенты в возрасте от 39 до 79 лет были сопоставимы по возрасту, полу, длительности болевого синдрома и его интенсивности ($p > 0,05$). Среди патологии ПС были преимущественно энтезопатия надлопаточной и подостной мышц (64 %), субакромиальный и субдельтовидный бурситы (36 %). Все пациенты испытывали болевые ощущения в области ПС более 6 месяцев (средняя длительность заболевания составляла $10,2 \pm 4,1$ месяца).

Результаты

Значительное уменьшение болевого синдрома к 30-му дню терапии было достигнуто у 92 % пациентов первой группы ($с 73,3 \pm 8,8$ до $28,6 \pm 5,8$ мм; $p < 0,05$) и у 79 % больных второй группы ($с 71,8 \pm 9,3$ до $34,6 \pm 7,2$ мм; $p < 0,05$). Дополнительное введение суспензии бетаметазона понадобилось двум пациентам

из второй группы в связи с обострением болевого синдрома после отмены НПВП. Объем движений при отведении руки вперед и в сторону увеличился с $48,8 \pm 10,3$ до $140,3 \pm 14,7$ мм ($p < 0,05$) в первой группе и с $51,2 \pm 9,7$ до $134,1 \pm 12,2$ мм ($p < 0,05$) во второй. Увеличение объема заведения руки за спину на период 3-месячного наблюдения было недостоверно. В первой группе больных в течение 3 месяцев наблюдения незначительное обострение боли возникло у 28 % пациентов, во второй — у 54 %. Необходимо отметить, что после основного курса лечения всем пациентам были даны рекомендации продолжить занятия ЛФК, при необходимости провести коррекцию комплекса инструктором ЛФК раз в 2–4 недели. 42 % пациентов первой группы и 38 % из второй выполняли настоятельные рекомендации врача и продолжали выполнять упражнения ЛФК. Среди пациентов, не выполняющих рекомендации по ЛФК, количество больных с рецидивом болевого синдрома составило 73 %.

Необходимо отметить, что в группе получающих инъекции БКММР отмечен более высокий процент больных со значимым уменьшением болевого синдрома и восстановлением функции плечевого сустава. Уменьшение болезненных ощущений на фоне применения БКММР способствует лучшей приверженности к немедикаментозной терапии, регулярному выполнению лечебной физкультуры [1]. Результаты исследования позволяют говорить о целесообразности включения препарата БКММР в комплексную схему лечения боли в области плечевого сустава.

Вывод

Результаты нашей работы позволяют рекомендовать внутримышечное введение БКММР для комплексной терапии хронических болевых синдромов в области ПС как эффективный и безопасный метод. БКММР уменьшает воспалительный процесс и окислительный стресс, обладает антиоксидантным эффектом, что способствует уменьшению

количества рецидивов болевого синдрома. Это позволяет использовать его при патологии периапартулярных тканей для повышения эффективности терапии.

Список литературы

1. Гурьянова Е. А., Клейменова Е. М., Кузьмина М. Г., Голубева Л. А. Корректирующие технологии медицинской реабилитации: курортное лечение. Конспект лекций. Ответственный редактор А. В. Самойлова. Чебоксары, 2013.
2. Десятиченко К. С., Лунова С. Н., Ларионов А. А., Асонова С. Н. Дегенеративно-дистрофические изменения суставного хряща и способ их фармакологической коррекции. Гений ортопедии. 1998. № 1, С. 28–33.
3. Заводовский Б. В., Сивордова Л. Е., Полякова Ю. В., Ахвердян Ю. Р. [и др.]. Сравнительная эффективность и безопасность этиориксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 12. С. 78–81.
4. Ильясевич И. А., Сошникова Е. В., Кандыбо И. В. [и др.]. Электрофизиологическая оценка функциональных нарушений в диагностике и лечении патологии плечевого сустава. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015; (5): 59–68.
5. Наумов А. В., Алексеева А. И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва, 2016. 52 с.
6. Нестеренко В. А. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 5. С. 622–634.
7. Новиков В. Е. Хондропротекторы. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Т. 8. № 2. С. 41–47.
8. Полякова Ю. В., Сивордова Л. Е., Симакова Е. С. [и др.]. Опыт применения препарата Немулкс® в лечении суставного синдрома при остеоартрозе. РМЖ. 2013. Т. 21. № 6. С. 310–312.
9. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. L. Olariu, N. Pyatigorskaya, B. Dumitriu [et al.]. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures. Romanian Biotechnological Letters. Vol. 22, No. 6. 2016.
11. Thomas M., Bidwai A., Rangan A. [et al.]. Glenohumeral osteoarthritis // Shoulder and Elbow. 2016. Vol. 8 (3). P. 203–214. DOI: 10.1177/1758573216644183.

Для цитирования. Полякова Ю. В., Ахвердян Ю. Р., Папичев Е. В., Сивордова Л. Е., Заводовский Б. В., Зборовская И. А. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава // Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 40–43.



Б. С. Белов

Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы

Б. С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией

Г. М. Тарасова, к.м.н., с.н.с.

Д. В. Буханова, аспирант

Н. В. Муравьева, к.м.н., н.с.



Г. М. Тарасова

Лаборатория изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», г. Москва

Vaccination in rheumatology: present and prospects

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

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



Д. В. Буханова



Н. В. Муравьева

Резюме

В ревматологии за последнее время значимость коморбидных инфекций существенно увеличилась, особенно в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. Одним из путей решения указанной проблемы является изучение и активное применение различных вакцин. В настоящем обзоре представлен обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями, предложенный в 2019 году экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR). Рассмотрены вопросы, касающиеся применения вакцин против гриппа, инфекций, обусловленных пневмококками, вирусами гепатита В, герпеса и папилломы человека, у ревматологических больных. Обозначены основные направления будущих исследований по рассматриваемой проблеме.

Ключевые слова: ревматические заболевания, коморбидные инфекции, грипп, пневмония, хронические вирусные инфекции, вакцинация.

Summary

In rheumatology in recent years, the importance of comorbid infections has increased significantly, especially in connection with the introduction of genetic engineering biological drugs into clinical practice. One way to solve this problem is to study and actively use various vaccines. This review provides an updated version of the recommendations for vaccinating adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases, proposed in 2019 by experts from the European Anti-Rheumatic League (EULAR). Issues regarding the use of influenza vaccines, infections caused by *Pneumococci*, Hepatitis B viruses, herpes and human papilloma-viruses in rheumatological patients are considered. The main directions of future research on this issue are outlined.

Key words: rheumatic diseases, comorbid infections, flu, pneumonia, chronic viral infections, vaccination.

Введение

В наступившем XXI веке инфекционные заболевания по-прежнему остаются актуальной социальной и медицинской проблемой. Это связано с динамичным характером естественных и антропогенно детерминированных природных процессов, изменением нозологической структуры инфекционных болезней, ростом международных связей и т.п. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными болезнями. Данный показатель увеличивается до 35% при учете роли инфекций в неинфекционных клиниках. В процессе эволюции инфекционной патологии открываются ранее неизвестные аспекты данной проблемы, требующие новых подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Коморбидные инфекции в ревматологии

Изложенное практически полностью относится к ревматологии, где в последнее время существенно увеличилась значимость коморбидных инфекций (КИ), особенно при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях (АВРЗ). У больных ревматоидным артритом (РА) КИ развиваются в 1,5–2,0 раза чаще, чем в популяции, и являются второй по частоте (после активности болезни) причиной смерти пациентов [1]. При системной красной волчанке (СКВ) частота КИ составляет от 27 до 50%. При этом в качестве причин летальности инфекции занимают вторую позицию, уступая лишь активности болезни, а в некоторых работах опережая ее, и, по данным мультивариантного анализа, относятся

к основным предикторам летального исхода [2]. В рамках многоцентрового исследования EUSTAR инфекции были причиной смерти 13% больных системной склеродермией (ССД) [3]. О важности рассматриваемого вопроса также свидетельствует факт, что развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома было связано с предшествующей инфекцией в 20–24% случаев [4, 5].

В последнее время значимость проблемы КИ существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза АВРЗ. По мере накопления мирового клинического опыта стала четко прослеживаться ассоциация применения ГИБП

с нарастающим риском развития КИ различной природы и локализации.

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Иммунизация является одним из самых эффективных методов профилактики инфекций и наиболее важным достижением медицины XX века. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации.

Не могут ли механизмы, которые обуславливают повышенную восприимчивость больных АВРЗ к инфекциям, вызвать ослабленный иммунный ответ на вакцину? Не приведет ли вызванная вакциной активация иммунной системы к развитию или обострению уже имеющегося АВРЗ? Эти вопросы оставались до последнего времени главными сдерживающими факторами широкого применения вакцинации в ревматологии. Считалось, что такой подарок человечеству от Эдварда Дженнера и Луи Пастера, как вакцинация, — это своего рода троянский конь. На протяжении десятилетий утверждалось, что в ответ на вакцинацию в ходе длительной моноклональной активации иммунокомпетентных клеток может произойти сбой в работе механизмов, отвечающих за иммунологическую толерантность к аутологичным структурам человеческого организма.

В настоящее время накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного АВРЗ [6, 7, 8]. В 2019 году экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) был опубликован обновленный вариант рекомендаций по вакцинации взрослых больных с АВРЗ [9]. В указанном документе сформулированы шесть основополагающих принципов (табл. 1) и девять рекоменда-

Таблица 1
Основополагающие принципы вакцинации взрослых больных АВРЗ [9]

1. Вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации больных АВРЗ следует оценивать ежегодно консилиумом ревматологов (rheumatology team).
2. Индивидуальная программа вакцинации должна быть разъяснена больному консилиумом ревматологов, обеспечивая основу для совместного принятия решений, и реализовываться коллегиально врачом первичного звена, консилиумом ревматологов и пациентом.
3. Вакцинацию больных с АВРЗ следует назначать преимущественно в период неактивной фазы болезни.
4. Вакцины следует назначать преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности анти-В-клеточной терапии.
5. Инактивированные вакцины могут быть назначены на фоне терапии ГК и БПВП/ГИБП.
6. Живые аттенуированные вакцины больным с АВРЗ назначаются с осторожностью.

Примечание. Здесь и далее в тексте: ГК — глюкокортикоиды, БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 2
Рекомендации по вакцинации взрослых больных АВРЗ [9]

1. Вакцинацию против гриппа следует настоятельно рекомендовать большинству больных АВРЗ.
2. Вакцинацию против пневмококковой инфекции следует настоятельно рекомендовать большинству больных АВРЗ.
3. Больные с АВРЗ должны получать вакцинацию против столбняка в соответствии с рекомендациями для общей популяции. Пассивную иммунизацию следует рассматривать для больных, получающих анти-В-клеточную терапию.
4. Вакцинацию против гепатитов А и В следует назначать больным АВРЗ из группы риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы, внутривенная наркомания, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.
5. Вакцинация против *Herpes zoster* может быть рассмотрена для больных АВРЗ из групп высокого риска (ДМ/ПМ и СКВ) в любом возрасте.
6. Назначения вакцинации против желтой лихорадки больным с АВРЗ следует избегать в большинстве случаев.
7. Больные АВРЗ, в частности пациенты с СКВ, должны получать вакцинацию против ВПЧ в соответствии с рекомендациями для общей популяции.
8. Иммунокомпетентные члены семей больных АВРЗ должны получать вакцинацию в соответствии с национальными рекомендациями, исключая пероральные вакцины против полиомиелита.
9. Следует избегать назначения живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 месяцев жизни детям, рожденным от матерей, пролеченных ГИБП в течение второй половины беременности.

Примечание. Здесь и далее: ДМ/ПМ — дерматомиозит/полимиозит, ВПЧ — вирус папилломы человека.

ций (табл. 2) по различным аспектам вакцинации при АВРЗ. По мнению авторов, популяция больных АВРЗ повсеместно страдает от недостаточного (субоптимального) охвата вакцинацией, отчасти из-за низкой частоты направления пациентов со стороны врачей. Это подчеркивает необхо-

димость дальнейших мероприятий, направленных на распространение информации о вакцинации в ревматологическом сообществе и среди врачей смежных специальностей.

Ниже будут рассмотрены вопросы, касающиеся применения отдельных вакцин при АВРЗ.

Грипп

Имеющиеся на сегодняшний день данные крупных когортных исследований свидетельствуют о значимом нарастании заболеваемости гриппом среди больных АВРЗ по сравнению с популяцией. В работе американских ученых заболеваемость гриппом среди больных РА на 10–40% превышала таковую в популяции. При этом частота развития связанных с гриппом осложнений (пневмония, инсульт, инфаркт миокарда) нарастала в 2,75 раза [10]. По данным голландского исследования, выполненного с применением опросника, заболеваемость гриппом среди больных РА была в два раза выше средней по стране. Применение иФНО- α в 2,4 раза повышало вероятность развития гриппа у этих пациентов [11]. В аналогичной по дизайну работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди больных, страдавших РА, псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС), спондилоартропатиями (СпА) и получавших ГИБП, составила 17%, что в 1,75 раза превышало таковую в итальянской популяции (9,7%) [12]. В шведской когорте больных АНКА-ассоциированным васкулитом (ААВ) частота гриппа и осложнявшей его пневмонии также значимо преобладала над популяционной (ОР = 3,3; 95% ДИ: 2,2–4,8) [13].

В настоящее время накоплен значительный опыт применения вакцин против гриппа у больных АВРЗ, в том числе получающих как БПВП, так и ГИБП. В частности, сообщение шведских авторов посвящено влиянию различных схем лечения на иммунный ответ после применения вакцины против пандемического гриппа у 291 больного РА и СпА. В зависимости от проводимой терапии показатели позитивного постиммунизационного ответа были следующими: РА + метотрексат (МТ) — 42%; РА + ингибиторы фактора некроза опухоли — α (иФНО- α) — 53%; РА + иФНО- α + МТ — 43%; РА + абатацепт (АБЦ) — 20%; РА + ритуксимаб (РТМ) — 10%; РА + тоцилизумаб (ТЦЗ) — 50%; СпА + иФНО- α — 76%; СпА + иФНО- α + МТ — 47%; СпА + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — 59%. У больных,

получавших РТМ, наблюдали значительно более низкий ($p < 0,001$) иммунный ответ по сравнению с другими исследуемыми группами. Возраст старше 60 лет был значимым прогностическим фактором сниженного постиммунизационного ответа ($p < 0,001$). Протективные уровни антител поддерживались в среднем в течение 22 месяцев после вакцинации, кроме пациентов, получавших РТМ [14].

Назначение субъединичной трехвалентной вакцины против сезонного гриппа больным АВРЗ повлекло за собой снижение частоты данной инфекции и ее бактериальных осложнений, госпитализации и летальности [15–17]. Данная вакцина была иммуногенной у больных РА, СКВ, ААВ, ССД и ПсА при лечении противовоспалительными препаратами всех классов, исключая РТМ [18, 19]. Несмотря на то что временная отмена МТ, по-видимому, повышала иммуногенность сезонной гриппозной вакцины [20], комитет экспертов EULAR не считает нужным прерывать лечение этим препаратом при указанной вакцинации.

В абсолютном большинстве исследований применение сезонной и пандемической гриппозных вакцин не приводило к обострению фонового АВРЗ, а частота и тяжесть нежелательных явлений были сопоставимы со здоровым контролем [21–26].

Пневмококковая инфекция

Пневмонии занимают лидирующее место в структуре инфекционных осложнений среди пациентов с АВРЗ (22–67%). По данным ретроспективного когортного исследования, выполненного британскими учеными, риск инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонию) значимо нарастал у госпитализированных больных РА (отношение шансов — ОШ = 2,47; 95% ДИ: 2,41–2,52), СКВ (ОШ = 5,0; 95% ДИ: 4,6–5,4), узелковым полиартериитом (ОШ = 5,0; 95% ДИ: 4,0–6,0), ССД (ОШ = 4,2; 95% ДИ: 3,8–4,7), синдромом Шегрена (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 2,9–3,5), анкилозирующим спондилитом (ОШ = 1,96; 95% ДИ: 1,1–3,3) [27].

У больных СКВ частота пневмоний составляет 6–23%. Несколько меньше этот показатель среди паци-

ентов с РА: 2,4–8,3% или 5,9–17,0 случая на тысячу пациенто-лет. Летальность от пневмонии у больных АВРЗ в целом составляет 11–22%, при СКВ — 23–27%. По данным европейского многоцентрового исследования, инфекции встречались в 30% случаев среди причин смерти стационарных больных СКВ, чаще всего это была пневмония. При РА летальность от пневмонии составила 8–22%, при ССД — 12% [1, 28–30].

В многоцентровом слепом исследовании после назначения 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23) частота достижения протективного уровня антител среди больных РА, получавших адалимумаб (АДА), практически не отличалась от таковой в плацебо-контроле (85,9 и 87,0% соответственно) [31]. В другой работе, включавшей 149 больных РА, поствакцинальный ответ на пневмококковые антигены 23F и 6В у пациентов, которым проводилась терапия инфликсимабом (ИНФ) или этанерцептом (ЭТЦ), был значительно более выраженным, чем при использовании комбинированного лечения ($p = 0,037$) или монотерапии МТ в отдельности ($p < 0,001$) [32].

В исследовании VISARA значимый гуморальный ответ на шесть и более антигенов ППВ-23 был достигнут у 60% больных РА, получавших комбинацию ТЦЗ и МТ, и у 71% на фоне монотерапии МТ. В связи с этим рекомендуется проводить иммунизацию указанной вакциной до начала терапии ТЦЗ [33].

Рядом авторов продемонстрировано выраженное ингибирующее влияние РТМ в отношении гуморального ответа на пневмовакцину [34–36]. Подчеркивается, что у больных РА, получающих РТМ, иммунизация пневмококковой вакциной является безопасной, но для повышения поствакцинального ответа она должна быть выполнена до начала анти-В-клеточной терапии.

Результаты выполняемого в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности, клинической эффективности и хорошей переносимости ППВ-23 у 110

испытуемых, включая 79 больных РА. В течение 24-месячного периода наблюдения клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем двукратное значимое повышение содержания пневмококковых антител через 3 месяца после вакцинации. Несмотря на снижение их концентрации к 12-му месяцу, последняя оставалась на должном уровне и значимо повышалась к 24-му месяцу наблюдения. Во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 72 (65%) лиц каких-либо нежелательных реакций (НР) на вакцину не наблюдалось, у 38 (35%) отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции, субфебрилитет. Указанные реакции расценены как типичные поствакцинальные. Они не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без применения дополнительных мер. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств не отмечали [37].

С учетом современных рекомендаций EULAR иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами показана для большинства больных АБПЗ, поскольку среди них риск летальных исходов от инфекций дыхательных путей высок. Для достижения оптимального иммунного ответа у больных АБПЗ вакцинацию следует проводить до назначения ГИБП. При необходимости возможно назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так и ГИБП. В то же время, как указывалось выше, больным АБПЗ, которым планируется терапия РТМ, вакцинация должна быть назначена до начала лечения. Если же такое лечение уже проводится, то вакцинацию необходимо выполнить как минимум через 6 месяцев после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 недели до следующего курса.

В соответствии с рекомендациями Американского комитета по практике иммунизации (Advisory

Committee on Immunization Practices) [38], федеральными клиническими рекомендациями РФ [39], вакцинацию взрослых больных, получающих иммуносупрессивную терапию, следует начинать с 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-13). После ПКВ-13 не менее чем через 8 недель может быть введена ППВ-23, вторая доза ППВ-23 — через 5 лет. На наш взгляд, подобный подход к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов ревматологического круга весьма неоднозначен, он требует дальнейшего изучения и подтверждения целесообразности в ходе соответствующих клинических исследований. В частности, остается неясным вопрос об иммуногенности пневмококковых конъюгированных вакцин у больных АБПЗ на фоне проводимой терапии. Так, по имеющимся данным, назначение 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) больным РА не обеспечивает должного поствакцинального ответа через полтора года после иммунизации. Кроме того, МТ, являющийся препаратом выбора для больных РА, значительно снижает уровень гуморального ответа у этих пациентов после их иммунизации ПКВ-7 и ПКВ-13 [36, 40]. Голландскими учеными показано, что иФНО- α , являющиеся препаратами выбора из группы ГИБП для больных РА и АС, подавляют индукцию Т-зависимого иммунного ответа и, таким образом, блокируют путь реализации профилактического эффекта всех конъюгированных вакцин, включая ПКВ-7 и ПКВ-13. При этом Т-независимый гуморальный ответ (в том числе на ППВ-23) блокируется в значительно меньшей степени [41]. Отсутствие значимого ингибирующего влияния иФНО- α на иммуногенность ППВ-23 у больных РА подтверждено другими авторами [33]. в том числе в нашей работе [35]. Французские исследователи показали, что последовательное применение ПКВ-13 и ППВ-23 безопасно у больных СКВ, но не дает преимуществ в иммуногенности по сравнению с таковой при назначении ППВ-23 в отдельности [42].

Вирус гепатита В

Курация больных АБПЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Частота выявления HBs-антигена и HBs-антител среди больных РА и СпА колеблется от 2,3 до 63,5% [43, 44]. Другими не менее важными причинами неудач в лечении являются гепатотоксичность ряда противоревматических препаратов и возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи развития последней описаны практически для всех ГИБП (кроме иксекизумаба), зарегистрированных в Российской Федерации.

В соответствии с рекомендациями EULAR вакцинацию против вирусного гепатита В проводят только серонегативным по HBV больным АБПЗ из групп риска (путешествие или проживание в эндемичных регионах, медицинский персонал, инфицированные домочадцы, наркомания с зависимостью от внутривенного введения наркотиков, гомосексуализм). В случаях верифицированного контакта с HBV-инфекцией (инфицированные иглы, укушенные раны и т.д.) показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация.

Герпес-вирусные инфекции

Нарастание риска развития герпес-вирусной инфекции у больных с воспалительными АБПЗ (СКВ, РА, васкулиты, ДМ/ПМ и др.), по сравнению с популяционным контролем, продемонстрировано в многочисленных работах. Так, анализ крупной базы данных показал, что скорректированные показатели частоты Herpes zoster (HZ) среди больных СКВ, воспалительными заболеваниями кишечника и РА старше 40 лет превышали таковые среди здоровых лиц старше 60 лет — 14,1; 8,4; 7,5 и 3,0 на тысячу пациенто-лет соответственно. Указанные больные рассматриваются как потенциальные кандидаты для вакцинации против HZ-инфекции [45].

В мета-анализе, объединившем данные шести регистров, риск развития HZ у больных РА при лечении иФНО- α составил 1,56 ($p = 0,009$).

Частота тяжелых форм НЗ у этих пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при назначении БПВП (4,29–20,9 % и 2,0–5,5 % соответственно) [46].

В недавно опубликованном мета-анализе обобщены данные по применению ингибиторов янускиназы тофацитиниба (ТОФА), барицитиниба (БАРИ) и упадацитиниба в рамках II и III фаз клинических исследований. Показана значимая частота нарастания НЗ как для группы в целом (ОР = 1,7; 95 % ДИ: 1,02–2,83), так и для БАРИ в отдельности (ОР = 2,86; 95 % ДИ: 1,26–6,5). Зарегистрировано восемь случаев диссеминированной НЗ-инфекции в группах, получающих исследуемые препараты (4-ТОФА, 4-БАРИ), и три случая в группе плацебо [47]. Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов янускиназы [48].

В связи с изложенным вопросы вакцинации против герпес-вирусной инфекции приобретают все большую актуальность. При ретроспективной оценке эффективности и переносимости противогерпетической вакцины более чем у 400 тысяч пациентов (в том числе больных РА и АС) частота герпес-вирусной инфекции у вакцинированных составила 6,7; у невакцинированных — 11,6 случая на тысячу пациенто-лет. В течение 2 лет наблюдения не зарегистрировано ни одного случая герпес-вирусной инфекции среди больных, получавших ГИБП. В целом риск развития указанной инфекции у вакцинированных пациентов был значимо ниже и составил 0,61 (95 % ДИ: 0,52–0,71) [49]. По мнению экспертов EULAR, применение живой вакцины против НЗ-инфекции может рассматриваться для пациентов с АВРЗ.

Важно отметить, что в марте 2018 года в Европе была лицензирована рекомбинантная субъединичная вакцина против НЗ-инфекции (Shingrix), которая после проведения клинических исследований, вероятно, заменит живую вакцину у больных АВРЗ.

Вирус папилломы человека

Инфекции, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), отличаются высокой контагиозностью и значительным уровнем малигнизации. Высокоонкогенные типы ВПЧ выявляются почти в 100 % случаев рака шейки матки. После инфицирования ВПЧ уже через 3 года у 27 % женщин развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени. При этом наиболее опасным фактором прогрессирования является длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ.

Бразильские исследователи изучали распространенность ВПЧ среди пациенток с СКВ и оценивали ассоциированные факторы риска, включая применение иммуносупрессоров. Несмотря на значительно меньшее количество факторов риска, у пациенток с СКВ заболеваемость ВПЧ оказалась практически в три раза выше, чем в контрольной группе (20,2 и 7,3 % соответственно; $p = 0,0001$). Прослежены значимые ассоциации уровня инфицированности с иммуносупрессивной терапией [50]. В работе L. Lyrio и соавт. риск развития ВПЧ-инфекции при СКВ был повышен в 7,2 раза (95 % ДИ: 2,9–17,8; $p = 0,0001$) [51]. Это свидетельствует о необходимости увеличения количества плановых гинекологических обследований женщин, страдающих СКВ, а также решения вопроса о ВПЧ-вакцинации.

В ходе исследования «случай — контроль» (по 50 больных СКВ в каждой группе) изучали иммуногенность и безопасность квадριвалентной ВПЧ-вакцины. Через 12 месяцев после вакцинации показатели сероконверсии по отношению к наиболее значимым НРВ-серотипам (6, 11, 16, 18) в исследуемой и контрольной группах составили 82, 89, 95, 76 % и 98, 98, 98, 80 % соответственно. Лечение преднизолоном и микофенолата мофетиллом ассоциировалось с более низким иммунным ответом на вакцину. 5 % исследуемых лиц наблюдались местные поствакцинальные реакции. Частота обострений СКВ в течение периода наблюдения в обеих груп-

пах не различалась ($p = 0,81$) [52]. О безопасности ВПЧ-иммунизации при СКВ свидетельствуют и другие авторы [53].

Заключение

Таким образом, вакцинация представляет собой мощнейший метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с АВРЗ. Вакцинация необходима даже для больных, у которых ожидается субоптимальный ответ. Экспертами EULAR подчеркивается, что в эпоху персонифицированной медицины требуются дальнейшие исследования, имеющие целью оптимизировать оценку индивидуального риска инфекции у больных АВРЗ. Результаты этих исследований в ближайшем будущем дадут возможность проводить вакцинопрофилактику у каждого конкретного больного АВРЗ с максимальной пользой.

Список литературы

1. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (4): 481–494.
2. Edwards C.J., Lian T.Y., Badsha H., et al. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003; 12 (9): 672–676.
3. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (10): 1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
4. Решетняк Т. М. Антифосфолипидный синдром: клиника, диагностика и вопросы патогенеза. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 1999. 57 с.
5. Asherson R.A., Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome — molecular mimicry? *J Rheumatol.* 2000; 27 (1): 12–14.
6. Perry L.M., Winthrop K.L., Curtis J.R. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16 (8): 431. DOI: 10.1007/s11926-014-0431-x.
7. Friedman M.A., Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28 (3): 330–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000281.
8. Friedman M.A., Winthrop K.L. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43 (1): 1–13. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.09.003.
9. Furer V., Rondaan C., Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug 14. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
10. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications:

- a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012; 13: 158. DOI: 10.1186/1471-2474-13-158.
11. Dirven L, Huizinga TW, Allaart CF. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41 (5): 359–65. DOI: 10.3109/03009742.2012.670729.
 12. Bello SL, Serafino L, Bonali C, et al. Incidence of influenza-like illness in a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo.* 2012; 64 (5): 299–306. DOI: 10.4081/reumatismo.2012.299.
 13. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* 2017; 44 (10): 1468–1475. DOI: 10.3899/jrheum.160909.
 14. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 15. Hak E, Nordin J, Wei F, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis.* 2002; 35 (4): 370–7.
 16. Chang CC, Chang YS, Chen WS, et al. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep.* 2016; 6: 37817. DOI: 10.1038/srep37817.
 17. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42 (6): 445–50. DOI: 10.3109/03009742.2013.788733.
 18. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 75–81. DOI: 10.1002/art.25033.
 19. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011; 29 (8): 1643–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072.
 20. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (6): 898–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213222.
 21. Gabay C, Bel M, Combescure C, et al. Impact of synthetic and biologic disease modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuncted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1486–96. DOI: 10.1002/art.30325.
 22. Milanetti F, Germano V, Nisini R, et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuncted 2009 pandemic and plain 2009–10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177 (1): 287–94. DOI: 10.1111/cei.12292.
 23. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immunemediated disease — a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology* 2012; 51: 695–700. DOI: 10.1093/rheumatology/ker389.
 24. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 25. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (7): 1062–7. DOI: 10.1002/acr.20465.
 26. Miossi R, Fuller R, Moraes JC, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo).* 2013; 68 (2): 129–34.
 27. Shinjo S.K., de Moraes J.C., Levy-Neto M., et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine.* 2012; 31 (1): 202–6.
 28. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R., et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.*, 2006, 35, 273–6. DOI: 10.1080/03009740600556258.
 29. Nossent J., Cices N., Kiss E. Marchesoni A., Nassonova V., Mosca M. et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007, 16, 309–17.
 30. Narata R., Wangkaew S., Kasitanon N., Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* 2007, 38, 3, 528–36.
 31. Kaine J.L., Kivitz A.J., Birbara C., Luo A.Y. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007; 34 (2): 272–9.
 32. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A., et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006; 45 (1): 106–11.
 33. Bingham C.O. 3rd, Rizzo W., Kivitz A., et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (5): 818–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
 34. Kapetanovic M.C., Kristensen L.E., Saxne T., et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16 (1): R2. DOI: 10.1186/ar4427.
 35. Bingham C.O. 3rd, Looney R.J., Deodhar A. et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 64–74.
 36. Crnkic Kapetanovic M., Saxne T., Jönsson G., et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 (5): R171.
 37. Наумцева М. С., Белов Б. С., Александрова Е. Н., и др. Иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты двухлетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (6): 674–680.
 38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816–9.
 39. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
 40. Kapetanovich M., Nagel J., Nordström I., et al. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine* 2017 35 (6): 903–908. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.12.068.
 41. Salinas G. F., De Rycke L., Barendregt B., et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1037–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201270.
 42. Grabar S., Groh M., Bahuud M., et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine.* 2017; 35 (37): 4877–4885. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.094.
 43. Zhao J., Qiu M., Li M., et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1565–70.
 44. Chiu Y-M, Lai M-S, Chan KA. Commensurate incidence and outcomes of liver enzyme elevation between anti-tumor necrosis factor users with or without prior hepatitis B virus infections. *PLoS One* 2018; 13: e0196210. DOI: 10.1371/journal.pone.0196210.
 45. Curtis J.R, Yang S., Chen L., et al. Herpes zoster infection across auto-immune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: Suppl 2: 452.
 46. Che H., Lukas C., Morel J., Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81 (3): 215–21.
 47. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Nov; 14 (11): 945–956. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
 48. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tocilizumab modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Nov 1; 58 (11): 2051–2060. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
 49. Zhang J., Xie F., Delzell E., et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012; 308 (1): 43–9. DOI: 10.1001/jama.2012.7304.
 50. Klumb E.M., Pinto A.C., Jesus G.R., et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus.* 2010; 19 (13): 1485–91. DOI: 10.1177/0961203310372952.
 51. Lyrio L.D., Grassi M.F., Santana I.U. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2013; 33 (2): 335–40. DOI: 10.1007/s00296-012-2426-0.
 52. Mok C. C., Ho L. Y., Fong L. S., To C. H. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5): 659–64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201393.
 53. Dhar J.P, Essenmacher L., Dhar R., et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine.* 2017; 35 (20): 2642–2646. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001.

Для цитирования. Белов Б. С., Тарасова Г. М., Буханова Д. В., Муравьева Н. В. Вакцинация в ревматологии: современность и перспективы // Медицинский афавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — С. 37 (412). — С. 44–49.



Ю. В. Аверкиева



Т. А. Раскина



И. И. Григорьева



М. В. Летаева



О. С. Малышенко

Причины летальности у больных пожилого и старческого возраста с остеопоротическими переломами бедренной кости

Ю. В. Аверкиева, к.м.н., ассистент кафедры
Т. А. Раскина, д.м.н., проф., зав. кафедрой
И. И. Григорьева, к.м.н., доцент кафедры
М. В. Летаева, к.м.н., доцент кафедры
О. С. Малышенко, аспирант кафедры

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Кемерово

Reasons for mortality in elderly and senile patients with hip osteoporotic fractures

Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, I. I. Grigorieva, M. V. Letaeva, O. S. Malysheva
 Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Резюме

Цель. Определить причины летальности у больных пожилого и старческого возраста, перенесших низкоэнергетический перелом шейки бедренной кости, в течение первого года после травмы. **Материалы и методы.** Проведен анализ причины летальных исходов у 432 пациентов с нетравматическими переломами бедра, среди которых было 328 женщин в возрасте от 70 до 82 лет (средний возраст 75,4 года) и 104 мужчины в возрасте от 65 до 80 лет (средний возраст 71,5 года). **Результаты.** Выявлено, что в течение 6 месяцев после травмы смерть наступила в 22,00% случаев (умерло 95 из 432 больных). Через 12 месяцев общая летальность возросла до 31,80% (137 человек). Большинство случаев летальных исходов пришлось на долю болезней системы кровообращения. Общее число летальных случаев вследствие кардиоваскулярной патологии составило 93 (21,50%): у мужчин — 22 случая (21,10%), у женщин — 71 (21,60%). При анализе структуры летальности данной категории пациентов были получены следующие результаты. Среди всех причин смерти наиболее частыми оказались сердечно-сосудистые заболевания — 67,90%, удельный вес этих заболеваний в структуре смертности в группах мужчин и женщин был практически одинаковым: 66,00% в группе мужчин и 68,30% в группе женщин ($p = 0,65$). Заболевания органов дыхания заняли второе место в структуре смертности. В общей группе их удельный вес составил 16,80%: у мужчин 15,10%, у женщин 17,30% ($p = 0,31$). Летальность от новообразований в структуре общей смертности составила 10,90%: у мужчин и женщин без существенных различий (9,09 и 11,50% соответственно; $p = 0,45$). Заболевания органов пищеварения среди всех причин смерти составили 3,60%: у мужчин и женщин 6,06% и 2,90% соответственно ($p = 0,1$). **Заключение.** Основными причинами смерти пациентов пожилого и старческого возраста с остеопоротическими переломами шейки бедра оказались болезни системы кровообращения и болезни органов дыхания. Гендерных различий в показателях летальности не получено.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, причины летальности.

Summary

Aim. To identify the causes of mortality in elderly and senile patients with non-traumatic hip fracture during the first year after fracture. **Materials and Methods.** The reasons for death were analyzed in the cohort consisted of 432 patients with a non-traumatic hip fracture: 328 women aged from 70 to 82 years (mean age 75.4) and 104 men aged from 60 to 80 years (mean age 71.5). **Results.** It was revealed that in first 6 months after the injury, death occurred in 22.00% of cases (95 from 432 patients died). After 12 months period, mortality increased to 137 cases (total mortality accounted for 31.80%). Most of the deaths were due to cardiovascular system diseases. Cardiovascular causes were in 93 cases (21.00%), without any gender difference: 22 in men (21.10%) and 71 in women 21.60%. The ratio of cardiovascular diseases in the total number of fatal outcomes was 93 (67.80%), comparable for men and women subgroups (66.00 and 68.30% respectively; $p = 0.65$). Diseases of respiratory system as a reason for death accounted for 16.80% in the structure of total mortality: 15.10% in men subgroup and 17.30% in women ($p = 0.31$). Mortality from tumors was defined in 10.90% from all cases of death: in men 9.09% cases and in women 11.50% cases ($p = 0.45$). The ratio of digestive system disorders as the cause of death accounted for 3.60%: 6.06% in men and 2.90% in women respectively ($p = 0.1$). **Conclusions.** Cardiovascular and respiratory diseases were the most common causes of first-year mortality in elderly and senile patients with non-traumatic hip fracture. The gender differences in mortality rates were not found.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, causes of mortality.

Введение

Увеличение продолжительности жизни — одно из главных достижений современной медицины. Однако долголетие неизбежно связано с ростом так называемых возраст-ассоциированных болезней, среди которых важное место занимает остеопороз (ОП) [1].

На сегодняшний день ОП, наряду с заболеваниями систем кровообращения и дыхания, паранеопластическими процессами и инфекционной патологией, занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 год, число людей, страда-

ющих ОП в Европе, Азии и США, достигло 75 млн [1, 2].

По оценкам экспертов, в 2010 году из 142 млн человек в Российской Федерации (РФ) 32% составляло население в возрасте старше 50 лет. Прогнозируется, что основной тенденцией демографического развития РФ в ближайшие 30 лет станет снижение общей числен-

ности населения до 110 млн человек [1], при этом удельный вес лиц пожилого и старческого возраста превысит 50% [1]. Предполагается, что показатель заболеваемости ОП возрастет на треть пропорционально постарению населения [1]. По данным проведенного в 2010 году аудита состояния проблемы ОП, который включил 21 страну Восточной Европы и Центральной Азии, в РФ ОП страдают 10% населения. По данным официальной статистики, ежегодно происходит 3,8 млн случаев низкоэнергетических переломов различной локализации. Так, ежеминутно регистрируется семь переломов позвонков, полученных при минимальном уровне травмы, каждые 5 минут — перелом шейки бедра [2].

Медико-социальная значимость ОП обусловлена его последствиями — низкоэнергетическими переломами позвоночника и костей периферического скелета, для которых типичны такие локализации, как дистальный отдел предплечья, позвонки грудного и поясничного отделов позвоночника и шейка бедренной кости. Наиболее прогностически неблагоприятные исходы наблюдаются у больных с переломом бедренной кости.

Показано, что только треть больных после перелома бедра восстанавливает способность к самообслуживанию и полноценному социальному функционированию [3, 4].

Остеопоротические переломы ассоциированы с инвалидизацией, утратой трудоспособности, снижением качества жизни и увеличением уровня смертности в ближайшие и отдаленные сроки после травмы.

Так, смертность в течение 12 месяцев после перелома бедра варьирует от 20 до 40% [5–8], при этом более высокие показатели отмечены у мужчин по сравнению с [9–10]. Госпитальная летальность имеет небольшой удельный вес в общей структуре и, по данным ряда исследований, колеблется в диапазоне 3–14% [11–13]. Согласно данным Andreas P. Diamantopoulos и соавт., в первые 12 недель после травмы умерли 14,1% мужчин и 2,1% женщин. Пятилетняя выживаемость после перелома бедра составила 29,5 и 52,7% соответственно [14]. Однако имеются исследования, в которых не получено гендерных различий в показателях летальности после перелома бедра [15–17].

В настоящее время работы, оценивающие непосредственные причины летальности у больных с низкоэнергетическими переломами, немногочисленны. Среди состояний, повлекших за собой летальный исход, небольшой удельный вес имеют постоперационные осложнения, такие как делирий, госпитальная пневмония, тромбоэмболия легочной артерии и сердечно-сосудистые катастрофы. Большинство случаев смерти после перелома бедра обусловлены декомпенсацией хронической соматической патологии, среди которых лидирующие позиции принадлежат кардиоваскулярным заболеваниям [1, 18–20].

Многие авторы предполагают наличие взаимосвязи между показателями летальности и тактикой лечения, длительностью нахождения в профильном лечебном учреждении, развитием осложнений в раннем и позднем посттравматических периодах [17, 21]. Установлено, что больные, перенесшие низкотравматический перелом бедра, имеют наибольший риск смерти от любых причин в первые 6–12 месяцев после травмы [22–24]. Так, в исследовании, проведенном D. Prieto-Alhambra и соавт. [23], на примере популяции Германии, показано, что летальность после перелома бедра достигает пика в первые 4 недели и остается высокой до 8 месяцев после травмы, после чего имеет тенденцию к снижению и сравнима с таковой в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту. V. Novack и соавт. оценивали частоту летальных исходов в течение 4 лет после травмы. Выявлено, что общая летальность была максимальной в первые 4 месяца и составляла 20% [22].

Целью настоящего исследования явилось определение причин летальности у больных пожилого и старческого возраста, перенесших низкоэнергетический перелом шейки бедренной кости, в течение первого года после травмы.

Материалы и методы

В исследование включены 432 больных, получивших перелом бедра при минимальном уровне травмы (78% составили женщины, средний возраст —

75,4 [70; 82] года). Оценены исходы как госпитальной летальности, так и через 6 и 12 месяцев после травмы.

Причины летальных исходов прослежены по основным классам МКБ-10: новообразования, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, инфекционные болезни, болезни органов пищеварения, внешние причины.

Данные о переломах бедра, методах лечения и исходах получены по данным из архивных документов травматологических отделений, травматологических пунктов и регистрационных журналов загса, а также проводился телефонный опрос пациентов и их родственников.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 6.1 для Windows (StatSoft, США). Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3], где Me — медиана; Q1–1 [25%] квартиль; Q3–3 [75%] квартиль). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и (или) относительная величина в процентах.

Для оценки значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали критерий U Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test); для выявления различий между группами по качественным признакам использовали двухсторонний точный критерий Фишера (Fisher exact two-tailed test) или χ^2 Пирсона (Pearson Chi-square). Нулевая гипотеза отбрасывалась при достигнутом уровне значимости (p), равном 0,05.

Результаты

Причины летальности прослежены у 328 женщин и 104 мужчин. За первые 6 месяцев после перенесенной травмы умерло 95 пациентов (73 женщины [16,5%] и 22 мужчины [5,1%]) ($\chi^2 = 4,4$; $p < 0,0001$). Через 12 месяцев летальность составила 137 случаев (общая летальность — 31,8%); у женщин — 104 (24,1%), у мужчин — 33 (7,7%) случая ($\chi^2 = 9,22$; $p < 0,0001$). Таким образом, через 6 и 12 месяцев летальность была выше у женщин, чем у мужчин.

Также прослежена летальность в зависимости от возраста больных у лиц старшей возрастной группы в разные периоды наблюдения. Во всех возраст-

Таблица 1
Летальность у больных с переломами бедра в зависимости от пола и возраста в период 0–6 месяцев (%)

Возраст	Пол	Мужчины (А)		Женщины (В)		Р (группа А против группы В)
		п (22)	Процент	п (73)	Процент	
50–54		1	4,55	2	2,70	1,00
55–59		0	0,00	7	9,46	0,31
60–64		1	4,55	7	9,46	0,70
65–69		2	9,09	14	18,93	0,45
70–74		3	13,63	8	12,16	1,00
75–79		3	13,63	17	22,97	0,52
80 и старше		12	54,55	18	24,32	0,02

Таблица 2
Летальность у больных с переломами бедра в зависимости от пола и возраста в период 6–12 месяцев (%)

Возраст, лет	Пол	Мужчины (А)		Женщины (В)		Р (группа А против группы В)
		п (12)	Процент	п (33)	Процент	
50–54		0	0,00	2	6,06	0,96
55–59		1	8,33	3	9,09	1,00
60–64		3	25,01	2	6,06	0,23
65–69		2	16,67	3	9,09	0,86
70–74		1	8,33	2	6,06	1,00
75–79		1	8,33	9	27,27	0,35
80 и старше		4	33,33	12	36,37	1,00

ных группах летальность в первые 6 месяцев была выше у женщин, чем у мужчин (табл. 1). Однако статистически значимые различия между группами в зависимости от гендерных особенностей получены только для возраста 80 лет и старше ($p = 0,02$). В этой же возрастной группе зарегистрированы наибольшие показатели летальности как у женщин, так и у мужчин.

Отмечено, что в период 7–12 месяцев (табл. 2) от момента перелома летальность в возрастной группе 60–64 лет была выше у мужчин, чем у женщин, без статистически значимых различий между группами в зависимости от гендерных особенностей ($p > 0,05$). В возрасте 50–59 лет, 65 лет и старше летальность превалировала у женщин, однако статистически значимых различий между группами в зависимости от гендерных особенностей не получено ($p > 0,05$), при этом наибольшие показатели летальности зарегистрированы в возрастной группе 80 лет и старше как у женщин, так и у мужчин.

Таким образом, статистически значимые различия по гендерному признаку в зависимости от возраста выявлены только в группе больных 80 лет и старше в период 0–6 месяцев после травмы. Наибольшая летальность зарегистрирована в возрастной группе 80 лет и старше как у женщин, так и у мужчин во все периоды наблюдения.

В настоящем исследовании прослежены причины летальных исходов по основным классам МКБ-10. Установлено, что через 6 месяцев после перелома бедра у 63 (66,3%) больных смерть наступила от болезней системы кровообращения: у мужчин — 13 (59,0%) случаев и у женщин — 50 (68,4%); $p = 0,9$. Болезни органов дыхания, как причина летального исхода, выявлены у 18 (18,9%) больных (у мужчин — 5 [22,9%] случаев и у женщин — 13 [17,8%]; $p = 0,1$), новообразования — у 10 (10,5%) мужчин и женщин: 2 (9,1%) и 8 (10,9%) случаев соответственно; $p = 0,5$. Болезни органов пищеварения составили небольшой процент от общего числа летальных исходов (3,2%) без статистически значимых различий по гендерному признаку (у мужчин — 1 [4,5%] случай и у женщин — 2 [2,9%] случая; $p = 0,75$). Среди умерших мужчин зарегистрирован 1 (1,1%) случай смерти от инфекционной болезни. Через 12 месяцев после перелома большинство случаев летальных исходов как у мужчин, так и у женщин, пришлось на долю болезней системы кровообращения. Общее число летальных случаев составило 93 (67,8%): у мужчин — 22 (66,0%) случая, у женщин — 71 (68,3%); $p = 0,65$. Заболевания органов дыхания стали причиной смерти у 23 (16,8%) больных: у мужчин — 5

(15,1%) случаев и у женщин — 18 (17,3%); $p = 0,31$. Отмечается рост числа летальных исходов от новообразований до 15 (10,9%) случаев без статистически достоверных различий по гендерному признаку: у мужчин — 3 (9,09%) случая и у женщин — 12 (11,5%); $p = 0,45$. Заболевания органов пищеварения, как причина смерти, выявлены у 5 (3,6%) мужчин и женщин (2 [6,06%] и 3 [2,90%] случая соответственно; $p = 0,1$). Новых случаев летальных исходов от инфекционных болезней не зарегистрировано.

Таким образом, во все периоды наблюдения у большинства умерших мужчин и женщин были зарегистрированы болезни системы кровообращения и органов дыхания. Новообразования, болезни органов пищеварения и инфекционные болезни составили небольшой процент от общего числа летальных исходов. В структуре летальности по гендерному признаку статистически значимых различий не зарегистрировано для всех классов заболеваний.

Обсуждение

В настоящем исследовании общая летальность в период 0–6 и 7–12 месяцев составила 22,0 и 31,8% соответственно. Наибольшая летальность отмечена в возрастной группе 80 лет и старше, независимо от пола. Во все периоды наблюдения большая частота

летальных исходов зафиксирована у женщин, однако при анализе структуры летальности значимых различий между группами в зависимости от пола не установлено.

В группе умерших больных преобладали женщины во все периоды наблюдения, однако в структуре летальности, в зависимости от гендерных особенностей, значимых различий между группами не получено.

По данным литературы, наибольшая летальность выявляется в первые 12 месяцев после перелома бедра и характеризуется высокой вариабельностью — от 20 до 40 %. Так, в исследовании O. Guzon-Illescas и соавт. [24], совокупная смертность в течение первого года после травмы составила 33 %, что сопоставимо с результатами настоящего исследования. В большинстве работ общая летальность составляет 21–34 % [22–24]. Из выживших пациентов с переломом проксимального бедра практически половина больных ограничены в передвижении квартирой, а треть остается прикованной к постели [2, 25–27].

Анализ причин летальности продемонстрировал, что большинство больных в г. Кемерово после перелома бедра погибали от заболеваний системы кровообращения и органов дыхания. Вероятно, ранняя летальность обусловлена в большей степени интра- и постоперационными осложнениями: госпитальной пневмонией, воздушной и жировой тромбоэмболией легочной артерии, кровотечениями, острой сердечно-сосудистой недостаточностью. По данным отечественных и зарубежных авторов, в более поздние периоды после перелома лидирующие позиции в структуре смертности занимает декомпенсация коморбидной патологии, в частности хронических заболеваний кардиоваскулярной и дыхательной системы, имевших наибольший удельный вес в структуре летальности и в нашей работе [24, 26, 27]. Вместе с тем в настоящее время в литературе недостаточно данных, прослеживающих непосредственные причины летальности у больных с остеопоротическими переломами.

Проведенный нами анализ подтверждает тот факт, что остеопоротические переломы являются наиболее тяжелым осложнением ОП, приводящим к высокому уровню инвалидизации и смертности. Низкий уровень госпитализации, малая ранняя и поздняя операционная активность, высокий уровень коморбидности у больных ОП обуславливают необходимость организации мультидисциплинарного подхода к лечению данной группы пациентов.

Данная работа не имела источников финансирования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Osteoporosis: a guide for doctors. Lesnyak OM, editor. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2016. 464 p. Russian (Остеопороз: руководство для врачей. под ред. О. М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.: ил. — ISBN 978-5-9704-3986-9).
2. Audit of the state of the problem of osteoporosis in the countries of Eastern Europe and Central Asia. Lesnyak OM, supervisor. Prepared by the International Osteoporosis Foundation // *Naturaprint*, 2011. Vol. 4 (5). P. 45–51. (Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Лесняк О. М. Подготовлено Международным Фондом остеопороза // *Naturaprint*, 2011. Т. 4 (5). С. 45–51).
3. O'Neill TW, Roy DK. How many people develop fractures with what outcome? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 879–8955.
4. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 283–8.
5. Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea A, Rovira-Daudi E, Salcedo-Mahiques E, Cuesta-Peredó D, Doménech-Pascual JR, Salvador-Pérez MI, Avelana-Zaragoza JA. Early interdisciplinary hospital intervention for elderly patients with hip fractures: functional outcome and mortality. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67 (6): 547–56.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet*. 1999; 353 (9156): 878–82.
7. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med*. 1996; 156 (14): 1521–5.
8. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359 (9319): 1761–7.
9. Abrahamsen B, van Staa T, Arieli R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009; 20 (10): 1633–50.
10. Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P, Abrahamsen B. Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comorbidities, comorbidity and survival. *Age Ageing*. 2010; 39 (2): 203–9.
11. Clinical guidelines. Osteoporosis: Diagnosis, prevention and treatment. Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2011. 270 p. Russian (Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 270 с.).

12. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2008; 19: 399–428.
13. Averkieva YV. Prevalence, risk factors and medico-social consequences of osteoporotic fractures in the residents of Kemerovo, the older age group. *Cand. med. sci. abstracts diss. Krasnoyarsk*. 2012. 26 p. Russian (Аверкиева Ю. В. Распространенность, факторы риска и медико-социальные последствия остеопоротических переломов у жителей г. Кемерово старшей возрастной группы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2012 г. 26 с.).
14. Diamantopoulos AP, Hoff M, Hochberg M, Haugeberg G. Predictors of Short- and Long-Term Mortality in Males and Females with Hip Fracture — A Prospective Observational Cohort Study. *PLoS ONE*. 8 (10): e78169. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078169>.
15. Jetter AM, Harris BA. Functional recovery after hip fracture. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*. 1987; 68: 735–740.
16. Kimber C, Grimmer-Somers K. A novel primary care clinical prediction rule for early detection of osteoporosis. *Aust. J. Prim. Health*. 2011; 7 (2): 175–80. DOI: 10.1071/PY10045.
17. Lyons AR. Clinical outcomes and treatment of hip fractures. *Am. J. Med.* 1997; 103 (2A): 51–63.
18. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2012; 43 (6): 676–85.
19. L Riska BS, Forsén L, Omsland TK, Sogaard AJ, Meyer HE, Holvik K. Does the association of comorbidity with 1-year mortality after hip fracture differ according to gender? The Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS). *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66 (3): 553–8.
20. Ha Y, Park Y, Nam KW, Kim S. Trend in hip fracture incidence and mortality in Korea: a prospective cohort study from 2002 to 2011. *J Korean Med Sci*. 2015; 30 (4): 483–8.
21. Bazhenova YuV, Menshikova LI, Pustozarov VG. A method for predicting osteoporotic vertebral fractures in elderly women: a method. recommendations. Irkutsk. 2008. 20 p. (Баженова Ю. В., Меньшикова Л. И., Пустозеров В. Г. Способ прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин пожилого возраста: метод. рекомендации / Иркутск, 2008. 20 с.).
22. Novack V, Jolkowitz A, Etzion O et al. Does delay in surgery after hip fracture lead to worse outcomes? A multicenter survey. *Int. J. Qual. Health. Care*. 2007; 19 (3): 170–176.
23. Prieto-Alhambra D, Aviñés FF, Judge A et al. Burden of pelvic fracture: a population-based study of incidence, hospitalisation and mortality. *Osteoporos Int*. 2012. 23 (12): 2797–803.
24. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespi Villarias N, Quirós Donat FJ, Peña M, Alonso-Blas C, García-Vadillo A, Mazzucchelli R. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019 Jul 4; 14 (1): 203. DOI: 10.1186/s13018-019-1226-6. PMID: 31272470; PMCID: PMC6610901.
25. Marchenkova LA, Dreval AV, Kryukova IV et al. Assessment of medical care for patients with osteoporosis based on the results of a survey of doctors in the Moscow region. *Doctor*. 2009; 11: 95–102. (Л. А. Марченкова, А. В. Древал, И. В. Крюкова и др. Оценка медицинской помощи больным с остеопорозом по результатам анкетирования врачей Московской области // *Врач*. 2009; № 11. С. 95–102).
26. Ignacio Gonzalez-Montalvo J, Alarcon T, Hormigo Sanchez AI. Why do hip fracture patients die? *Medicina Clinica*. 2011; 137 (8): 355–60.
27. Von Friesendorff M, McGuigan FE, Wizerl A et al. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (10): 2945–53.

Для цитирования. Аверкиева Ю. В., Раскина Т. А., Григорьева И. И., Летаева М. В., Малышенко О. С. Причины летальности у больных пожилого и старческого возраста с остеопоротическими переломами бедренной кости // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике»*. — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 50–53.



А. В. Петров



Я. О. Шевнина



А. С. Гаффарова



А. А. Петров

Динамика рентгенологических и ультрасонографических показателей состояния тазобедренных суставов у больных анкилозирующим спондилитом под влиянием терапии ингибиторами фактора некроза опухоли – альфа

А. В. Петров, проф, кафедры внутренней медицины № 2¹

Я. О. Шевнина, врач-ревматолог²

А. С. Гаффарова, студент VI курса¹

А. А. Петров, ординатор¹

¹ Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь

² ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко», г. Симферополь

Dynamic of radiographic and ultrasonographic indices of hip joints in patients with ankylosing spondylitis under treatment with tumor necrotic factor – alpha inhibitors

A. V. Petrov, Y. O. Shevnina, A. S. Gaffarova, A. A. Petrov

Medical academy n.a. S. I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V. I. Vernadsky, Republican Clinical Hospital n.a. N. A. Semashko; Simferopol, Russia

Резюме

Актуальность. Воспаление тазобедренных суставов (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) является нередким и прогностически неблагоприятным проявлением болезни и у 7–8% больных сопровождается необходимостью проведения эндопротезирования ТБС. В лечении кокситов, ассоциированных с АС, применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сульфасалазин (ССЗ) и ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Однако влияние этих методов лечения на динамику структурных изменений в ТБС в настоящее время не изучено. Цель. Оценить динамику клинических, рентгенологических и ультрасонографических показателей состояния ТБС у больных АС, принимавших на протяжении 12 месяцев различные методы лечения: НПВП, ССЗ и адалимумаб (АДА). Материалы и методы. Проведено динамическое наблюдение за 78 больными АС (соответствовавшими Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 года), у которых также определялись клинические, ультрасонографические

и рентгенологические признаки воспаления ТБС. Наблюдаемые были разделены на три группы: больные первой (n = 25) ежедневно принимали НПВП, больные второй (n = 26) на фоне приема НПВП начинали прием ССЗ в суточной дозе 2–3 г, больные третьей (n = 27) на фоне приема НПВП начинали применение АДА подкожно по 40 мг раз в 2 недели. Кроме общепринятых клинических и лабораторных исследований, всем больным в течение 12 месяцев наблюдения проводились рентгенологическое исследование с оценкой индекса BASRI-Hip и ультрасонография ТБС. Результаты и обсуждение. У больных второй группы применение ССЗ в течение 12 месяцев привело к снижению выраженности боли по визуально аналоговой шкале (ВАШ) при движениях в ТБС (26,1 [13,9; 42,7] против 69,3 [56,8; 79,3]), значений СРБ (4,4 [1,5; 6,9] мг/л против 15,2 [8,3; 21,8] мг/л) и уменьшению толщины синовиальной оболочки (6,7 [5,8; 8,5] мм против 9,6 [7,9; 11,8] мм) по сравнению с исходными данными. У больных третьей группы включение в лечение АДА привело к уменьшению боли по ВАШ (14,2 [5,2; 26,7] против 72,1 [65,3; 89,1]), значений BASDAI и ASDAS_{CRP} (1,7 [1,1; 3,1] и 1,4 [1,1; 2,2] против 7,5 [5,9; 8,6] и 3,1 [2,6; 3,9]), СРБ (2,7 [0,2; 5,8] мг/л против 24,3 [17,4; 35,9] мг/л), толщины синовиальной оболочки ТБС (6,3 [5,0; 7,7] мм против 9,9 [8,1; 12,6] мм) и увеличению толщины гиалинового хряща, покрывающего головки бедренной кости по сравнению с первой группой (0,15 [0,09; 0,22] мм против –0,08 [–0,12; –0,04] мм). Не было отмечено воздействия обоих препаратов на динамику рентгенологического индекса BASRI-Hip и процесс образования новых остеофитов в ТБС. Заключение. Включение ССЗ и АДА в комплекс лечения больных кокситом, ассоциированным с АС, приводит к снижению активности синовиита ТБС. Применение АДА сопровождается ультрасонографическими признаками восстановления хрящевой ткани.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, коксит, ультрасонография тазобедренных суставов, сульфасалазин, адалимумаб.

Summary

Background. Inflammation of the hip joints in ankylosing spondylitis (AS) is a frequent and severe manifestation of the disease, which in 7–8% of patients is accompanied by the requirements of hip joints prosthesis. In the treatment of hip arthritis associated with AS non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), sulfasalazine (SSZ) and tumor necrosis factor-alpha blockers were used. However, the influence of these treatment on the dynamics of structural changes in hip joints is not studied. Purpose. To evaluate the dynamics of clinical, radiologic and ultrasonographic indices of hip joints in patients with AS who take different treatment methods for 12 months: NSAIDs, SSZ and adalimumab (ADA). Materials and methods. Dynamic monitoring of 78 patients with AS (corresponding to the New York modified criteria of 1984), who also had clinical, ultrasonographic and radiographic signs of inflammation of hip joints. The patients were divided into three groups: patients of the group 1 (n = 25) were been receiving NSAIDs; patients of group 2 (n = 26) had started to take SSZ (2–3 grams per day) on background of NSAIDs; patients of group 3 (n = 27) were started to take ADA (subcutaneously, 40 mg once every 2 weeks) on the background of NSAID. In addition to the generally accepted clinical and laboratory studies, all patients were being underwent by X-ray examination with an evaluation of the BASRI-Hip index and ultrasonography of hip joints during 12 months of follow-up. Results and discussion. In patients of group 2 treatment with SSZ during 12 months had been resulted in a decrease in the severity of pain from the visual analogue scale (VAS) at hip joint motion (26.1 [13.9, 42.7] vs 69.3 [56.8, 79, 3]), CRP (4.4 [1.5, 6.9] mg/L vs 15.2 [8.3, 21.8] mg/L) and a decrease in the thickness of the hip synovial membrane (6.7 [5.8, 8.5] mm vs 9.6 [7.9, 11.8] mm) compared with the initial data. In patients of the group 3 treatment with ADA had been lead to decreasing of pain VAS (14.2 [5.2, 26.7], vs. 72.1 [65.3, 89.1]), BASDAI and ASDAS_{CRP} (1.7 [1.1, 3.1] and 1.4 [1.1, 2.2] vs. 7.5 [5.9, 8.6] and 3.1 [2.6, 3.9]), CRP (2.7 [0.2, 5.8] mg/L vs. 24.3 [17.4, 35.9]) and decrease in the thickness of hip synovial membrane (6.3 [5.0, 7.7] mm vs. 9.9 [8.1, 12.6] mm) and an increase of the thickness of the hyaline cartilage covering the head of the femur in comparison with group 1 (0.15 [0.09; 0.22] mm vs. –0.08 [–0.12, –0.04] mm). The effect of both drugs on the dynamics of the radiographic index BASRI-Hip and the formation of new osteophytes in hip joints was not noted. Conclusion. Inclusion of SSZ and ADA in a complex of treatment of patients with hip arthritis associated with AS leads to a decrease of synovitis of hip joints. Usage of ADA is accompanied by ultrasonographic signs of the restoration of hip joints cartilage.

Key words: Ankylosing spondylitis, hip joint arthritis, ultrasonography, sulfasalazine, adalimumab.

Введение

Среди проявлений анкилозирующего спондилита (АС) одним из наиболее прогностически неблагоприятных является коксит. По данным ряда российских и международных исследований, частота выявления клинических и ультрасонографических признаков коксита при АС составляет от 24 до 56 % [1–3]. У 7–8 % больных АС структурные изменения в ТБС настолько выражены, что требуют эндопротезирования суставов [1, 2]. Развитие коксита, как правило, ассоциируется с более тяжелыми аксиальными проявлениями болезни и быстрым темпом формирования синдесмофитов в телах позвонков [4, 5], а также часто сопровождается энтезитами [6, 7].

Лечение воспалительного процесса в ТБС обычно проводится в соответствии с общими рекомендациями по терапии аксиального спондилоартрита с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина (ССЗ), ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) и ИЛ-17 [8]. Имеются также данные об эффективности метотрексата в лечении рефрактерных форм коксита при АС [9]. В то же время данных о позитивном влиянии этих методов лечения на динамику структурных изменений в ТБС явно не достаточно. Следует отметить лишь одну работу, в которой продемонстрирована стабилизация размеров суставной щели ТБС в течение 4-летнего периода лечения больных АС инфликсимабом [10].

Цель и задачи

Оценить динамику клинических, рентгенологических и ультрасонографических показателей состояния ТБС у больных АС, принимавших на протяжении 12 месяцев различные методы лечения: НПВП, ССЗ и адалимумаб (АДА).

Материалы и методы

В исследование были включены 78 больных АС (соответствовавших Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 года), имевшие

хотя бы одно из следующих проявлений поражения ТБС: боль в паховой области при активных и пассивных движениях в тазобедренных суставах, утолщение синовиальной оболочки ТБС и сужение суставной щели ТБС, которое соответствовало значению индекса BASR-Hip 1 и 2 [11]. В исследование не включались пациенты с травмой таза и тазобедренных суставов в анамнезе, после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов, принимающие глюкокортикостероиды, а также пациенты с выраженным сужением суставной щели ТБС (индекс BASR-Hip 3 и 4). Среди наблюдаемых больных было 17 женщин и 61 мужчина, средний возраст пациентов составил 37,6 года, длительность заболевания варьировала от 14 месяцев до 29 лет. Все наблюдаемые были разделены на три группы в зависимости от применяемой терапии АС.

Больные первой группы (25 человек) ежедневно принимали НПВП, имели преимущественно аксиальные симптомы или непереносимость ССЗ, в начале периода наблюдения у них была повышена доза или произошла смена препарата из группы НПВП. Больные второй группы (26 человек) принимали НПВП и начинали прием ССЗ с достижением в течение первого месяца приема суточной дозы 2–3 г. Больные третьей группы (27 человек) на фоне приема НПВП в постоянном режиме или по требованию начинали применение АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг раз в 2 недели (18 больных этой группы также принимали ССЗ в течение 3 и более месяцев от начала наблюдения).

Период наблюдения за больными составил 12 месяцев. В начале наблюдения, через 6 и 12 месяцев все больные проходили клиническое и ультрасонографическое исследование. Рентгенографическое исследование ТБС в прямой проекции проводилось в начале наблюдения и через 12 месяцев.

Клиническое исследование больных дополнялось оценкой боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при активных и пассивных движениях в ТБС, измерением мак-

симального межлодыжечного расстояния (ММЛР), оценкой индекса BASDAI, ASDAS_{CRP}, определением СРБ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ТБС проводилось на аппарате ESAOTE MyLab 50 с применением конвексного и линейного датчиков с частотой от 5 до 15 МГц. У всех больных при проведении УЗИ ТБС изучалась поверхность вертлужной впадины и головки бедренной кости с целью выявления остеофитов и костных эрозий, измерялась толщина шеечно-капсулярного пространства (ШКП — расстояние от контура кости до внутреннего контура пояснично-подвздошной мышцы в области шейки бедренной кости). О синовите судили при увеличении ШКП более 7 мм. Также в трех различных местах с каждой стороны проводили измерение толщины гиалинового хряща головки бедренной кости с вычислением среднего значения. В исследовании учитывалось наименьшее из двух сторон значение толщины гиалинового хряща головки бедренной кости.

В табл. 1 представлены данные о демографических и клинических данных больных разных групп.

Из них следует, что больные разных групп не различались по демографическим и большинству исходных клинических и лабораторных показателей, за исключением тенденции к более высокой активности воспалительного процесса у больных третьей группы, которые имели показания для назначения иФНО- α . Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Различия оценивались по критерию Манна-Уитни.

Результаты

При оценке динамики клинических и лабораторных показателей активности АС и коксита, которая представлена в табл. 2, в первой группе наблюдаемых больных не отмечалось статистически значимых изменений. Во второй группе под влиянием ССЗ через 12 месяцев наблюдалось статистически досто-

Таблица 1
Демографические и исходные клинические показатели больных наблюдаемых групп

Показатель		I группа (n = 25)	II группа (n = 26)	III группа (n = 27)
Средний возраст, лет		38,2	34,5	39,8
Мужчины	N	19	23	19
	%	76,0	88,5	70,4
Длительность болезни до 5 лет	N	7	4	2
	%	28,0	15,4	7,4
Длительность болезни от 5 до 15 лет	N	9	10	13
	%	36,0	38,5	48,1
Длительность болезни более 15 лет	N	9	12	12
	%	36,0	46,2	44,4
Больные с синдесмофитами	N	8	12	13
	%	32,0	46,2	48,1
Больные с энтезитами	N	14	13	16
	%	56,0	50,0	59,3
Больные с периферическими артритами	N	3	23	18
	%	12,0	88,5	66,7
Больные с увеитами (в т.ч. по данным анамнеза)	N	0	1	5
	%	0,0	3,8	18,5
Больные с индексом BASRI-Hip 0	N	4	7	5
	%	16,0	26,9	18,5
Больные с индексом BASRI-Hip 1	N	13	10	10
	%	52,0	38,5	37,0
Больные с индексом BASRI-Hip 2	N	8	9	12
	%	32,0	34,6	44,4
Больные с эрозиями при УЗИ ТБС	N	3	4	6
	%	12,0	15,7	22,2
Больные с остеофитами при УЗИ ТБС	N	3	5	9
	%	12,0	19,2	33,3
Индекс BASDAI [25-й; 75-й перцентили]		5,8 [3,4; 7,1]	6,2 [3,9; 7,4]	7,5 [5,9; 8,6]
Индекс ASDAS _{CRP} [25-й; 75-й перцентили]		2,6 [2,0; 3,2]	2,5 [1,9; 3,1]	3,1 [2,6; 3,9]
ВАШ боли при движениях в ТБС, мм [25-й; 75-й перцентили]		56,3 [43,9; 65,4]	69,3 [56,8; 79,3]	72,1 [65,3; 89,1]
ММАР, см [25-й; 75-й перцентили]		91,0 [87,3; 106,5]	84,3 [69,8; 97,8]	79,3 [64,2; 92,3]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]		9,1 [3,5; 13,8]	15,2 [8,3; 21,8]	24,3 [17,4; 35,9]
Носительство HLA-B27 антигена	N	17	20	23
	%	68,0	76,9	85,2

верное ($p < 0,05$) снижение ВАШ боли при движениях в ТБС и СРБ по сравнению с исходным уровнем. Также наблюдалась тенденция к небольшому снижению значений индексов BASDAI и ASDAS_{CRP}. У больных третьей группы под влиянием АДА была зафиксирована более выраженная позитивная динамика: статистически достоверное снижение индексов BASDAI и ASDAS_{CRP}, значений СРБ и ВАШ боли при дви-

жении в ТБС через 6 и 12 месяцев лечения. Также отмечалась тенденция к увеличению ммЛР, не достигшему статистически достоверного уровня изменений.

При сравнении значений клинико-лабораторных показателей между группами было установлено, что в третьей группе через 6 и 12 месяцев лечения показатели индексов BASDAI и ASDAS_{CRP}, значения ВАШ боли при движениях в ТБС

и СРБ были достоверно ниже, чем в первой группе пациентов. Также в третьей группе в процессе лечения были достигнуты достоверно более низкие значения индексов BASDAI, ВАШ боли в ТБС через 6 и 12 месяцев и СРБ через 6 месяцев по сравнению с больными второй группы. Несмотря на то что большинство показателей у больных второй группы через 6 и 12 месяцев лечения были ниже, чем у больных

Таблица 2
Динамика основных клинических показателей за период 12 месяцев

Показатель (индекс)	Время оценки	I группа (n = 25)	II группа (n = 26)	III группа (n = 27)
Индекс BASDAI [25-й; 75-й перцентили]	Месяц 0	5,8 [3,4; 7,1]	6,2 [3,9; 7,4]	7,5 [5,9; 8,6]
	Месяц 6	4,5 [3,0; 6,8]	4,7 [2,5; 6,1]	1,6 [0,8; 2,5]*
	Месяц 12	4,9 [3,1; 6,0]	4,1 [2,8; 5,3]	1,7 [1,1; 3,1]*
Индекс ASDASCPB [25-й; 75-й перцентили]	Месяц 0	2,6 [2,0; 3,2]	2,5 [1,9; 3,1]	3,1 [2,6; 3,9]
	Месяц 6	2,4 [1,9; 3,0]	1,9 [1,3; 2,5]	1,1 [0,5; 2,0]*
	Месяц 12	2,9 [2,1; 3,6]	2,0 [1,4; 2,5]	1,4 [1,1; 2,2]*
ВАШ боли при движениях в ТБС, мм [25-й; 75-й перцентили]	Месяц 0	56,3 [43,9; 65,4]	69,3 [56,8; 79,3]	72,1 [65,3; 89,1]
	Месяц 6	42,5 [27,3; 61,6]	43,8 [22,3; 59,5]	18,2 [4,0; 22,7]*
	Месяц 12	40,1 [23,5; 58,9]	26,1 [13,9; 42,7]*	14,2 [5,2; 26,7]*
ММАР, см [25-й; 75-й перцентили]	Месяц 0	91,0 [87,3; 106,5]	84,3 [69,8; 97,8]	79,3 [64,2; 92,3]
	Месяц 6	94,4 [83,3; 112,9]	97,7 [78,1; 106,3]	101,5 [89,5; 109,2]
	Месяц 12	92,9 [78,3; 110,0]	101,9 [82,1; 113,2]	103,8 [87,6; 107,5]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	Месяц 0	9,1 [3,5; 13,8]	15,2 [8,3; 21,8]	24,3 [17,4; 35,9]
	Месяц 6	10,6 [3,0; 17,5]	5,4 [2,3; 9,8]	1,2 [0,2; 3,8]*
	Месяц 12	8,9 [2,4; 16,3]	4,4 [1,5; 6,9]*	2,7 [0,2; 5,8]*

Примечание: * — достоверность различий между значением показателя во время лечения и исходным значением с уровнем достоверности $p < 0,05$.

первой группы, статистически достоверных различий между ними не было.

При ультразвукографии ТБС в начале периода наблюдения у 72 из 78 больных наблюдались признаки активного синовита в виде утолщения ШКП свыше 7 мм хотя бы с одной стороны. У 32 больных толщина ШКП была от 7 до 9 мм, у 23 больных — от 9 до 12 мм, у 17 — свыше 12 мм. Средняя толщина ШКП у наблюдаемых больных составила 9,36 [7,1; 10,9] мм. У 16 больных наблюдались признаки накопления свободной жидкости в полости сустава. Эрозии по контуру головок бедренной кости были отмечены у 13 больных, а остеофиты по контурам вертлужных впадин и головок бедренной кости — у 25 больных. При измерении толщины гиалинового хряща по контуру головок бедренных костей среднее значение составило 0,87 [0,55; 1,23] мм.

В течение периода наблюдения у больных первой группы среднее значение толщины ШКП не претерпело существенных изменений: 9,5 [6,7; 12,2] мм через 6 месяцев и 8,4 [7,0; 10,6] мм через 12 месяцев

в сравнении с 9,32 [7,3; 11,1] мм в начале наблюдения ($p > 0,1$). Толщина гиалинового хряща у больных первой группы имела тенденцию к уменьшению: 0,83 [0,52; 1,08] мм через 6 месяцев и 0,75 [0,54; 1,12] мм через 12 месяцев в сравнении с 0,89 [0,67; 1,32] мм в начале периода наблюдения ($p > 0,05$).

У больных второй группы наблюдалось снижение толщины ШКП: 7,9 [6,8; 11,2] мм через 6 месяцев и 6,7 [5,8; 8,5] мм через 12 месяцев в сравнении с 9,6 [7,9; 11,8] мм в начале периода наблюдения. При этом достоверность различий между значениями ШКП в начале периода наблюдения и через 12 месяцев лечения с включением ССЗ достигло уровня статистической достоверности $p = 0,048$. Динамика значений толщины гиалинового хряща у больных второй группы была следующей: 0,84 [0,58; 1,14] мм через 6 месяцев и 0,80 [0,68; 1,14] мм через 12 месяцев в сравнении с 0,86 [0,63; 1,27] мм в начале периода наблюдения ($p > 0,1$).

У больных третьей группы отмечалось статистически достоверное снижение толщины ШКП как через

6, так и через 12 месяцев ($p > 0,05$): 6,2 [5,3; 7,6] мм через 6 месяцев и 6,3 [5,0; 7,7] мм через 12 месяцев в сравнении с 9,9 [8,1; 12,6] мм в начале периода наблюдения. Уменьшение толщины синовиальной оболочки ТБС у больных третьей группы сопровождалось тенденцией к увеличению толщины гиалинового хряща: 0,89 [0,68; 1,21] мм через 6 месяцев и 1,04 [0,80; 1,43] мм через 12 месяцев в сравнении с 0,87 [0,62; 1,32] мм в начале периода наблюдения ($p > 0,05$). Разница между значениями толщины гиалинового хряща через 12 месяцев и в начале периода наблюдения в третьей группе (0,15 [0,09; 0,22] мм) была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с первой (−0,08 [−0,12; −0,04] мм) и второй (−0,03 [−0,08; +0,01] мм) группами.

У больных второй и третьей групп через 12 месяцев наблюдения не было случаев обнаружения свободной жидкости в синовиальной полости ТБС и формирования новых краевых костных эрозий, в то время как отмечался прирост количества больных с вновь обнаруженными остеофитами: двое больных во второй группе и трое в третьей.

При сравнительной оценке рентгенологических снимков ТБС, проведенных в начале лечения и через 12 месяцев, отмечалась следующая динамика индекса BASRI-Hip: прирост индекса на одно значение наблюдался у троих больных первой группы (12,0%), у одного больного второй (3,8%), и ни у одного из больных третьей. Прирост индекса на два значения и выше не наблюдался.

Таким образом, данные проведенного исследования демонстрируют способность АДА и в меньшей степени ССЗ уменьшать клинические симптомы воспалительного процесса в ТБС и общие показатели активности АС. Включение в комплекс терапии больных АС и кокситом ССЗ и АДА также привело к ликвидации у большинства больных ультразвукографических признаков синовита ТБС и предотвращению формирования новых костных эрозий. В исследовании также были получены данные о том, что противовоспалительный эффект АДА сопровождался приростом толщины слоя гиалинового хряща, покрывающего головку бедренной кости, что не наблюдалось при применении НПВП и ССЗ. В то же время различий в степени изменений рентгенологического индекса структурных повреждения ТБС и формировании новых остеофитов у больных, принимающих АДА, ССЗ и НПВП отмечено не было.

Заключение

Как известно, патогенез структурных повреждений ТБС при воспалительном процессе, ассоциированном с АС, имеет особенности. В исследовании Н. Арпел и соавт. (2006) было показано, что первичным местом клеточной воспалительной инфильтрации при коксите у больных АС является граница между субхондральной костью и хрящем, где первично обнаруживаются скопления активированных остеокластов. В отличие от ревматоидного артрита и остеоартрита, воспаление и красная резорбция субхондральной кости происходят только при наличии

хрящевой ткани. После разрушения хряща резорбтивный процесс при АС останавливается, в то время как при ревматоидном артрите продолжается [12]. Эти данные согласуются с распространенной в последние годы общей концепцией двухфазного характера структурных изменений при АС, согласно которой воспалительная резорбция кости с образованием костных эрозий в дальнейшем сменяется процессом избыточного остеосинтеза с формированием остеофитов и синдесмофитов [13].

В этой связи полученные в настоящем исследовании данные о позитивном воздействии АДА на сохранность гиалинового хряща головки бедренной кости ТБС у больных АС могут быть объяснены воздействием иФНО- α именно на воспалительную фазу структурных поражений. Важное значение также имеет факт отсутствия при лечении АДА явных изменений индекса BASRI-Hip, преимущественно основанный на рентгенологической оценке толщины суставной щели ТБС. Таким образом, ультразвукографическое определение толщины гиалинового хряща может расцениваться как более чувствительный и ранний маркер возможного структурно-модифицирующего влияния препарата при коксите, ассоциированном с АС, позволяющий раньше принимать терапевтические решения. С другой стороны, как ССЗ, так и АДА, не продемонстрировали явного влияния на вторую (пролиферативную) фазу структурных поражений ТБС при АС: у части больных в течение года впервые появились остеофиты при отсутствии новых костных эрозий.

Позитивная динамика структурных изменений ТБС у больных АС при включении в комплекс лечения АДА в настоящем исследовании ассоциировалась с более выраженным влиянием этого препарата на клинические показатели АС (динамика BASDAI и ASDAS_{CRP}), значения СРБ и снижение ВАШ боли при движениях в ТБС по сравнению с ССЗ. Между тем, нами были получены данные

о позитивном влиянии ССЗ на клинические проявления коксита при АС и способность этого препарата значительно снижать активность синовита согласно ультразвукографическим данным.

Обобщая данные исследования, следует отметить, что использование противовоспалительного потенциала АДА позволяет в ранней стадии коксита при АС достичь клинического улучшения и замедлить разрушение гиалинового хряща, снизив вероятность проведения эндопротезирования ТБС.

Список литературы

1. van der Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010; 49: 73–81.
2. Бочкова АГ, Румянцев ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. *Научно-практическая ревматология*. 2005; (4): 8–13.
3. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова мм и др. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (4): 417–22.
4. Amor B, Santos RS, Nahal R et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994; 21: 1883–7.
5. Claudepierre P, Gueguen A, Ladjouze A et al. Predictive factors of severity of spondyloarthropathy in North Africa. *Br J Rheumatol*. 1995; 34: 1139–45.
6. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010; 49: 73–81.
7. Петров А. В., Фурсова В. А. Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (2): 139–142.
8. van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 0: 1–14.
9. Baraliakos X, Listing J, Brandt J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- α antibody infliximab. *Rheumatology*. 2006; 45: 129–38.
10. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (4): 452–455.
11. Mackay K, Mack C, Brophy S. et al. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI). *Arthr Rheum*. 1998; 41 (12): 2263–70.
12. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1805–13.
13. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis: at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2295–301.

Для цитирования. Петров А. В., Шевнина Я. О., Гаффарова А. С., Петров А. А. Динамика рентгенологических и ультразвукографических показателей состояния тазобедренных суставов у больных анкилозирующим спондилитом под влиянием терапии ингибиторами фактора некроза опухоли — альфа// *Медицинский алфавит*. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». — 2019. — Т. 2. — 37 (412). — С. 54–58.



XVI

www.veinconference.paininfo.ru

Вейновские Чтения

16-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

27–29 февраля
2020

Получить подробную
информацию и зарегистрироваться
на Конференцию Вы сможете на сайте:
www.veinconference.paininfo.ru

Место проведения Конференции:
Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Коллекшн, Москва»
(Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1).



Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА

БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности^{1,5-8}

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус

Международное непатентованное название: тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** селективные иммунодепрессанты. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназы, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ человека. По результатам исследований киназа тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парам, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством цитоклиновых рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Ревматоидный артрит: Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Побочный эффект:** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориазическим артритом с недостаточным ответом на один или несколько БПВП. **Ближайший аналог:** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим воспалительным полиартритом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Язвенный колит:** Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, который ставит или непереносимостью короткостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следите за одновременным применением препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ-1 α , ИЛ-6 α), моноклональные антитела к CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтерлейкины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риска развития инфекции; тяжелые инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; эффективность не исследовалась; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам, у которых есть одно или несколько из следующих состояний: использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, средняя степень тяжести, венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия, недавнее нарушение свертываемости крови, злокачественные новообразования, пациенты, подверженные значительным хирургическим вмешательствам, **ОСТОРОЖНОСТЬ:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь вне зависимости от приема пищи. **Ревматоидный артрит:** Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом (БПВП). Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. **Псориазический артрит:** Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в день в комбинации со стандартными синтетическими БПВП (сБПВП), ближайший аналог: Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения воспалительного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (таблетки). **Язвенный колит:** Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не отвечают на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом, следует принимать самую высокую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевых путей, кандидоз, фарингит. Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – повышение артериального давления. Со стороны пищеварительной системы: частые – боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия. Со стороны обмена веществ: частые – гиперлипидемия, нечастые – дислипидемия, деградация. Со стороны нервной системы: частые – головная боль, нечастые – парестезия. Со стороны дыхательной системы: частые – бессонница. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: частые – артралгия, нечастые – боль в мышцах и костях, тендинит, отек суставов, мышечное напряжение. Со стороны крови и лимфатической системы: частые – анемия, нечастые – лейкопения, нейтропения, лимфопения. Со стороны иммунной системы: нечастые – гиперчувствительность. Со стороны дыхательной системы: частые – кашель, нечастые – одышка, заложенность в придаточных пазухах носа. Со стороны кожных покровов: частые – сыпь, нечастые – кожный зуд, эритема. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые – жировой гепатоз. **Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:** частые – повы-

шение концентрации гамма-глобулинов (гГТ), КФК, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела. **Общие нарушения и реакции в месте введения:** частые – лихорадка, утомляемость, периферические отеки. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Применение препарата Яквинус не изучалось, и его применения следует избегать у пациентов с ревматоидным артритом в комбинации с биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ-1 α , антагонисты ИЛ-6 α , моноклональные антитела к CD20, селективные модуляторы ко-стимуляции и высокоспецифичные иммунодепрессанты, например азатиоприн, циклоспорин и такролимус. При применении препарата Яквинус в комбинации с МТ наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений, чем при применении препарата Яквинус в виде монотерапии. **Инфекции:** Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис, до тех пор, пока не будет установлен контроль над состоянием пациента. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрой и полной диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение. **Туберкулез:** Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикотеральной терапии. **Случаи перфорации органов ЖКТ:** Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ. **Риск сердечно-сосудистых заболеваний:** Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения. **Гиперчувствительность:** У пациентов, принимающих препарат Яквинус, наблюдались такие реакции гиперчувствительности как ангионевротический отек и крапивница. Некоторые случаи оценивались как серьезные. Большинство реакций возникло у пациентов с множественной аллергией в анамнезе. В случае возникновения серьезной реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение тофацитиниба до выявления потенциальной причины или причин. **Вакцинация:** Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. Промежуток между вакцинацией живыми вакцинами и началом терапии тофацитинибом должен соответствовать инструкциям руководства по вакцинации в отношении пациентов, получающих терапию иммуномодулирующими средствами. Согласно этим рекомендациям, если вводится живая вакцина от опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*), ее следует вводить только пациентам с документированным в анамнезе случаем заболевания ветряной оспой или пациентам, серонегативным в отношении вируса ветряной оспы. Вакцинацию следует проводить по меньшей мере за 2 недели, но предпочтительно за 4 недели до начала терапии иммуномодулирующими средствами, такими как тофацитиниб. **Легочная эмболия:** Легочная эмболия (ЛЭ) наблюдалась у пациентов, принимающих тофацитиниб, в клинических постмаркетинговых исследованиях. Тофацитиниб в дозировке 10 мг два раза в день противопоказан пациентам с высоким риском легочной эмболии. Дополнительными факторами риска, которые следует учитывать при определении риска развития ЛЭ у пациента, являются пожилой возраст, ожирение, курение и иммобилизация. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой – 5 мг и 10 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** Отпускают по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Яквинус 10-002020-05092019

Список литературы

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002020-160418. 2. Zerbin CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 4. Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs (2013); 73:857-874. 5. XELJANZ SmPC 30May2017. 6. Curtis JR et al. Clin Rheumatol 2016 Jul 28. [Epub ahead of print]. 7. Strand V et al. Arthritis Res Ther 2015 Dec 15; 17: 362. 8. Cohen SB et al. Ann Rheum Dis 2017 Jan 31. [Epub ahead of print].

