

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 15 / 2020



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (1)



- 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

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

40%

пациентов достигли ASAS40 на 16 неделе терапии**

45%

пациентов достигли частичной ремиссии ASAS через год терапии**

80%

пациентов достигли отсутствия активности/умеренной активности АС по BASDAI и ASDAS-СРБ через год терапии**

УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ И УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

* ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите. Gravalles EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

** Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез, детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

- Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
- Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
- Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели.

Особые указания:

- Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
 - Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
 - При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
 - Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
 - Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.
 - Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.
 - Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.
- Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!
Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

АС — анкилозирующий спондилит.

ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного АС согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).

ASAS — частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.

BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.

ASDAS-СРБ — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.



Серии журналов для специалистов
Серия «Ревматология в общей врачебной
практике» (1)

МА № 15 (429)

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.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: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан 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 Нателла 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.
Плавунин 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 стилистической 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, телерадиовещания 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 рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статье, ответственность несет автор.

Подписан в печать 22 июня 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 5 **Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина-17 при спондилоартритах**
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко, И. В. Кострюкова, А. Л. Емельянова
 - 10 **Минеральная плотность костной ткани и аппендикулярная мышечная масса у больных ревматоидным артритом**
О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова, М. В. Черкасова, Е. Ю. Самаркина, О. А. Никитинская, Н. В. Демин
 - 15 **Эволюция методов иммунотерапии псориаза и псориатического артрита: от тотальной иммуносупрессии к избирательному воздействию на терапевтические мишени**
О. А. Прутуло, А. А. Петров, А. В. Петров
 - 22 **Проблема коморбидных инфекций у больных псориатическим артритом**
Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. М. Баранова, Т. В. Коротаева
 - 29 **Двустороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при вторичном протрузионном коксите (клинический случай)**
Д. В. Волченко, И. Ф. Ахтымов, А. Ю. Терсков, О. А. Созонов, М. Н. Величко, Ю. Д. Удалов, Е. Я. Шпиз
 - 33 **Качество жизни пациенток с болезнью Шегрена на фоне проводимой базисной терапии**
Е. Ю. Ган, Л. П. Евстигнеева
 - 39 **Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца**
А. В. Воронкина, Т. А. Раскина, М. В. Летаева, Ю. В. Аверкиева, О. С. Малышенко, К. Е. Кривошапова
 - 44 **Особенности определения скорости клубочковой фильтрации при оценке функции почек у больных ревматоидным артритом**
В. А. Александров, Л. Н. Шилова, А. В. Александров
 - 49 **Ультразвуковые характеристики остеофитов при псориатическом артрите**
И. Ф. Файрушина, Э. Р. Кириллова, Д. И. Абдулганиева, Е. В. Сухорукова, Э. И. Мухаметшина
 - 54 **Подписка**
- ## Contents
- 5 **Pathogenetic and clinical aspects of interleukin-17 blockade in spondylitis**
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, M. S. Zvonorenko, I. V. Kostryukova, A. L. Emelyanova
 - 10 **Bone mineral density and appendicular muscle mass in patients with rheumatoid arthritis**
O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova, M. V. Cherkasova, E. Yu. Samarkina, O. A. Nikitinskaya, N. V. Dyomin
 - 15 **Evolution of immunotherapy methods for psoriasis and psoriatic arthritis: from total immunosuppression to selective treatment of therapeutic targets**
O. A. Pritulov, A. A. Petrov, A. V. Petrov
 - 22 **Problem of comorbid infections in patients with psoriatic arthritis**
B. S. Belov, N. V. Muravyova, M. M. Baranova, T. V. Korotaeva
 - 29 **Bilateral total hip arthroplasty for secondary protrusive coxitis (clinical case)**
D. V. Volchenko, I. F. Akhtyamov, A. Yu. Terskov, O. A. Sozonov, M. N. Velichko, Yu. D. Udalov, E. Ya. Schpiz
 - 33 **Quality of life of patients with Sjogren's disease with ongoing therapy with disease-modifying antirheumatic drugs**
E. Yu. Gan, L. P. Evstigneeva
 - 39 **Results of study of biochemical markers of bone metabolism in men with coronary heart disease**
Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, O. S. Malyschenko, M. V. Letaeva, I. I. Grigorieva
 - 44 **Features of glomerular filtration rate evaluation for kidney function assessment in patients with rheumatoid arthritis**
V. A. Aleksandrov, L. N. Shilova, A. V. Aleksandrov
 - 49 **Ultrasound characteristics of osteophytes in psoriatic arthritis**
I. F. Fairushina, E. R. Kirillova, D. I. Abdulganieva, E. V. Sukhorukova, E. I. Mukhametshina
 - 54 **Subscription**

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»
Минздрава России, 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
научно-практический 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

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Кострюкова И. В., Емельянова А. Л. Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина 17 при спондилартритах. *Медицинский алфавит*. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>

For citation: Babaeva A. R., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Kostryukova I. V., Emelyanova A. L. Pathogenetic and clinical aspects of interleukin 17 blockade in spondylitis. *Medical alphabet*. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>

Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина-17 при спондилоартритах

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., доцент кафедры
А. Л. Емельянова, к.м.н., доцент, доцент кафедры

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

Pathogenetic and clinical aspects of interleukin-17 blockade in spondylitis

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, M.S. Zvonorenko, I.V. Kostryukova, A.L. Emelyanova
 Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлен анализ современных данных по проблеме иммунопатогенеза наиболее распространенных форм спондилоартритов (SpA) с позиции роли интерлейкина-17 в реализации иммунного воспаления. Обсуждается участие этого цитокина в развитии различных органных проявлений SpA, в хронизации процесса, в структурном прогрессировании заболевания. Приведены экспериментальные и клинические доказательства тесной взаимосвязи между гиперэкспрессией ИЛ-17А, с одной стороны, и активностью SpA, быстрым темпом прогрессии костно-суставного поражения, а также развитием внеаксиальных проявлений — с другой. Показан вклад гиперактивации клеточного звена иммунитета, в том числе ИЛ-17-секретирующих клеток в патогенезе различных фенотипов SpA. Особое внимание уделено клиническим эффектам ингибирования ИЛ-17 при SpA. Приведены результаты клинических испытаний нового ингибитора ИЛ-17А – нетакимаба в лечении анкилозирующего спондилита, которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата, применяемого в дозе 120 мг раз в 2 недели. На основании проведенного анализа сделан вывод о ключевой роли ИЛ-17А в патогенезе наиболее распространенных форм SpA и целесообразности таргетной терапии этих заболеваний новым ингибитором ИЛ-17А нетакимабом.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, интерлейкин-17, нетакимаб.

Summary

This article presents analysis of current data highlighted the problem of pathogenic mechanism of the most common spondyloarthritis (SpA) and focused on the pivotal role of interleukin-17 in immune inflammation realization. Contribution of IL-17 in mechanism of SpA particularly in different organ damage, in perpetuation of chronic inflammation and in structural progression is discussed. The clinical and experimental evidence of close relationship between IL-17A levels, on one hand, and disease activity, high tempo of joint and bone affection as well as SpA extra-articular manifestations, on the other, are presented. Contribution of cell-mediated immune response including activated IL-17A-producing cells to the pathogenesis of different SpA phenotypes is shown. Great attention is paid to the clinical effects of IL-17A inhibition in SpA. The results of clinical trials of novel IL-17A inhibitor netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis are presented. These data have demonstrated high efficacy and safety of tried preparation used in the regimen 120 mg per 2 weeks. On the basis of performed analysis the key role of IL-17 in SpA pathogenesis is confirmed and expediency of SpA target therapy with novel IL-17A inhibitor netakimab is justified.

Key words: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, interleukin 17, netakimab.

Спондилоартриты (SpA) представляют собой близкие по механизму развития и клиническим проявлениям воспалительные заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением позвоночника, суставов конечностей и околосуставных мягких тканей. Группа спондилоартритов объединяет такие заболевания, как псориатический артрит (ПсА), нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-АксSpA), периферический SpA, анкилозирующий спондилит (АС), артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, ювенильный идиопатический артрит и передний увеит.

SpA характеризуются общими иммунологическими и воспалительными признаками, которые обуславливают перекрестные клинические синдромы. Типичным иммунологическим феноменом является отсутствие антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина G – ревматоидных факторов различных специфичностей, прежде всего IgM-ревматоидного фактора, обнаруживаемого в крови при ревматоидном артрите и ряде других ревматических болезней.

Генетический маркер SpA – это тканевый антиген HLAB 27, который выявляется у большей части пациентов, а при АС частота его



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко



И. В. Кострюкова



А. Л. Емельянова

обнаружения достигает 90%. Клиническая картина при СпА имеет целый ряд общих для разных нозологических единиц признаков поражения опорно-двигательного аппарата, таких как хроническая воспалительная боль в спине, сакроилеит, олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, энтезит, дактилит. Частым клиническим компонентом являются внескелетные проявления в виде поражения кожи (дерматопатия, псориаз), глаз (увеит, эписклерит, конъюнктивит), кишечника (эрозивно-язвенный и неэрозивный колит).

Общие клинические феномены являются причиной того, что один и тот же пациент может соответствовать классификационным критериям разных форм СпА, например АС и ПсА или АксСпА и СпА, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника. Сходство клинической картины является основанием для общих терапевтических подходов с применением одних и тех же препаратов для таргетной терапии различных СпА [10, 18, 20].

Вместе с тем продолжающиеся фундаментальные исследования, направленные на изучение генетических и иммунопатологических особенностей СпА, свидетельствуют о существенных различиях в тонких молекулярных механизмах развития заболевания, роли отдельных провоспалительных медиаторов в поражении различных органов и систем. Особый интерес вызывают те цитокины, гиперэкспрессия которых ассоциирована с типичными скелетными и внескелетными проявлениями СпА. Как известно, в фокусе исследователей и клиницистов находится ось ИЛ-23 / ИЛ-17, поскольку с этими цитокинами связаны активность процесса и прогрессирование тканевого поражения при наиболее тяжелых формах СпА – ПсА и АС, а блокада этих цитокинов с помощью моноклональных антител является наиболее эффективным способом достижения цели лечения [13]. Несмотря на общие генетические и клинические черты, отдельные формы СпА характеризуются специфичностью нарушений цитокинового профиля,

в том числе уровней ИЛ-23 и ИЛ-17, что приводит к неодинаковой чувствительности пациентов к терапии блокаторами ИЛ-23 и ИЛ-17 [2, 16].

ИЛ-17А, как представитель семейства ИЛ-17, играет ключевую роль в развитии поражений суставов, периартикулярных структур и кожи при СпА. Как показывает клинический опыт, применение ингибиторов ИЛ-17 позволяет подавить активность заболевания при АС и ПсА и добиться купирования скелетных и кожных проявлений [1, 3, 18]. Однако, как следует из многочисленных публикаций, ингибиторы ИЛ-17А не продемонстрировали такую же эффективность при лечении увеита и поражении кишечника у пациентов со СпА [14, 17]. В связи с этим важным аспектом современных исследований стало изучение роли ИЛ-17 в развитии органных поражений при СпА. В настоящее время открыто шесть изоформ суперсемейства ИЛ-17: лиганды ИЛ-17А, -В, -С, -D, -Е, -F, которые взаимодействуют с пятью субъединицами рецепторов. Наиболее изученный цитокин ИЛ-17А присутствует в форме гомо- либо гетеродимера с ИЛ-17С и образует комплексы с соответствующим рецептором – ИЛ-17РА, ИЛ-17РС. Связываясь с рецептором, ИЛ-17А активирует экспрессию генов медиаторов воспаления путем транскрипции генов либо стабилизации их мРНК [14].

Что касается роли ИЛ-17 в противомикробном иммунитете, то доказана связь между генетическим дефектом экспрессии ИЛ-17 и хроническим кандидозом кожи и слизистых. Наряду с этим установлена роль этого цитокина в защите от бактериальной (*Escherichia coli*), паразитарной (*Trypanosoma cruzi*), вирусной (вирус гриппа) и дрожжевой грибковой (*Cryptococcus neoformans*) инфекций. Важно подчеркнуть, что не получено доказательств об ассоциации между блокадой ИЛ-17 и активацией туберкулезной инфекции [2, 15]. Важным биологическим эффектом оси ИЛ-23 / ИЛ-17 является не только обеспечение барьерной функции

кожи и кишечника, но и регуляция гомеостаза при механическом стрессе и микротравматизации, которым подвергается опорно-двигательный аппарат [7]. Ассоциация СпА с антигеном HLAB 27 реализуется через различные иммунологические механизмы, включая некоторые связанные с ИЛ-17 сигнальные системы, активирующие CD 8⁺- и CD 4⁺-Т-клетки [16]. Полиморфизм отдельных нуклеотидов в генах напрямую связан с передачей сигнала от цитокинов. Сигнальный путь ИЛ-17 включает варианты субъединиц ИЛ-12 p40 и ИЛ-23 p19, а также рецепторы ИЛ-23R, ИЛ-17RA. Дополнительно чувствительные варианты идентифицированы в генах, кодирующих следующие связанные с ИЛ-17 сигнальные молекулы: TYK2, TRAF3IP2, STAT3 [11, 12].

Источники продукции ИЛ-17А при СпА представляют особый интерес не только в плане патогенетических особенностей заболевания, но и в перспективе для возможной модификации активности иммунокомпетентных клеток, секретирующих этот цитокин. Установлено, что целый ряд клеток, реализующих механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивают высокий уровень продукции ИЛ-17 при СпА. Так, повышенное содержание «врожденных» лимфоидных клеток, относящихся к типу 3 (ИЛ-С3), и натуральных Т-киллеров (iNТК) было обнаружено при активном СпА в крови и синовиальной жидкости [14]. Современные исследования продемонстрировали роль клеток врожденного иммунитета ИЛ-С3 и γδ-Т-клеток в развитии энтезитов при СпА [6, 7, 8]. Клетки адаптивного иммунитета, играющие ключевую роль в хронизации патологического процесса при СпА, являются важным источником ИЛ-17А. Основным продуцентом этого цитокина является субпопуляция лимфоцитов Th-17, содержание которых в крови пациентов СпА ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-17А [2, 22]. Наряду с этим установлена прямая связь между циркулирующими и тканевыми клетками адаптивного иммунитета, такими как

MAIT (mucosal-associated invariant T-cells), CD8⁺T, TRM-лимфоциты, в развитии различных форм СпА, в поражении кожи при псориазе, в развитии энтезитов [6, 8, 11]. Следует подчеркнуть, что повышенное содержание клеток адаптивного иммунитета в крови и синовиальной жидкости пациентов с СпА коррелирует с активностью заболевания и тяжестью структурных поражений. Хронизация патологического процесса ассоциирована с изменением содержания и функциональной активности клеток адаптивного иммунитета, продуцирующих ИЛ-17А [11, 22].

Боль при разных ревматических процессах рассматривается как важный клинический компонент, отражающий активность и тяжесть заболевания. Не случайно в последние годы индекс боли используется как суррогатный маркер активности воспаления при СпА. Хотя интенсивность боли не всегда коррелирует с тяжестью структурных поражений, воспалительная и нейропатическая боль обязательно учитываются при оценке статуса пациента при АС и Пс А. Как известно, иммунная система играет важную роль в патогенезе хронической боли. Установлено, что ИЛ-17А способен модулировать воспалительную боль путем воздействия на чувствительность рецепторного аппарата. Синдром гипералгезии во многом обусловлен прямым влиянием ИЛ-17А на ноцицепцию. Экспериментально подтверждена связь этого цитокина с нейропатической болью при АС и ПсА – гиперэкспрессия ИЛ-17А была обнаружена в нейрональной ткани [19]. Клинические исследования демонстрируют достоверное уменьшение воспалительной и нейропатической боли под воздействием терапии ингибитором ИЛ-17А [15].

Много исследований направлено на уточнение механизма тканевого повреждения при энтезите. В настоящее время доказано, что патогенез этого компонента СпА тесно связан с активацией локальной иммунной системы в отличие от так называемых механических энтезитов, развитие которых обу-

словлено чрезмерной физической нагрузкой и микротравматизацией (например, «локоть теннисиста»). На основании экспериментальных и клинических исследований было установлено, что простагландин Е2 и ИЛ-23 могут быть триггерами активации резидентных иммунных клеток, локализованных в энтезисах и секретирующих провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-17А [6, 7]. К таким резидентным клеткам относятся ИЛ-17А, продуцирующие ИЛ-С3 и $\gamma\delta$ -Т-клетки, а также резидентные миелоидные клетки, секретирующие ИЛ-23. Длительно текущее воспалительное поражение энтезиса приводит к остеопротиферации и оссификации сухожильно-связочного аппарата, реже – к эрозивному поражению кости в зоне прикрепления соответствующего сухожилия [12, 21].

Что касается повреждения кости, то при СпА идут два параллельных процесса эрозирования кости и образования новой костной ткани в разных анатомических зонах. При этом ключевой цитокин ИЛ-17А, определяющий поражение костной ткани, играет сложную роль в этом процессе. Было показано, что ИЛ-17А вызывает резорбцию кости при экспериментальном артрите. Этот эффект связан с активацией системы RANKL, вследствие чего ингибируется активность остеобластов, следовательно, снижается продукция костной ткани [11, 12]. Влияние ИЛ-17А на костный метаболизм подтверждается клиническими данными, свидетельствующими о том, что ингибирование ИЛ-17А замедляет структурную прогрессию при АС [2, 3, 17]. Не меньший интерес вызывает раскрытие механизмов взаимосвязи между ИЛ-17А и остеопротиферацией, характерной для разных форм СпА. В последние годы получены данные о влиянии ИЛ-17А на дифференцировку остеобластов из локальных популяций мезенхимальных стволовых клеток. Последующая активация остеобластов с участием сигнальной системы JAK2-STAT приводит к усилению остеогенеза и избыточной остеопротиферации

[6, 12, 21]. Таким образом, имеется достаточная доказательная база участия ИЛ-17А как в остеолитических, так и остеопротиферативных процессах при СпА.

Противоречивые точки зрения существуют относительно вклада ИЛ-17 в патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Экспериментальные исследования продемонстрировали, что применение ингибиторов ИЛ-17А у мышей с моделью колита не сопровождалось терапевтическим эффектом, а, по некоторым данным, даже способствовало ухудшению заболевания. Клинические испытания показали неэффективность ингибиторов ИЛ-17А в лечении болезни Крона [14]. Наряду с этим длительное наблюдение за пациентами с поражением кишечника при АС, ПсА и Пс, получавшими лечение ингибитором ИЛ-17А, не выявило негативного влияния препарата на течение колита [17]. Значение иммунокомпетентных клеток (ИЛ-С3, iNТК, МАИТ, $\gamma\delta$ -Т), продуцирующих ИЛ-17А, в развитии ВЗК трудно переоценить, поскольку механизмы врожденного иммунитета обеспечивают барьерную функцию слизистой кишечника, нарушение которой приводит к проникновению патогенных бактерий, играющих роль триггеров при целом ряде аутоиммунных заболеваний. Этот аспект СпА, ассоциированного с ВЗК, представляет особый интерес и находится в фокусе современных исследований.

Нет однозначного ответа и на вопрос о роли ИЛ-17А в развитии увеита, который является одной из форм и частым клиническим компонентом СпА. Несмотря на тот факт, что экспрессия ИЛ-17А и ИЛ-17F имеет место при переднем увеите, есть сомнения относительно главенствующей роли указанных медиаторов в развитии данного органного поражения. Как известно, ингибиторы ФНО- α продемонстрировали эффективность в лечении увеита, в том числе панувеита и заднего увеита [18, 20]. Ингибиторы ИЛ-17А оказались неэффективными в лечении аутоиммунного поражения глаз, хотя эти данные нельзя полностью

экстраполировать на результаты лечения переднего увеита, поскольку есть различия в патогенезе отдельных форм увеита. Кроме того, клинические данные говорят о том, что на фоне терапии ИЛ-17А не происходит обострения увеита у тех пациентов, у которых он был ранее [15, 17]. Таким образом, патогенетические механизмы реализации иммунного воспаления при увеите также требуют дальнейшего изучения с целью обоснования таргетной терапии этой формы СпА.

Общие патогенетические механизмы различных форм спондилоартритов послужили основанием к тому, что при отдельных нозологиях применяются аналогичные методы клинической, лабораторной и инструментальной оценки активности заболевания и темпов его прогрессирования. Наряду с этим при различных фенотипах СпА применяются сходные терапевтические подходы, включающие немедикаментозные методы и лекарственную терапию.

Согласно действующим национальным и международным рекомендациям, на стадии раннего недифференцированного СпА медикаментозное лечение проводится нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), при неэффективности как минимум двух НПВП, назначенных последовательно в течение 2–4 недель, показан переход к болезнью-модифицирующей терапии [20]. При периферической форме поражения (так называемом периферическом СпА) лечение следует проводить сульфасалазином в суточной дозе не менее 2 г, доза может быть увеличена до 4 г в сутки. При аксиальном СпА, характеризующимся поражением позвоночника и отсутствием периферических артритов, эффективность сульфасалазина не доказана, в связи с чем он не рекомендован при этой форме СпА. У данной категории больных при наличии активности СпА и других факторов неблагоприятного прогноза (энтезиты, дактилиты, коксит, внескелетные проявления) должны применяться генно-инженерные препараты (ГИБП).

По традиционному алгоритму ингибиторы ФНО- α рассматривались как ГИБП первого ряда для лечения АС, ПсА, аксиального СпА. При недостаточном ответе пациентов с АС и аксиальным СпА на первый ингибитор ФНО- α необходимо применить другой препарат либо ингибитор ИЛ-17. Следует подчеркнуть, что пересмотр рекомендаций по лечению АС и аксиального СпА в последние годы существенно изменил подход к применению ГИБП в качестве препаратов первой линии [18, 20]. Как следует из этих документов, ингибиторы ИЛ-17 могут применяться у бионаивных пациентов при неэффективности традиционных препаратов, то есть необязательно начинать биологическую терапию с ингибитора ФНО- α . Выбор ГИБП зависит от клинических особенностей заболевания, структурной прогрессии, коморбидной патологии, риска осложнений от терапии ингибитором ФНО- α .

Аналогичные дополнения были внесены и в рекомендации по лечению ПсА. При этой форме СпА якорным, то есть стандартным базисным препаратом, по-прежнему является метотрексат, при отсутствии или недостаточном эффекте метотрексата возможны его смена на другой синтетический базисный препарат (сульфасалазин, лефлуноמיד, циклоспорин) либо применение комбинации двух или даже трех традиционных болезнью-модифицирующих средств. Если цель лечения не достигнута, необходим переход к таргетной терапии ГИБП (и-ФНО- α , и-ИЛ-17А) либо синтетическими таргетными препаратами (апремилласт, тофацитиниб). Кроме того, при активном ПсА с наличием факторов риска быстрого прогрессирования рекомендовано назначение ГИБП одновременно с БПВП. Следует подчеркнуть, что ингибиторы ИЛ-17А наряду с ингибиторами ФНО- α рекомендованы в качестве биологических препаратов первой линии в лечении ПсА [10].

Такой подход оправдан в связи с доказанными преимуществами блокады ИЛ-17А в предупреждении структурного прогрессирования

и повышении эффективности и безопасности лечения разных форм СпА. В связи с этим разрабатываются новые препараты из группы ингибиторов ИЛ-17А. Одним из них является рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к ИЛ-17А, производимое отечественной компанией (ЗАО «Биокад») под названием нетакимаб (код препарата VCD-085; торговое наименование Эфлейра®). Эффективность и безопасность этого препарата была изучена в ходе мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования II фазы [5]. Ранее исследования I фазы продемонстрировали безопасность нетакимаба у здоровых добровольцев, что позволило перейти ко II фазе клинических исследований для получения объективной информации по наиболее эффективным режимам терапии и переносимости различных доз препарата.

Возможность применения нетакимаба в лечении АС была изучена в исследовании AILAS (2016–2017), включавшем 14 центров в различных регионах России, а также в Республике Беларусь. Целью исследования явилось определение эффективной и безопасной дозы нетакимаба при лечении активного АС. В исследование было включено 89 пациентов с активным рентгенологическим АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским классификационным критериям. Рандомизация предусматривала разделение пациентов на четыре группы, три из которых получали нетакимаб в дозах 40, 80, 120 мг подкожно по схеме инициации (0-я, 1-я, 2-я недели), а затем раз в 2 недели. Срок лечения составил 12 недель. Ответ на лечение по критериям ASAS 20 проводили на 16-й неделе. Следует отметить, что пациенты, участвовавшие в исследовании AILAS, были включены в продленное наблюдение для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности нетакимаба и продолжили лечение нетакимабом до 1 года.

Как показали результаты клинических испытаний [5, 6], ответ на лечение нетакимабом по кри-

териям ASAS 20 продемонстрировано подавляющее большинство пациентов, при этом имел место дозозависимый эффект. Так, при использовании дозы нетакимаба 40 мг эффект был достигнут у 72,7% пациентов, 80 мг – у 81,8%, а 120 мг – у 90,9% пациентов с АС. При этом наиболее значимое снижение исследованных клинических и лабораторных показателей наблюдалось у пациентов, получавших 120 мг препарата. Только в этой группе исходное значение индекса ASDAS-CRP, соответствующее очень высокой активности АС, снизилось до уровня низкой активности. Следует подчеркнуть, что долгосрочное наблюдение за пациентами в течение года последующей терапии нетакимабом не выявило феномена ускользания эффекта и не сопровождалось продукцией противолечательных антител [6].

Что касается нежелательных явлений, то их частота в группах пациентов, получавших нетакимаб, была сопоставима с группой плацебо, что позволило сделать вывод о хорошей переносимости нетакимаба [5, 6].

Быстрый и выраженный противовоспалительный эффект нетакимаба в дозе 120 мг раз в 2 недели послужил основанием для использования этой дозы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом международном исследовании III фазы ASTERA [9]. В это исследование было включено 228 пациентов с достоверным диагнозом АС, которые были разделены случайным методом на две группы. Одна получала нетакимаб, а вторая – плацебо в течение 16 недель с последующим переключением группы плацебо на нетакимаб. Длительность лечения в обеих группах составила 52 недели (1 год). Наряду с динамикой параметров активности АС оценивали качество жизни и влияние болезни на продуктивность профессиональной деятельности. Было показано, что в группе нетакимаба имело место

достоверное снижение активности АС по сравнению с группой плацебо (BASDAI: –2,8 против 0,2; $p < 0,0001$), терапия нетакимабом сопровождалась повышением функциональных показателей (BASFI: –0,9 против 0,9; $p < 0,0001$), качества жизни и профессиональной активности (физический компонент опросника SF36: 6,3 против –2,6; $p < 0,0001$). Также, как и в исследовании AILAS, не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений в течение последующего года у пациентов АС, продолживших лечение нетакимабом [9].

Таким образом, полученные в обсуждаемых исследованиях результаты являются надежной доказательной базой эффективности и безопасности нового ингибитора ИЛ-17А нетакимаба в таргетной терапии АС. Ключевая роль ИЛ-17А при целом ряде других аутоиммунных процессов, в том числе при ПсА, аксиальном и периферическом СпА, открывает перспективы дальнейших исследований, направленных на оценку возможности применения нетакимаба при этих заболеваниях. В заключение необходимо отметить, что растущие возможности фармакотерапии, разработка, апробация и внедрение новых препаратов таргетного действия позволяют улучшить исходы при разных формах СпА и реализовать в реальной практике современную концепцию лечения до достижения цели.

Список литературы

1. Коротаева Т. В. Перспектива применения ингибиторов интерлейкина-17 – нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // Научно-практическая ревматология. 2016. 54 (3). С. 1–9.
2. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17 // Научно-практическая ревматология. 2017. 55 (1). С. 68–86.
3. Эрдес Ш. Ф. Интерлейкин-17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2016. 54 (1). С. 60–66.
4. Эрдес Ш., Насонов Е., Кундер Е. и соавт. / Первичная эффективность нового ингибитора интерлейкина-17 нетакимаба в лечении активного анкилозирующего спонди-

лита у взрослых // *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019. p. 1–10.

5. Эрдес Ш., Мазуров В. И., Дубинина Т. В. и соавт. / Эффективность и безопасность оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3 / AILAS) и продленного (BCD-085-3ext / AILAS-II) клинического исследования II фазы. // Научно-практическая ревматология. 2019, 57 (6): 668–677.
6. Bridgewood C et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL23 production // *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 929–933.
7. Cambre I et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis // *Nat Commun*. 2018, 9.
8. Campbell JJ et al. IL-17-Secreting $\gamma\delta$ T are completely dependent upon CCR for homing to inflamed skin // *Ji* 2017, 199: 3129–36.
9. Gaidukova I., Mazurov V., Erdes Sh., et al. Netakimab improves patient-related outcomes in patients with radiological axial spondyloarthritis: results from randomized phase III trial (ASTERA) // *annrheumdis-2019-eular6191*. FRI0391.
10. Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // *Ann Rheum Dis* 2015. 0: 1–12.
11. Gravalles EM, Schett G Effects of the IL23-IL17 pathway on bone in spondyloarthritis // *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 631–40.
12. Jo S et al. IL17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis // *Arthritis Res Ther* 2019, 20.
13. Lee YH, Song GG Association between interleukin-23R polymorphism and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis // *Z Rheumatol* 2019. 76: 272–80.
14. McGonagle DG et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies // *Ann Rheum Dis* 2019. 78: 1167–1178.
15. McInnes IB et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from FUTURE2 study // *Arthritis Res Ther* 2018, 20.
16. Nossent JC et al. IL23R gene variants in relation to IL17A levels and clinical phenotype in patients with ankylosing spondylitis // *Rheumat Adv Pract* 2018, 2.
17. Schreiber S et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials // *Ann Rheum Dis* 2019, 78: 473–9.
18. Smolen JS, Schols M, Braun J et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis to target: 2017 update of recommendations by international task force // *Ann Rheum Dis* 2018. 77: 3–17.
19. Sun C et al. IL17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of pro-inflammatory cytokines // *Mol Med Rep* 2017, 15: 89–96.
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis* 2017. 0: 1–14.
21. Van Tok MN et al. Interleukin 17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2019, 71: 612–25.
22. Xueyi L et al. Levels of circulating TH17 cells and regulatory cells in ankylosing spondylitis patients with inadequate response to anti-TNF α therapy // *J Clin Immunol* 2013, 33: 151–61.

Для цитирования: Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Звоноренко М. С., Кострюкова И. В., Емельянова А. Л. Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина 17 при спондилоартритах. Медицинский алфавит. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>

For citation: Babaeva A. R., Kalina E. V., Zvonorenko M. S., Kostryukova I. V., Emelyanova A. L. Pathogenetic and clinical aspects of interleukin 17 blockade in spondylitis. Medical alphabet. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>



О. В. Добровольская



Н. В. Торопцова



М. В. Черкасова



Е. Ю. Самаркина



О. А. Никитинская



Н. В. Демин

Минеральная плотность костной ткани и аппендикулярная мышечная масса у больных ревматоидным артритом

О. В. Добровольская, к.м.н., н.с. лаборатории остеопороза

Н. В. Торопцова, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза

М. В. Черкасова, к.б.н., зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Е. Ю. Самаркина, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

О. А. Никитинская, к.м.н., с.н.с. лаборатории остеопороза

Н. В. Демин, м.н.с. лаборатории остеопороза

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

Bone mineral density and appendicular muscle mass in patients with rheumatoid arthritis

O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova, M. V. Cherkasova, E. Yu. Samarkina, O. A. Nikitinskaya, N. V. Dyomin
V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Резюме

Цель исследования: изучить состояние минеральной плотности костей (МПК) и аппендикулярной мышечной массы (АММ), их взаимосвязь и связь с потреблением кальция и уровнем витамина D у женщин с ревматоидным артритом (РА). Материал и методы. Включено 43 женщины (средний возраст $57,5 \pm 7,0$ года) с достоверным РА. Проведены анкетирование, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника, бедра и всего тела, оценены потребление кальция с пищей и уровень витамина D в крови. Результаты. Сниженная МПК выявлена у 76,8%, в том числе остеопороз (ОП) – у 23,3%, а остеопения – у 53,5% человек. Низкая АММ встречалась у 11,6%, а сниженный аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) – у 18,6% обследованных лиц. Женщины с низкой МПК имели значимо более низкие показатели АММ и АМИ, чем пациентки с нормальной МПК. Среднее потребление кальция составило 737 мг в сутки, при этом оно было меньше у пациентов с ОП по сравнению с лицами с нормальной МПК ($p = 0,038$). Среди всех женщин 56% лиц нуждались в дополнительном назначении препаратов кальция. Уровень витамина D в сыворотке крови составил 20,8 нг/мл, при этом частота недостаточности – 48,8%, а дефицита – 41,9% без значимых различий между лицами с ОП, остеопенией и нормальной МПК. Заключение. У женщин с РА сниженная МПК встречалась в 76,8%, сниженная АММ – в 11,6%, а низкий АМИ – в 18,6% случаев. Лица с низкой МПК имели более низкие показатели АММ и АМИ, чем пациентки с нормальной МПК. Потребление кальция было значимо меньше у женщин с ОП по сравнению с лицами с нормальной МПК.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, минеральная плотность кости, мышечная масса, потребление кальция, витамин D.

Summary

Objective. To study the bone mineral density (BMD) and appendicular muscle mass (AMM), their interrelation and relationship with calcium intake and vitamin D level in women with rheumatoid arthritis (RA). Material and methods. 43 women (mean age 57.5 ± 7.0 years) with confirmed RA were included. All patients were interviewed using a special questionnaire. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of lumbar spine, hip and total body was performed, and dietary calcium intake and vitamin D blood serum levels were assessed. Results. Reduced BMD was detected in 76.8% of patients, including osteoporosis (OP) – in 23.3%, and osteopenia – in 53.5% of women. Low AMM was found in 11.6%, and reduced appendicular muscle index (AMI) was found in 18.6% of the examined patients. Women with low BMD had significantly lower AMM and AMI scores than patients with normal BMD. The average calcium intake was 737 mg per day, while it was lower in patients with OP compared to those with normal BMD ($p = 0.038$). Among all women, 56% of individuals needed additional calcium supplementation. The average level of vitamin D in the blood serum was 20.8 ng/ml, with the incidence of insufficiency – 48.8%, and deficiency – 41.9% without significant differences between individuals with OP, osteopenia and normal BMD. Conclusion. In women with RA, reduced BMD was found in 76.8%, reduced AMM – in 11.6%, and low AMI – in 18.6% of cases. Patients with low BMD had lower AMM and AMI than women with normal BMD. Calcium intake was significantly lower in patients with OP compared to those with normal BMD.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone mineral density, muscle mass, calcium intake, vitamin D.

Как известно, основным органом-мишенью хронического аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите (РА) являются суставы, поражение которых имеется практически у всех пациентов, страдающих этим заболеванием. Возникающие при этом процессе активация клеточного иммунитета и повышение продукции провоспалительных

цитокинов могут воздействовать и на другие структуры опорно-двигательного аппарата и способствовать снижению минеральной плотности кости (МПК) и мышечной массы (ММ), вызывая развитие таких осложнений РА, как остеопороз (ОП) и саркопения (СП). В патогенетических механизмах ОП и СП также могут участвовать уменьшение физической ак-

тивности пациентов, иммобилизация, прием глюкокортикоидов (ГК), что приводит к инструментально фиксируемым потерям костной и мышечной массы [1, 2]. Частота как низкой МПК, так и снижения ММ при РА колеблется в широких пределах по данным различных авторов [3–7]. Это связано не только с методологическими особенностями набора групп в исследованиях, но и с различными подходами к диагностике. И если общепринятым «золотым стандартом» для выявления снижения МПК является двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) приняты критерии, позволяющие ранжировать потери МПК на остеопению и ОП, то для СП такого единства нет. Вероятно, это объясняется тем, что внимание врачей к снижению ММ как патологическому состоянию, осложняющему течение ряда заболеваний, появилось сравнительно недавно. Попытки унификации подходов к постановке диагноза СП привели к созданию Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People), которая в 2010 году представила первые рекомендации по диагностике СП для лиц европеоидной расы, а в 2018 году – обновленные критерии и алгоритм диагностики СП. В соответствии с этими критериями о достоверной СП можно говорить только при инструментально подтвержденном снижении аппендикулярной мышечной массы (АММ) [8, 9]. В клинической практике наиболее целесообразным способом определения АММ, вероятно, следует считать DXA, так как при этом можно провести и исследование областей аксиального скелета, рекомендованных для диагностики ОП.

В профилактике и комплексной терапии ОП обязательным компонентом являются препараты кальция и витамина D, последний также рекомендуется использовать при лечении СП. В условиях мультиморбидности и полипрагмазии для каждого пациента важно персонализировать назначение этих лекарственных средств, что

Таблица 1
Общая характеристика группы

Показатель	n = 43
Возраст (лет), M ± CO	57,5 ± 7,0
Длительность РА (лет), Me [25; 75 перцентиль]	7 [3; 13]
Рост (см), Me [25; 75 перцентиль]	160 [156; 164]
Уменьшение роста в сравнении с ростом в 25 лет (см), Me [25; 75 перцентиль]	2,5 [1,0; 4,5]
Масса тела (кг), Me [25; 75 перцентиль]	71,0 [63,5; 79,9]
ИМТ* (кг/м ²), Me [25; 75 перцентиль]	27,5 [24,7; 31,3]
Возраст наступления менопаузы (лет), Me [25; 75 перцентиль]	49 [45; 52]
Длительность постменопаузы (лет), Me [25; 75 перцентиль]	9 [6; 14]
Количество женщин в постменопаузе, n (%)	41 (95)
Прием пероральных ГК более 3 месяцев, n (%)	21 (48,8)
Кумулятивная доза ГК (мг, в преднизолоновом эквиваленте), Me [25; 75 перцентиль]	8 237,5 [3650; 14 700]

Примечание: * – индекс массы тела.

можно сделать, рассчитав суточное потребление кальция с продуктами питания и зная уровень витамина D в сыворотке крови.

Цель исследования: изучить состояние МПК и АММ, их взаимосвязь и связь с потреблением кальция и уровнем витамина D у женщин с РА.

Материал и методы

В исследование были включены 43 женщины 40–75 лет с достоверным РА, диагностированным по критериям ACR/EULAR 2010, и функциональной недостаточностью I–II степени (табл. 1). Критериями исключения были тяжелые сопутствующие соматические и психические заболевания, а также выраженные когнитивные нарушения.

Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В. А. Насоновой и проведена в рамках научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (рег. № НИОКТР АААА-А19–119021190150–6). Все обследованные пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Опрос лиц проводился по специально разработанной анкете, позволявшей оценить наличие факторов риска ОП и переломов. Суточное потребление кальция рассчитывалось по формуле: «пищевой» кальций = кальций из молочных продуктов + 250 мг.

Всем пациенткам выполнена рентгеновская денситометрия (DXA) на аппарате Discovery A (Hologic, США). Определялись МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, проксимального отдела бедра в целом

и аппендикулярная ММ. МПК оценивалась у женщин в постменопаузе по T-критерию, а у лиц пременопаузального возраста – по Z-критерию, которые представляют собой стандартные отклонения (CO) от среднего значения пика костной массы у молодых взрослых или число CO относительно среднего значения для данного возраста соответственно. ОП диагностировался при значении T-критерия ≤ –2,5 CO или Z-критерия ≤ –2,0 CO. Состояние МПК расценивалось как остеопения при T-критерии от –1 до –2,5 CO. При значениях T-критерия выше –1 CO или Z-критерия выше –2 CO во всех областях измерения говорили о нормальном состоянии МПК.

Также при DXA проводилось изучение состава тела, при этом определялась АММ – сумма ММ верхних и нижних конечностей (кг), а затем рассчитывался аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) – отношение АММ к росту в квадрате (кг/м²). Пороговыми значениями для АММ были менее 15 кг, а для АМИ – менее 6 кг/м² [9].

Всем пациенткам проведено исследование содержания витамина D (25[ОН]D) в сыворотке крови с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора cobas E 411.

При статистическом анализе использовалось программное обеспечение Statistica для Windows 10.0 (StatSoft, США). Гипотеза о нормальности распределения данных проверялась с применением критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены как среднее арифметическое и среднее квадратическое (стандартное) отклонение (M ±

Таблица 2
Частота ОП и остеопении в различных отделах скелета у больных РА

Область измерения	Поясничный отдел позвоночника	Шейка бедра	Проксимальный отдел бедра в целом	p
Состояние МПК				
ОП, n (%)	8 (18,6)	5 (11,6)	2 (4,6)	$p_{1-3} = 0,044$
Остеопения, n (%)	14 (32,6)	21 (48,8)	22 (51,2)	$> 0,050$
Норма, n (%)	21 (48,8)	17 (39,5)	19 (44,2)	$> 0,050$

Таблица 3
Сравнительная характеристика больных РА с ОП, остеопенией и нормальной МПК

Параметр	ОП, n = 10	Остеопения, n = 23	Норма, n = 10	p
Возраст (лет), M ± CO	58,3 ± 6,8	57,2 ± 7,8	57,3 ± 7,5	$> 0,050$
ИМТ (кг), Me [25; 75 перцентиль]	26,0 [24,7; 30,0]	27,5 [24,7; 29,9]	34,5 [26,5; 35,8]	$p_{1-2} = 0,041$ $p_{2-3} = 0,027$
Длительность постменопаузы (лет), Me [25; 75 перцентиль]	10 [9; 18]	10 [7; 14]	7 [3; 11]	$> 0,050$
Длительность РА (лет), Me [25; 75 перцентиль]	13 [7; 32]	7 [4; 11]	3 [2; 6]	$p_{1-3} = 0,030$
Переломы в анамнезе, n (%)	6 (60)	5 (22)	2 (20)	$p_{1-2,3} = 0,028$
Уменьшение роста в сравнении с ростом в 25 лет (см), Me [25; 75 перцентиль]	6,0 [2,5; 10,0]	2,3 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{1-3} = 0,019$
Прием ГК, n (%)	8 (80)	10 (44)	3 (30)	$p_{1-3} = 0,035$
Кумулятивная доза ГК (мг), Me [25; 75 перцентиль]	9837 [3700; 14700]	7350 [3825; 19438]	4650 [450; 9125]	$> 0,050$
Терапия БВП*, n (%)	9 (90)	20 (87)	10 (100)	$> 0,050$
Терапия ГИБП**, n (%)	2 (20)	2 (9)	2 (20)	$> 0,050$
Прием противо-ОП-препаратов, n (%)	9 (90)	5 (22)	0	0,000
Потребление кальция (мг/сут.), Me [25; 75 перцентиль]	565 [401; 853]	720 [539; 765]	870 [783; 1204]	$p_{1-3} = 0,038$
Потребление кальция менее 800 мг в сутки., n (%)	7 (70)	14 (61)	3 (30)	$> 0,050$
Уровень 25(OH)D (нг/мл), Me [25; 75 перцентиль]	22,4 [17,2; 24,7]	19,7 [16,4; 25,5]	22,1 [19,9; 24,8]	$> 0,050$
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	6 (60)	8 (35)	7 (70)	$> 0,050$
Дефицит 25(OH)D, n (%)	3 (30)	12 (52)	3 (30)	$> 0,050$
Прием препаратов кальция и витамина D, n (%)	9(90)	10(43)	2(20)	0,005
АММ (кг), M ± CO	16,3 ± 1,6	17,9 ± 2,5	20,6 ± 2,7	$p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-3} = 0,027$
АММ менее 15,0 кг, n (%)	1 (10)	4 (17)	0	$> 0,050$
АМИ (кг/м ²), M ± CO	6,8 ± 1,1	7,0 ± 1,0	7,9 ± 0,8	$p_{1-3} = 0,037$
АМИ менее 6,0 кг/м ² , n (%)	3 (30)	5 (22)	0	$> 0,050$

Примечание: * – базисные противовоспалительные препараты, ** – генно-инженерные биологические препараты.

СО) или медиана и межквартильный интервал (Me [25; 75 перцентиль]). При сравнении количественных результатов по группам использовались критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса, для качественных показателей применялись критерий Фишера и хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты

ОП хотя бы в одной из областей измерения обнаружен у 10 (23,3%), остеопения – у 23 (53,5%), а нормальные значения МПК во всех трех областях – у 10 (23,3%) пациенток. Частота

сниженной МПК в различных областях измерения представлена в табл. 2.

При парных сравнениях оказалось, что в поясничном отделе позвоночника ОП встречался значимо чаще по сравнению с областями в проксимальном отделе бедра ($p = 0,044$). Из 10 пациенток с ОП сниженная МПК в одной области выявлена у 6, в двух областях – у 4 женщин.

По данным сканирования всего тела, в целом по группе медиана АММ составила 18,7 [15,9; 19,9] кг, а АМИ – 7,3 [6,4; 8,1] кг/м². АМИ менее 6 кг/м² выявлен у 8 (18,6%) пациенток.

В зависимости от показателей МПК пациентки были разделены

на три группы – с ОП, остеопенией и нормальной МПК, между которыми был проведен сравнительный анализ по факторам риска ОП и частоте различных видов терапии (табл. 3).

Пациентки с ОП не отличались от женщин двух других групп по возрасту и продолжительности постменопаузы, в то же время длительность РА у них была значимо больше ($p = 0,03$), а показатели АММ и АМИ – меньше, чем у лиц с нормальной МПК ($p = 0,0008$ и $p = 0,0370$ соответственно). Величина АМИ у женщин с остеопенией также была достоверно меньше по сравнению с пациентками с нормальной МПК ($p =$

Таблица 4
Сравнительная характеристика больных РА с низким и нормальным АМИ

Показатель	Низкий АМИ, n = 8	Нормальный АМИ, n = 35	p
Возраст, М ± СО (лет)	56,9 ± 4,8	57,6 ± 7,5	> 0,05
Длительность РА (лет), Ме [25; 75 перцентиль]	16 [11; 30]	6 [2; 9]	0,0097
Суточное потребление кальция (мг), Ме [25; 75 перцентиль]	799 [539; 1204]	720 [510; 1043]	> 0,05
Уровень витамина D	21,6 [19,3; 24,5]	20,4 [17,8; 24,7]	> 0,05
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	5 (63)	16 (46)	> 0,05
Дефицит 25(OH)D, n (%)	2 (25)	16 (46)	> 0,05

0,0270). Сниженная АММ и низкий АМИ чаще встречались у лиц со сниженной МПК. Так, среди лиц с ОП частота сниженной АММ составила 10 %, низкого АМИ – 30 %, а среди лиц с остеопенией – 17 и 22 % соответственно, в то время как у всех пациентов с нормальной МПК показатели АММ и АМИ соответствовали норме.

ИМТ у пациенток с нормальной МПК был больше, чем у женщин с ОП и с остеопенией ($p = 0,041$ и $p = 0,027$ соответственно).

У лиц с ОП отмечено значимо больше переломов в анамнезе и более выраженное уменьшение роста по сравнению с лицами с остеопенией и нормальной МПК. Лечение пероральными ГК более 3 месяцев получали больше пациенток с ОП, чем женщин с нормальной МПК ($p = 0,035$). Кумулятивная доза ГК была также больше у женщин с ОП, однако статистической разницы между группами получено не было. Среди больных РА 90 % пациентов с ОП и 22 % с остеопенией получали противоостеопоротическое лечение (табл. 3).

Мы проанализировали суточное потребление кальция с пищей, которое составило 737 [539; 1083] мг в сутки и оказалось недостаточным во всех трех группах. Только у 13 (30 %) пациенток оно соответствовало рекомендованным нормативам. Прием кальция с пищей был достоверно меньше у пациентов с ОП по сравнению с лицами с нормальной МПК ($p = 0,038$). По данным обследования, 24 (56 %) женщины нуждались в приеме препаратов, содержащих кальций, так как получали его с продуктами питания менее 800 мг в сутки. В действительности же только 15 из этих 24 пациенток принимали лекарственные средства, содержащие кальций в составе комплексной терапии ОП или в качестве его профилактики.

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток был недостаточным и в целом по группе был 20,8 [17,8; 24,7] нг/мл, при этом он значимо не различался у женщин с ОП, остеопенией и нормальной МПК и составил 22,4 [17,2; 24,7] нг/мл, 19,7 [16,4; 25,5] нг/мл и 22,1 [19,9; 24,8] нг/мл соответственно. Недостаточность и дефицит витамина D встречались у 48,8 и 41,9 % больных РА соответственно. Их частота выявления также не различалась между группами (табл. 3).

Мы сравнили пациенток с низким и нормальным АМИ: они не различались по возрасту, в то же время длительность РА у женщин с низким АМИ была больше (табл. 4). Не было обнаружено значимых различий между этими группами по потреблению кальция с продуктами питания, по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови и по числу лиц с выявленной недостаточностью или дефицитом витамина D.

Обсуждение

В нашем исследовании сниженная МПК выявлена у 76,8 % женщин с РА, при этом частота ОП у обследованных нами пациенток составила 23,3 %, а остеопении – 53,5 %. В работе корейских авторов, где также обследовали пациенток с РА постменопаузального возраста, частота ОП была гораздо выше – 46,8 %, а остеопении – 44,0 % [10]. Вместе с тем имеются исследования, где частота ОП у больных РА сходна с нашими результатами. Например, по данным G. Naugeberg с соавт., ОП обнаружен у 22 % женщин с РА, при этом он встречался с равной частотой в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости [11]. В то же время у наших пациенток ОП в поясничном отделе позвоночника встреч-

чался чаще, чем в проксимальном отделе бедра в целом (18,6 и 4,6 %; $p = 0,044$). В еще одной работе, представленной H. Tawaratsumida с соавт., значимое снижение МПК в шейке бедра встречалось более чем в 2,5 раза чаще, чем в поясничном отделе позвоночника. Но авторы расценивали как снижение МПК при показателях Т-критерия $\leq -2,4$ СО в позвоночнике и $\leq -1,9$ СО – в бедре [12]. В данной работе 35,3 % включенных в исследование пациентов не получали никакого остеотропного лечения, что оказалось сопоставимо с нашими результатами: 39,5 % обследованных женщин не принимали патогенетических противоостеопоротических средств или препаратов кальция и витамина D.

K. S. Sarkis с соавт. включили в исследование 83 женщины с РА, средний возраст которых хотя и был меньше ($53,7 \pm 10,0$ года), чем в нашей работе, но частоты ОП и остеопении в их выборке были близки к результатам, полученных нами, и составили 25,3 и 45,8 % соответственно. В данной работе больные с ОП, в отличие от наших пациентов с низкой МПК, были значимо старше, чем лица с остеопенией и нормальной МПК. В то же время, как и в нашем исследовании, авторы выявили различия по ИМТ, длительности заболевания, кумулятивной дозе ГК и АММ между группами [13].

Частота сниженного АМИ, соответствующего критериям СП, у женщин с РА в нашей группе составила 18,6 %. Сходные данные были получены и в других исследованиях европейских авторов, в которых включались пациенты, близкие по возрасту к лицам, обследованным нами. Так, в работах M. Varone с соавт. и L. Vlietstra с соавт., частота СП

составляла 20 и 17% при среднем возрасте пациентов $56,5 \pm 8,8$ и $61,1 \pm 13,3$ года соответственно [14, 15]. Однако в исследовании Т. Mochizuki с соавт. СП диагностирована в более высоком проценте случаев (29,6%), что связано с тем, что средний возраст этих пациентов с РА составил $75,0 \pm 6,2$ года [16]. Следовательно, велика вероятность того, что значительную часть пациентов со сниженной ММ составили пожилые люди с сочетанной (первичной и вторичной на фоне РА) СП.

Наше исследование продемонстрировало, что только 30% женщин, страдающих РА, получали достаточное количество кальция с продуктами питания. Его потребление с пищей было значительно меньше у пациенток с диагностированным ОП, чем у женщин с нормальной МПК. Также мы обнаружили, что у наших больных уровень витамина D был снижен в среднем до $20,8 [17,8; 24,7]$ нг/мл, в то же время мы не выявили выраженного его дефицита ни у одной из пациенток. Недостаточное потребление кальция с продуктами питания и низкий уровень витамина D у пациентов с РА продемонстрировали и другие исследователи. Например, М. Kinjo *et al.* обнаружили, что среднее потребление кальция с продуктами питания у больных РА составило 738 ± 513 мг в сутки, а содержание витамина D в сыворотке крови было несколько выше, чем у наших пациентов, но также не достигало нормальных значений – $26,9$ нг/мл [18]. В работе китайских авторов были получены результаты, сходные с нашими: в группе из 131 пациента с РА только 12,98% имели нормальный уровень витамина D, а среднее его значение было $20,96 \pm 7,70$ нг/мл [19]. Еще в одной работе авторы оценили потребление кальция женщинами с РА в зависимости от степени снижения МПК и отметили тенденцию к более высокому потреблению кальция с продуктами питания пациентками со сниженной МПК (как с ОП, так и с остеопенией) по сравнению с больными РА и нормальной МПК [13].

Нами не было обнаружено значимых различий между пациентами с низким и нормальным АМИ по потреблению кальция с продуктами питания, по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови и числу лиц с выявленной недостаточностью или дефицитом витамина D. Однако следует отметить, что около 50% больных дополнительно принимали препараты кальция и (или) витамина D.

Наше исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь связанных с небольшой выборкой больных РА. Подсчет потребления кальция с пищей осуществлялся по формуле, что является приблизительным: больные не вели дневник и могли как переоценить, так и недооценить его прием. Сыворотка крови для определения статуса витамина D собиралась в период с февраля по май, что могло отразиться на показателях его уровня.

Заключение

У женщин с РА сниженная МПК встречалась в 76,8%, сниженная АММ – в 11,6%, а низкий АМИ – в 18,6% случаев. ОП выявлен у 23,3% пациентов и значительно чаще в проксимальном отделе бедра. Пациенты с низкой МПК имели более низкие показатели АММ и АМИ, чем пациентки с нормальной МПК. Потребление кальция было значительно меньше у пациентов с ОП по сравнению с лицами с нормальной МПК. 56% женщин нуждались в дополнительном приеме препаратов кальция и 90,7% – витамина D, при этом 51,2% пациентов – в их комбинированном приеме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получили гонорара за статью.

Список литературы

1. Popescu C, Bojincă V, Oprîș D, Ionescu R. Whole body bone tissue and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *J Osteoporos.* 2014; 2014: 465987. DOI: 10.1155/2014/465987.
2. Lemmey AB, Wilkinson TJ, Clayton RJ *et al.* Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(10): 1736–45. DOI: 10.1093/rheumatology/kew243.

3. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman Y P, *et al.* Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1508–1512. DOI: 10.1136/ard.2007.070839.
4. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 393–7. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-393-397.
5. С. Е. Мясоедова, О. А. Рубцова, Е. Е. Мясоедова. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист.* 2016; 10 (3): 41–45. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45.
6. Ngeuleu A, Allali F, Medrere L *et al.* Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatology International.* 2017; 37 (6): 1015–1020. DOI: 10.1007/s00296-017-3665-x.
7. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International.* 2019; 19 (9): 907–912. DOI: 10.1111/ggi.13747.
8. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412–23. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
9. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM *et al.* Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
10. Lee JH, Sung YK, Choi CB *et al.* The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 98. DOI: 10.1186/s12891-016-0952-8.
11. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA *et al.* Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Rheumatism. 2002; 61 (12): 1085–1089. DOI: 10.1136/ard.61.12.1085.
12. Tawaratsumida H, Setoguchi T, Arishima Y *et al.* BMC Res Notes. Risk factors for bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. 2017; 10: 765. DOI: 10.1186/s13104-017-3086-7.
13. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM *et al.* Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009 Jul; 127 (4): 216–22. DOI: 10.1590/s1516-31802009000400007.
14. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG *et al.* Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine.* 2018; 7 (12): 504. DOI: 10.3390/jcm7120504.
15. Vlietstra L, Stebbings S, Meredith-Jones K *et al.* Sarcopenia in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The association with self-reported fatigue, physical function and obesity. *PLoS ONE.* 2019; 14 (6): e0217462. DOI: 10.1371/journal.pone.0217462.
16. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International.* 2019; 19 (9): 907–912. DOI: 10.1111/ggi.13747.
17. Torii M, Hashimoto M, Hanai A *et al.* Sarcopenia-associated factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Geriatrics & Gerontology International.* 2019; 19 (9): 907–912. DOI: 10.1111/ggi.13747.
18. Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in older adult patients with rheumatoid arthritis: an analysis of NHANES III. *J Rheumatol.* 2007; 34 (10): 1971–5.
19. Zheng ZH, Gao CC, Wu ZZ *et al.* High prevalence of hypovitaminosis D of patients with autoimmune rheumatic diseases in China. *Am J Clin Exp Immunol.* 2016 Jun 1; 5 (3): 48–54.

Для цитирования: Добровольская О. В., Торопцова Н. В., Черкасова М. В., Самаркина Е. Ю., Никитинская О. А., Демин Н. В. Минеральная плотность костной ткани и аппендикулярная мышечная масса у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2020; (15): 10–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-10-14>

For citation: Dobrovolskaya O. V., Toroptsova N. V., Cherkasova M. V., Samarkina E. Yu., Nikitinskaya O. A., Dyomin N. V. Bone mineral density and appendicular muscle mass in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2020; (15): 10–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-10-14>



Эволюция методов иммунотерапии псориаза и псориатического артрита: от тотальной иммуносупрессии к избирательному воздействию на терапевтические мишени



О. А. Притуло



А. А. Петров



А. В. Петров

О. А. Притуло, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог Минздрава Республики Крым

А. А. Петров, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

А. В. Петров, д.м.н., проф., проф. кафедры внутренней медицины № 2, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава Республики Крым

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

Evolution of immunotherapy methods for psoriasis and psoriatic arthritis: from total immunosuppression to selective treatment of therapeutic targets

O. A. Pritulo, A. A. Petrov, A. V. Petrov

Medical academy n.a. S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Резюме

В литературном обзоре представлены данные о существующих методах лечения псориаза (П) и псориатического артрита (ПсА). Актуальность работы связана с трудностями выбора практическим врачом того или иного терапевтического средства в зависимости от особенностей течения кожного патологического процесса, поражения костно-мышечной системы, позвоночника и сопутствующих заболеваний. Синтетические и таргетные препараты описаны в историческом аспекте, в обзоре представлены накопленные сведения об их эффективности в отношении различных проявлений П и ПсА, рассмотрены вопросы безопасности их применения. В заключение обсуждены существующие рекомендации по дифференцированному применению различных средств на основании комплексной оценки клинической характеристики больных с учетом, в том числе, риска проявления побочных эффектов терапии.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, ингибиторы ИЛ-17, ингибиторы ИЛ-12/-23, апремиласт, тофацитиниб.

Summary

The literature review presents data on existing treatments for psoriasis (P) and psoriatic arthritis (PsA). The relevance of the work is rationale with the difficulties of choosing a particular therapeutic agent by a specialist, depending on the peculiarities of the course of the skin pathological process, damage to the musculoskeletal system, spine and related diseases. Synthetic and targeted drugs are described in a chronological consequences, the review provides accumulated information about their effectiveness in relation to various manifestations of P and PsA, and the safety of their use. In conclusion, current recommendations on the differentiated use of various agents for target therapy based on a comprehensive assessment of the clinical characteristics of patients as well as mechanism of action and side effects of the drugs, are discussed.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, methotrexate, cyclosporine, leflunomide, tumor necrosis factor alpha inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/-23 inhibitors, Apremilast, tofacitinib.

Псориаз (П) – мультифакториальное аутоиммунное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежат процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток с нарушением их кератинизации, ингибиции апоптоза, аутоиммунного воспаления в дерме, что может сопровождаться патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы. Частота П среди населения достигает 3%. При этом у 25–30% больных П развивается воспалительное поражение опорно-

двигательной системы, которое классифицируется как псориатический артрит (ПсА).

Клиническое течение П и ПсА характеризуется значительной гетерогенностью: у большинства больных, наряду с поражением кожи и ее дериватов, развиваются различные проявления со стороны опорно-двигательного аппарата чаще в виде энтезитов, спондилоартрита, дактилитов, олиго- и полиартрита. Как известно, у больных П чаще, чем в общей популяции, наблюдаются такие аутоиммунные заболевания, как аксиальный

спондилоартрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), язвенный колит, болезнь Крона и аутоиммунный увеит, аутоиммунный тиреоидит и другие иммуноопосредованные заболевания. Очень важным также является факт ассоциации характерных для П иммунологических нарушений с метаболическим синдромом и связанными с ним патологическими состояниями – гиперхолестеринемией, гиперурикемией, нарушением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией. Во многих исследованиях показано увеличение кардиоваску-

лярного риска у больных П за счет ускоренного развития атеросклероза в условиях системного воспалительного процесса.

В связи с этим многие врачи приходят к заключению о целесообразности комплексной оценки эффективности тех или иных методов лечения П, при которой следует принимать во внимание не только способность препарата к редукции патологических изменений кожи, но и его влияние на экстрадермальные проявления, симптоматику возможных сопутствующих аутоиммунных процессов и динамику показателей, отражающих метаболические нарушения и изменения сердечно-сосудистой системы.

В качестве якорного базисного препарата, позитивно воздействующего на основные клинические проявления П, традиционно рассматривается метотрексат (МТ), история применения которого при П началась в 1958 году. В рекомендации по лечению П этот препарат вошел в 1972 году. Механизм действия МТ обычно связывают с его антифолатным действием, в результате которого происходит ингибция синтеза ДНК активированных иммунных клеток из-за истощения внутриклеточных запасов пуринов и тимидилата. Однако этот антипролиферативный механизм действия реализуется при применении больших дозировок МТ, в то время как в диапазоне доз 10–25 мг в неделю в большей степени проявляется противовоспалительный эффект этого препарата, связанный с индукцией образования в очагах воспаления аденозина. Его иммуносупрессивный эффект характеризуется воздействием на многие компоненты клеточного и гуморального иммунитета, среди которых патогенетически важными для лечения П являются: подавление активности иммунокомпетентных клеток с преимущественным воздействием на Т-лимфоциты; подавление синтеза провоспалительных цитокинов Th1-пути активации Т-хелперов (ФНО- α , ИЛ-6, -12, -8 и др.), хемокинов; повышение способности клеток к апоптозу; ингибирование металлопротеиназ, лизосомальных ферментов, синтеза циклооксигеназы и других провоспалительных факторов.

В многочисленных клинических исследованиях МТ продемонстрировал значимую клиническую эффективность в отношении кожных проявления П: частота ответа PASI75 составляет, по разным данным, от 35,5–65,0%, PASI90 – до 30,0–35,0% [1, 2]. Препарат также оказался эффективным при лечении ПсА, поражений ногтей и энтезитов. Несмотря на способность МТ повышать уровень гомоцистеина в кардиомиоцитах, при метаанализе результатов многих многоцентровых исследований и данных национальных регистров больных П и ПсА были получены сведения о снижении при длительном применении МТ показателей кардиоваскулярного риска (частоты инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и тромбозов периферических сосудов), что позволяет в целом считать этот препарат кардиопротективным.

Несмотря на то что МТ длительно рассматривался в качестве «золотого стандарта» базисной терапии П и ПсА, у значительной доли больных этот препарат не мог контролировать все проявления заболевания. У многих больных сохранялись проявления поражения кожи, которые, по данным разных авторов, могли усиливаться с увеличением длительности его приема, то есть проявлялся феномен «ускользания». Этот препарат не проявил активности в отношении псориатического спондилита (так называемых аксиальных проявлений), частоты обострения увеита, оказал слабое воздействие на энтезиты, поражение ногтей и проявления инверсного псориаза. Кроме этого, следует отметить низкую переносимость длительной терапии этим препаратом, что в основном было связано с развитием токсического гепатита, рецидивирующего стоматита, лейкопении, алопеции, токсикодермии, поражением кишечника. Таким образом, по разным данным, эффективная длительная монотерапия этим препаратом была возможна лишь у 23–30% больных, у остальных требовалась его замена или сочетание с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), лефлуномидом или сульфасалазином.

Дальнейший поиск эффективных средств лечения П был во многом связан со специфическим подавлением факторов иммунитета, в наибольшей степени вовлеченных в патогенез заболевания. В 1979 году впервые при П был применен циклоспорин А (ЦсА) – препарат с селективным воздействием на Т-хелперы. В отличие от МТ и таких цитостатиков, как циклофосамид и азатиоприн, ЦсА не влияет на репликацию ДНК и не характеризуется цитотоксичностью. Многие исследователи при характеристике механизма его действия применяют термин «избирательная иммуносупрессия». В самом деле, ЦсА блокирует действие фосфатазы кальциневрина, снижая синтез некоторых цитокинов, преимущественно ИЛ-2. Он также подавляет процесс антигенной презентации, снижает синтез молекул адгезии, высвобождение гистамина из тучных клеток, секрецию многих цитокинов (ИЛ-2, -3, -4, -7, -8 и других цитокинов типа ИФН- γ , ФНО- α).

Несмотря на имеющиеся клинические данные о возможности этого препарата преодолевать резистентность больных к МТ и другому лечению П, в целом показатели его эффективности в отношении редукции кожного патологического процесса и частоте достижения PASI75 и PASI90 не имеют достоверных различий с МТ в прямых сравнительных исследованиях. В то же время ЦсА отличается меньшей эффективностью в отношении суставных и аксиальных проявлений болезни, по сравнению с МТ, и не входит в рекомендации GRAPPA (2015) по лечению ПсА. Еще одним препятствием для назначения ЦсА в качестве базисной терапии П является артериальная гипертензия, усугубляющая риск развития нежелательных кардиоваскулярных событий при длительном лечении этим препаратом.

Начало новой эры в лечении П было связано с применением специфических антител, нейтрализующих медиаторы иммунного воспаления. Впервые исследователям оказалось под силу воздействие не на всю активированную клетку, а только на один патогенетический фактор – ФНО- α .

Первым предложенным препаратом этой группы был инфликсимаб, который представляет собой химерные IgG1 моноклональные антитела, состоящие на 75 % из человеческого и на 25 % – из мышинового белка. Затем был предложен этанерцепт – димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого рецептора p75 ФНО- α , соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1). Преимуществом этого препарата является то, что этанерцепт на 100 % состоит из человеческого белка. В дальнейшем были получены другие ФНО- α -ингибиторы, состоящие из человеческого иммуноглобулина: голимумаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгола. В первом десятилетии XXI века были проведены многочисленные исследования, которые продемонстрировали эффективность ингибиторов ФНО- α в лечении П средней тяжести и тяжелого течения, включая поражение суставов и позвоночника.

Группа ингибиторов ФНО- α имеет одну и ту же мишень. Однако из-за структурных различий молекулы лекарственного средства общий механизм действия препаратов отличается, что отражается в показателях эффективности и побочных эффектах. Ответы PASI75 на 10-й, 12-й или 16-й неделе, о которых сообщалось в вышеупомянутых исследованиях III фазы для группы ингибиторов ФНО- α , составляют от 47 % (этанерцепт) до 80 % (инфликсимаб), при этом результаты эффективности адалимумаба близки к инфликсимабу. Исследования, проведенные для сравнения трех ингибиторов ФНО- α , позволили получить больше данных, подтверждающих, что инфликсимаб является наиболее эффективным в купировании кожных проявлений из группы ингибиторов ФНО- α . Оригинальное исследование и метаанализ показали, что инфликсимаб превосходит этанерцепт по показателю PASI, а метаанализ классифицирует этанерцепт как наименее эффективный по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом [3, 4]. Результаты исследований III фазы показали, что этанерцепт по 50 мг дважды в неделю приводил к достижению

PASI75 на 12-й неделе у 47–49 % пациентов по сравнению с плацебо (3–5 %) [5, 6, 7]. Дальнейшее лечение этанерцептом по 50 мг два раза в неделю увеличивало частоту ответа PASI75; на 24-й неделе ответ PASI75 составил 59 % [6]. Аналогичные результаты были достигнуты при открытом исследовании фазы III до 96-й недели [8]. Подкожные инъекции адалимумаба показали высокую эффективность при показателе достижения PASI75 в ряде исследований II и III фазы. После 12 недель терапии плацебо, адалимумаба 40 мг каждые 2 недели и 40 мг в неделю PASI75 было достигнуто у 4, 53 и 80 % пациентов соответственно [9]. Два других исследования III фазы показали, что 71,0–79,6 % пациентов, получавших 40 мг каждую вторую неделю, достигли PASI75 по сравнению с 7,0–18,9 % пациентов, получавших плацебо, после 16 недель лечения [10]. В одном из исследований III фазы сравнивали лечение адалимумабом с метотрексатом. Через 16 недель показатель PASI75, достигнутый субъектами в группах лечения метотрексатом и адалимумабом, составил 35,5 и 79,6 % соответственно [1]. Поскольку метотрексат был применен по общепринятому алгоритму с небольших доз в дебюте с последующей эскалацией дозы до целевой (25–30 мг в неделю), 16-недельное наблюдение, возможно, было слишком коротким, чтобы надлежащим образом оценить его эффект. При анализе клинической эффективности ингибиторов ФНО- α очень важно учитывать эффективность этих препаратов в лечении поражений опорно-двигательного аппарата. Применение ингибиторов ФНО- α в комбинации с метотрексатом сопровождалось снижением индекса DAS 28, числа болезненных и припухших суставов, повышением показателей достижения терапевтического ответа по ACR 50 и ACR 70 соответственно до 73 и 45 %. Во многих исследованиях продемонстрирована возможность при применении адалимумаба, голимумаба и инфликсимаба добиваться регресса проявлений остеоита (отека костного мозга) в области тел по-

звонков и крестцово-подвздошных сочленений, что сопровождается достоверным снижением индекса BASDAI. В ряде исследований показана эффективность адалимумаба, цертолизумаба пэгола и инфликсимаба в купировании воспалительного процесса в энтезисах. Что касается адалимумаба, то этот препарат продемонстрировал клиническую эффективность в снижении частоты рецидивов увеитов, которые часто сопровождают течение П.

Особенностью воздействия ингибиторов ФНО- α на П и ассоциированные с ним клинические синдромы является избирательное действие препаратов на определенные составляющие воспалительного процесса. Вместе с тем при лечении этими препаратами может наблюдаться парадоксальное обострение воспалительного процесса. Так, описаны случаи манифестации воспалительных заболеваний кишечника при лечении цертолизумаба пэголом больных П и анкилозирующим спондилитом, а также обострение кожного псориазического процесса и даже возникновение П *de novo* при лечении больных анкилозирующим спондилитом инфликсимабом, этанерцептом и адалимумабом. Важным аспектом длительного применения ингибиторов ФНО- α является и феномен «ускользания» эффекта даже при рациональной терапии. В различных исследованиях было показано, что у пациентов с достижением удовлетворительного клинического ответа на инфликсимаб ремиссия в течение 2 лет сохраняется только у 46 %, у остальных П обостряется и требует замены терапии. Этот феномен может быть обусловлен выработкой нейтрализующих антител к препарату. Было показано, что антитела образуются к этанерцепту, цертолизумабу пэголу и адалимумабу образуются реже и в меньшем титре, чем к инфликсимабу, что, по-видимому, связано с большей гомологичностью антител. Как известно, ингибиторы ФНО- α могут избирательно подавлять ключевые звенья иммунитета, в частности противомикробный и противоопухолевый иммунный ответ, что также следует учитывать при

терапии. В связи с этим обязательен мониторинг на латентную инфекцию, прежде всего туберкулезную, перед инициацией терапии и в последующем на фоне биологической терапии с интервалом 6 месяцев. Особому вниманию также подлежат пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых под влиянием ингибиторов ФНО- α зафиксированы случаи манифестации скрытой хронической сердечной недостаточности и усугубления имеющейся клинической симптоматики сердечной недостаточности. Как известно, эти препараты противопоказаны при хронической сердечной недостаточности III и IV функциональных классов. У части пациентов при применении ингибиторов ФНО- α могут наблюдаться развитие демиелинизирующих заболеваний и повышение образования антинуклеарных антител.

Следующим этапом развития таргетной терапии Пс и ПсА стало появление нового класса биологических препаратов, способных предотвращать действие IL-12 и IL-23 путем связывания с их общей субъединицей p40. Первым препаратом этого класса стал устекинумаб, показавший высокую эффективность в достижении PASI75. Псориаз был первым иммуновоспалительным заболеванием, для которого устекинумаб был одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA), в отличие от ингибиторов ФНО- α , которые на тот момент уже были одобрены для лечения целого ряда ревматических заболеваний (включая ПсА), болезни Крона и П. Биологический эффект устекинумаба принципиально отличается от действия других биологических агентов, зарегистрированных для лечения псориаза. Особенностью этого препарата является то, что он специфически ингибирует активность ключевых цитокинов IL-12 / Th1 и IL-23 / Th17, играющих важную роль в патогенезе П. Два исследования III фазы на пациентах с псориазом показали, что лечение устекинумабом в дозе 90 мг с 0-й и 4-й недели привело к ответу PASI75 на 12-й неделе в 66,4 и 75,7% случаев

соответственно по сравнению с 3,1 и 3,7% случаев в группе плацебо [11, 12]. При непрерывном лечении в дозе 90 мг каждые 12 недель аналогичные ответы PASI75 были достигнуты в двух исследованиях: соответственно у 78,5 и 78,6% пациентов на 28-й неделе. Более низкий ответ PASI75 показали пациенты, принимавшие устекинумаб в дозе 45 мг. В трех исследованиях III фазы в Азии, включая пациентов из Тайваня, Кореи, Китая и Японии соответственно, 45 мг устекинумаба давали ответы PASI75 в диапазоне 59,4–82,5% по сравнению с 5,0–11,1% в группе плацебо [13, 14, 15]. Отдельное исследование, в котором сравнивалось влияние устекинумаба и этанерцепта, показало, что на 12-й неделе эффективность устекинумаба в дозе 45 или 90 мг превосходила этанерцепт [16]. Устекинумаб также продемонстрировал устойчивый клинический эффект в отношении купирования воспаления в суставах и энтезисах у пациентов с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- α . В отличие от инфликсимаба, терапевтический эффект устекинумаба характеризовался стойкостью и практически отсутствием феномена «ускользания». При анализе субклассов больных в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 было доказано позитивное влияние этого препарата при лечении больных с дактилитами и поражением ногтевых пластин. В частности, наблюдалось более чем двукратное снижение количества больных с наличием активных дактилитом и значимое 70–80% уменьшение числа больных с поражением ногтей к 12 месяцам терапии. Также следует отметить удовлетворительную переносимость этого препарата, отсутствие данных о повышении частоты нежелательных сердечно-сосудистых событий и клинически значимых инфекций в сравнении с МТ.

После успешного применения в клинической практике устекинумаба исследователей все больше стала привлекать возможность воздействия на активированную при П и других заболеваниях, ассоциирующихся с повышенной частотой

носительства антигена гистосовместимости HLA-B 27, цитокиновую ось ИЛ-12, -23 и ИЛ-17. Новым терапевтическим решением, избирательно нацеленным на эти патогенетические механизмы, является ингибция ИЛ-17. В настоящее время три агента, блокирующие IL-17, обоснованно вошли международную клиническую практику. Наибольший опыт применения при П накоплен в отношении секукинумаба. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело иммуноглобулин G1 (IgG1), таргетно воздействующее на провоспалительный интерлейкин-17A (ИЛ-17A) и снижающее степень его взаимодействия с клетками-мишенями, экспрессирующими рецепторы ИЛ-17, – кератиноцитами, фибробластами, синовиоцитами, эпителиальными клетками. В исследованиях III фазы доля пациентов, которые достигли PASI75 на 12-й неделе, составляла 75,9–86,7% у принимавших секукинумаб в дозе 300 мг (препарат вводили раз в неделю в течение 4 недель, начиная с 0-й недели, затем каждые 4 недели) и 0,0–4,9% – с плацебо [17, 18, 19]. Исследования с прямыми сравнениями показали, что эффективность секукинумаба превосходила этанерцепт и устекинумаб [17, 20, 21]. При этом разница в ответе PASI75 при сравнении секукинумаба с устекинумабом была незначительна, однако различия стали более выраженными при измерении доли пациентов, достигших ответа \geq PASI90 [19, 20]. После 52 недель лечения доля пациентов (секукинумаб против устекинумаба) с ответом PASI90 составила 76% против 61%, а доля пациентов с ответом PASI100 составила 46% против 36% [20]. Уже на 1-й неделе частота ответа PASI75 была значительно выше для секукинумаба по сравнению с устекинумабом, а на 4-й неделе доля пациентов, достигших PASI75 в группе секукинумаба, составляла 50,0% по сравнению с 20,6% при использовании устекинумаба [20, 21]. Таким образом, секукинумаб обладает более быстрым действием на кожный процесс по сравнению с препаратами первого поколения. Препарат является высокоэффективным,

и по сравнению с устекинумабом секукинумаб имеет более высокие показатели ответа PASI90 и PASI100. Секукинумаб также показал высокую эффективность в терапии энтезитов. В рандомизированном контролируемом исследовании FUTURE 2 к двум годам терапии у 77% больных клинические проявления энтезитов полностью разрешились. Важным аспектом терапевтического эффекта секукинумаба является также воздействие на аксиальные проявления заболевания и возможность замедлить структурную прогрессию спондилоартрита. В исследованиях, проведенных на больных анкилозирующим спондилитом, у 84,3% пациентов на протяжении 2 лет лечения не фиксировалось образования новых синдесмофитов в позвоночнике.

Еще один представитель этого класса, иксекизумаб, является гуманизированным моноклональным антителом IgG4 против IL-17A, которое, подобно секукинумабу, нейтрализует IL-17A. FDA одобрило иксекизумаб для лечения псориаза в 2016 году [22]. Два независимых исследования III фазы при псориазе сообщили о схожих результатах: ответы PASI75 при лечении иксекизумабом в иницирующей дозе 160 мг с последующим переходом на курсовую терапию в дозе 80 мг каждые 2 недели через 3 месяца составили 87,3 и 89,7% соответственно. При этом у некоторых пациентов эффект наблюдался уже на 1-й неделе, исследованные показатели оказались значительно выше в группе иксекизумаба по сравнению с группой плацебо, в которой ответ был достигнут у 7,3 и 2,4% пациентов. Кроме того, они превосходили результаты лечения этанерцептом: ответы по индексу PASI75 при лечении этанерцептом были достигнуты в 53,4 и 41,6% случаев соответственно [23, 24]. Как следует из сравнительных испытаний, число ответчиков на лечение по индексам PASI90 и PASI100 в группе иксекизумаба также было значительно выше по сравнению с плацебо и этанерцептом: PASI90 – иксекизумаб – 68,1 и 70,7%; плацебо – 3,1 и 0,6%; этанерцепт – 25,7 и 18,7%; PASI100 – иксекизумаб – 37,1 и 40,5%; плацебо – 0,0 и 0,6%; этанерцепт – 7,3 и 5,3% [25].

В последние годы эволюция методов терапии П шла не только по пути увеличения избирательности воздействия на иммунную систему с блокадой отдельных цитокинов, но и была направлена на поиск принципиально новых путей терапевтического влияния. В качестве новых мишеней такого воздействия в последние годы стали рассматриваться сигнальные молекулы, которые обеспечивают внутриклеточную передачу сигнала с поверхности клеток для синтеза провоспалительных молекул и цитокинов. Одной из таких сигнальных молекул, имеющих важное значение в патогенезе П, является фосфодиэстераза четвертого типа (ФДЭ4). ФДЭ4 – это одна из основных фосфодиэстераз, экспрессируемых в лейкоцитах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах. Ингибирование ФДЭ4 вызывает накопление внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к снижению транскрипции провоспалительных цитокинов и других клеточных реакций, таких как дегрануляция нейтрофилов, хемотаксис и адгезия к эндотелиальным клеткам. Целевая ингибция ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , интерферон- γ и ИЛ-23, и повышает выработку противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ-10, что, в свою очередь, приводит к уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [26, 27, 28].

В 2014 году был зарегистрирован первый специфический ингибитор ФДЭ4 апремиласт (АП). В исследованиях, проведенных *in vitro*, АП продемонстрировал способность значительно уменьшать экспрессию ФНО- α , ИЛ-7 и матриксных металлопротеиназ -1, -3, -13 и -14 в синовиоцитах больных РА [27, 28]. У больных тяжелым бляшечным псориазом АП снижал инфильтрацию миелоидными дендритными клетками поверхностного слоя кожи и эпидермиса, в результате чего толщина эпидермиса была уменьшена приблизительно на 20% в течение 29 дней [3]. Последующие исследования при псориазе показали,

что АП уменьшает эпидермальный и дермальный инфильтрат, состоящий из миелоидных дендритных клеток, Т-клеток и естественных киллеров, и подавляет в псориазических бляшках экспрессию генов Th1-, Th17- и Th22-патогенетических путей, в результате чего снижается выработка ИЛ-12/-23p40, ИЛ-23p19, ИЛ-17A и ИЛ-22. В рандомизированном контролируемом исследовании ESTEEM 1 АП привел к уменьшению индекса PASI у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом через 16 недель. При назначении АП по 30 мг дважды в день PASI75 достигалось значительно чаще (в 33% случаев), чем у больных, получавших плацебо (в 5% случаев; $p = 0,0001$) [29]. В рандомизированных клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 были получены данные о снижении частоты поражения псориазом волосистой части головы и ногтей. На 16-й неделе лечения отмечалось значительно более выраженное улучшение состояния пораженных псориазом ногтей, которое оценивалось с помощью индекса NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Среднее значение NAPSI в основной группе снизилось на 22,5%, а в группе плацебо увеличилось на 6,5%, по данным исследования ESTEEM 1 ($p < 0,0001$), а в исследовании ESTEEM 2 наблюдалось уменьшение индекса NAPSI на 29,0 и 7,1% соответственно ($p < 0,0052$). Оценка псориаза волосистой части головы, по мнению врача (ScPGA, Scalp Physician Global Assessment), на момент включения в обеих группах была ≥ 3 . Через 16 недель значение ScPGA, равное 0 (чистая кожа) или 1 (минимальные проявления псориаза), у больных, принимавших АП, наблюдалось значительно чаще, чем в группе плацебо (46,5 и 17,5% ESTEEM 1, 40,9 и 17,2% ESTEEM 2 соответственно; $p < 0,0001$ для обоих РКИ) [29]. В исследовании LIBERATE сопоставлялись эффективность и безопасность терапии АП в дозе 30 мг дважды в день этанерцептом (ЭТЦ), в дозе 50 мг подкожно еженедельно и плацебо [30]. Через 16 недель достижение PASI75 у больных, получавших ЭТЦ и АП, наблюдалось достоверно чаще, чем в группе плацебо: соответ-

ственно в 48,2% ($p < 0,01$), 39,8% ($p < 0,01$) и 11,9% случаев. Через 32 недели у больных, продолжавших лечение ЭТЦ и АП, достижение индекса PASI75 отмечалось соответственно в 61,4 и 53,0%, а после замены плацебо на АП – в 45,2% случаев. Различия в группах АП и ЭТЦ были незначительными ($p = 0,26$).

Эффективность АП была изучена в нескольких исследованиях у больных Пс А. В исследовании II фазы АП в дозе 20 и 40 мг дважды в день продемонстрировал значительно более выраженный эффект по сравнению с плацебо. На 12-й неделе лечения 20%-ное улучшение, по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20), достигнуто соответственно у 43,5, 35,8 и 11,8% больных [31]. Недавно были опубликованы результаты четырех клинических исследований III фазы, названных PALACE (Psoriatic Arthritis Longterm Assessment of Clinical Efficacy) -1, -2, -3 и -4. PALACE 1 проводилось с участием 83 исследовательских центров в 13 странах [31]. Оно включало пациентов с активным ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), имевших не менее трех болезненных и трех припухших суставов, принимавших прежде различные БПВП ($MT \leq 25$ мг в неделю, или лефлуномид ≤ 20 мг в сутки, или сульфасалазин ≤ 2 г в сутки) и (или) не более одного ГИБП. В исследование не включались больные, у которых наблюдалась неэффективность более трех БПВП или более одного ингибитора ФНО- α . Согласно дизайну этого РКИ, 504 больных с активным ПсА были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группу плацебо и группы терапии АП по 20 и 30 мг дважды в день. Стартовая доза АП составляла 10 мг в день, эскалация дозы проводилась ежедневно по 10 мг до достижения целевого уровня. Если через 16 недель не наблюдалось уменьшения числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) на 20% и более, больные из группы плацебо рандомизировались в соотношении 1:1 в подгруппы, которым назначался АП по 20 либо 30 мг дважды в день. На 16-й неделе у больных, принимавших АП, улучшение ACR 20

отмечалось достоверно чаще, чем в группе плацебо: в 30,4% случаев на дозе 40 мг в сутки ($p = 0,0166$), в 38,1% – на дозе 60 мг в сутки ($p = 0,0001$), в 19% случаев в группе плацебо. Больные, не получавшие ранее ГИБП, чаще достигали ACR 20, чем те, кто имел опыт такого лечения. АП в дозе 30 мг дважды в день несколько чаще обеспечивал ответ по критериям ACR 20, чем в дозе 20 мг дважды в день, но это различие не было статистически значимым. Через 24 недели АП в дозах соответственно 30 и 20 мг два раза в день существенно превосходил по эффективности плацебо: ACR 20 было достигнуто у 36,6, 26,4 и 13,3% больных соответственно. Наблюдалось уменьшение выраженности энтезитов и дактилитов, а также снижение индекса PASI. В исследовании PALACE 1 [31] после 52 недель лечения наблюдалось нарастание положительного эффекта АП в плане существенного уменьшения проявлений Пс А. Ответ на лечение по критерию ACR 20 был получен у 63,0 и 54,6% пациентов, получавших АП в дозах 40 и 60 мг в сутки соответственно.

Еще одним представителем таргетной терапии является ингибитор янускиназы (JAK) тофацитиниб (ТОФА), также представляющий собой малую молекулу. Янус-киназы функционально тесно связаны с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Цитокин, связываясь со своим рецептором, активирует JAK, которые являются местом стыковки с сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции (STAT-белками). После фосфорилирования STAT-белки способны проходить в ядро клетки и регулировать транскрипцию гена. Доклинические исследования показали, что тофацитиниб подавляет JAK1- и JAK3-опосредованные сигналы интерлейкина-2 (ИЛ-2), -4, -6, -7, -15 и -21, а также интерферона- α и интерферона- γ , что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа. Таким образом, ингибция янус-киназ прерывает сигнал, поступающий от активированного определенным цитокином рецептора, и тем самым препятствует последующей репликации ДНК, а сле-

довательно, блокирует стимулирующий иммунокомпетентную клетку эффект того или иного медиатора. В 2019 году был опубликован масштабный метаанализ, посвященный изучению эффективности тофацитиниба при бляшечном псориазе. В его основу были положены результаты семи исследований, показавших схожие результаты по достижению PASI75 на 16-й неделе терапии: частота ответа на лечение достигала 62,8–78,7% [32–37]. Наряду с этим тофацитиниб продемонстрировал высокую эффективность в лечении ПсА в серии исследований OPAL. Возможность одновременного воздействия на кожные и суставные проявления заболевания делают этот препарат весьма перспективным и востребованным специалистами разного профиля.

В заключение следует отметить следующее. Общие подходы к терапии П с учетом особенностей клинических форм и проявлений заболевания, степени тяжести процесса и коморбидной патологии представлены в отечественных и международных клинических рекомендациях, в руководствах по лечению псориаза европейских стран и Европейской академии дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology) [38]. В 2015 году экспертами группы по научным исследованиям и оценке псориаза и псориазического артрита (Group of Research and Assessment of Psoriasis Arthritis, GRAPPA) был опубликован обзор всех представленных в литературе подходов к терапии псориазического артрита, включающих применение базисных препаратов (сульфасалазина, метотрексата, лефлуномида, циклоспорина), нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, ингибиторов фосфодиэстеразы и ГИБП, в зависимости от сопутствующих поражений.

Согласно рекомендациям GRAPPA при П, протекающем с аксиальным спондилоартритом, при отсутствии или недостаточном ответе на лечение НПВП, физиотерапию и локальные инъекции глюкокортикоидов, следует инициировать терапию ФНО- α , возможно также применение секукиумаба и устекинумаба в качестве

биологических агентов первой линии. При лечении энтезитов рекомендуется использовать ингибиторы ФНО- α и секукинумаб, поскольку эти ГИБП продемонстрировали более высокую эффективность в купировании периартикулярных поражений при П. При дактилитах и поражении ногтей предпочтительны ингибиторы ФНО- α и устекинумаб.

Таким образом, по мере накопления данных о клинической эффективности различных таргетных агентов в отношении отдельных клинических проявлений П и ПсА появится возможность создания универсального алгоритма пошагового использования этих препаратов в лечении каждого конкретного больного псориазом.

Список литературы

- Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P., Unnebrink K., Kaul M., Camenz A., Investigators C.S. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (champion) // *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 558–566.
- Warren R.B., Mrowietz U., von Kiedrowski R., Niesmann J., Wilschmann-Theis D., Ghoreschi K., Zschocke I., Falk T.M., Blodorn-Schlicht N., Reich K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (metop): A 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2017; 389: 528–537.
- De Vries A.C., Thio H.B., de Kort W.J., Opmeer B.C., van der Stok H.M., de Jong E.M., Horvath B., Busschbach J.J., Nijsten T.E., Spuls P.I. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: The psoriasis infliximab vs. Etanercept comparison evaluation (piece) study // *Br. J. Dermatol.* 2017; 176: 624–633.
- Schmitt J., Zhang Z., Wozel G., Meurer M., Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials // *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 513–526.
- Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A., Lalla D., Woolley M., Jahreis A., Zitnik R., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial // *Lancet.* 2006; 367: 29–35.
- Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., Gottlieb A.B., Etanercept Psoriasis Study Group Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2014–2022.
- Papp K.A., Tyring S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E.M., Nakanishi A.M., Zitnik R., van de Kerkhof P.C.M., Grp E.P.S. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction // *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 1304–1312.
- Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M., Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis // *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 719–726.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study // *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 598–606.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–115.
- Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y.H., Li S., Dooley L.T., Gordon K.B., Investigators P.S. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 1) // *Lancet.* 2008; 371: 1665–1674.
- Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N., Guzzo C., Hsu M.C., Wang Y.H., Li S., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (phoenix 2) // *Lancet.* 2008; 371: 1675–1684.
- Garashi A., Kato T., Kato M., Song M., Nakagawa H., Grp J.U.S. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J. Dermatol.* 2012; 39: 242–252.
- Tsai T.F., Ho J.C., Song M., Szapary P., Guzzo C., Shen Y.K., Li S., Kim K.J., Kim T.Y., Choi J.H., et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL) // *J. Dermatol. Sci.* 2011; 63: 154–163.
- Zhu X., Zheng M., Song M., Shen Y.K., Chan D., Szapary P.O., Wang B., Investigators L. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS) // *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12: 166–174.
- Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., Ho V., Fidelus-Gort R., Yeilding N., Guzzo C., Xia Y., Zhou B., Li S., et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 118–128.
- Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K., Puig L., Nakagawa H., Spelman L., Sigurgeirsson B., et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials // *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 326–338.
- Blauvelt A., Prinz J.C., Gottlieb A.B., Kingo K., Sofen H., Ruer-Mulard M., Singh V., Pathan R., Papavassilis C., Cooper S., et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE) // *Br. J. Dermatol.* 2015; 172: 484–493.
- Paul C., Lacour J.P., Tedremets L., Kreutzer K., Jazayeri S., Adams S., Guindon C., You R., Papavassilis C., Grp J.S. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE) // *J. Eur. Acad. Dermatol.* 2015; 29: 1082–1090.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Tyring S., Vanacloucha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Vender R., Hugot S., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the clear study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76: 60–69.
- Thaci D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanacloucha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A., Hugot S., You R.Q., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Clear, a randomized controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 73: 400–409.
- U.S. Food and Drug Administration Fda Approves New Psoriasis Drug Taltz [accessed on 16 June 2017].
- Mease P.J., van der Heijde D., Ritchlin C.T., Okada M., Cuchacovich R.S., Shuler C.L., Lin C.Y., Braun D.K., Lee C.H., Gladman D.D., et al. Ixekizumab, an interleukin-17a specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial spirit-p1 // *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 79–87.
- Nash P., Kirkham B., Okada M., Rahman P., Combe B., Burmester G.R., Adams D.H., Kerr L., Lee C., Shuler C.L., et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the spirit-p2 phase 3 trial // *Lancet.* 2017.
- Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A., Cameron G.S., Erickson J., Zhang L., Secrest R.J., et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (uncover-2 and uncover-3): Results from two phase 3 randomised trials // *Lancet.* 2015; 386: 541–551.
- Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H., Sharp J.T., Ory P.A., Perdok R.J., Weinberg M.A., et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol.* 2005; 52: 3279–3289.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558–66.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial // *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–115.
- Papp K., Reich K., Leonardi C.L., Kircik L., et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM) // *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul; 73 (1): 37–49.
- Reich K., Gooderham M., Green L., Bewley A., et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar; 31 (3): 507–517.
- Qu X., Zhang S., Tao L., Song Y. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE) // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 Jun; 9 (6): 799–805.
- Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 36–45.
- Asahina A, Etoh T, Igarashi 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, phase 3 study. *J Dermatol* 2016; 43: 869–880.
- Papp KA, Menter MA, Abe M, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol* 2015; 173: 949–961.
- Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1395–1406.
- Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552–561.
- Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 668–677.
- Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., Laura Acosta-Felquer M., et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2016 May; 68 (5): 1060–71.

Для цитирования: Притоло О.А., Петров А.А., Петров А.В. Эволюция методов иммунотерапии псориаза и псориатического артрита: от тотальной иммуносупрессии к избирательно воздействию на терапевтические мишени. Медицинский алфавит. 2020; (15): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-15-21>

For citation: Pritulo O.A., Petrov A.A., Petrov A.V. Evolution of immunotherapy methods for psoriasis and psoriatic arthritis: from total immunosuppression to selective treatment of therapeutic targets. Medical alphabet. 2020; (15): 15–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-15-21>



Б. С. Белов

Проблема коморбидных инфекций у больных псориатическим артритом

Б. С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии

Н. В. Муравьева, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии

М. М. Баранова, клинический ординатор

Т. В. Коротаева, д.м.н., зав. лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита



Н. В. Муравьева

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

Problem of comorbid infections in patients with psoriatic arthritis

B.S. Belov, N.V. Muravyeva, M.M. Baranova, T.V. Korotaeva

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow



М. М. Баранова

Резюме

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему сохраняет актуальность. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье рассмотрены некоторые вопросы КИ в рамках псориатического артрита (ПсА). Проанализирована частота КИ при лечении различными базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Показана значимость превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, коморбидные инфекции, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, вакцинация.

Summary

In modern rheumatology, the problem of comorbid infections (CI) still remains relevant. This is due to both the presence of autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressive drugs. This article discusses some issues of CI in psoriatic arthritis (PSA). The frequency of CI in the treatment of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and biologics was analyzed. The significance of preventive measures in relation to CI in the treatment of PSA is shown.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, comorbid infections, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological drugs, vaccination.



Т. В. Коротаева

На протяжении всего периода развития медицины, как отрасли науки, борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями является одной из наиболее важных проблем. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу.

Вышеуказанное полностью относится к ревматологии. Хорошо известно, что наличие иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет терапию таких пациентов.

Настоящий обзор посвящен проблеме КИ при псориатическом артрите (ПсА). ПсА является хроническим воспалительным заболеванием суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, ассоциированным с псориазом (ПсО) в 22,7% случаев [1]. ПсО и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) -1 β , -6, -12, -17, -23 и хемокины [2].

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного наличием ПсО и ПсА. По данным выполненного голландскими авторами крупного сравнительного исследования, частота серьезных КИ (СКИ), то есть требовавших госпитализации или назначения парентеральной антибактериальной терапии, среди больных ПсО значимо превышала таковую в контроле (скорректированное отношение риска ОР = 1,58; 95% ДИ: 1,48, 1,68). Риск КИ был аналогичным для больных ПсО, получавших только местное лечение (ОР = 1,54; 95% ДИ: 1,44, 1,65). При наличии фототерапии, препаратов для системного применения (ациtretин, циклоспорин) и (или) госпитализации ОР повышался до 1,85 (95% ДИ: 1,44, 1,65) [3]. Анализ продольной базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных ПсО (ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,21, 1,86). При этом риск госпитализации по поводу пневмонии значимо повышался у больных как легкими (ОР = 1,36; 95% ДИ: 1,09, 1,70), так и средними, и тяжелыми формами ПсО (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12, 2,52) [4]. В ходе перекрестного исследования с использованием данных общенациональной выборки стационарных больных на протяжении 10-летнего периода американские авторы определяли частоту СКИ у пациентов с ПсО. У данных больных, по сравнению с таковыми без ПсО, значимо нарастали риски развития инфекций, вызванных метициллин-резистентным

Таблица 1
Риск развития СКИ у больных ПсО при лечении иФНО-α

Автор [библиографический источник]	Исследуемый препарат	Контроль	Относительный риск (95% ДИ)
R. Kalb, et al. [7]	АДА	Иные, кроме ГИБП	2,13 (1,33, 3,41)
R. Kalb, et al. [7]	ИНФ	Иные, кроме ГИБП	2,51 (1,45, 4,33)
Z. Yiu, et al. [8]	ЭТЦ	Иные, кроме ГИБП	0,93 (0,75, 1,60)
P. Davila-Seijo, et al. [9]	ЭТЦ	МТ	1,34 (1,02, 1,76)
P. Davila-Seijo, et al. [9]	ИНФ	МТ	1,71 (1,10, 2,65)
I. Garcia-Doval, et al. [10]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	0,98 (0,80, 1,19)
A. Dobry, et al. [11]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	1,31 (1,02, 1,68)
C. Medina, et al. [12]	иФНО-α	Иные, кроме ГИБП	1,40 (0,90, 2,30)

Примечание: МТ – метотрексат.

золотистым стафилококком (ОР = 1,76; 95% ДИ: 1,52, 2,03), целлюлита (ОР = 3,21; 95% ДИ: 3,12, 3,30), *Herpes simplex* – вирусных инфекций (ОР = 2,21; 95% ДИ: 1,70, 2,89), инфекционного артрита (ОР = 1,82; 95% ДИ: 1,58, 2,09), остеомиелита (ОР = 1,31; 95% ДИ: 1,18, 1,46), менингита (ОР = 1,31; 95% ДИ: 1,16, 1,47), энцефалита (ОР = 1,22; 95% ДИ: 1,02, 1,47) и туберкулеза (ТБ) (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12, 2,52) [5]. J. Takeshita и соавт. [6] проанализировали когорту больных ПсО, полученную из крупной британской базы данных Health Improvement Network. В указанной когорте отмечено значимое нарастание риска СКИ как в целом (ОР = 1,21; 95% ДИ: 1,18, 1,23), так и среди пациентов с умеренными и тяжелыми формами заболевания (ОР = 1,63; 95% ДИ: 1,52, 1,75) по сравнению с референсной группой лиц, не страдавших ПсО. Среди больных умеренными и тяжелыми формами ПсО отмечен значимый риск развития как оппортунистических КИ в целом (ОР = 1,57; 95% ДИ: 1,06, 2,34), так и *Herpes zoster* (HZ) – инфекции, в частности (ОР = 1,17; 95% ДИ: 1,06, 1,30). Авторы полагают, что тяжесть заболевания является предиктором развития СКИ при ПсО.

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в ревматологии, обусловленными главным образом активным и нарастающим внедрением базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику. Однако накопление мирового клинического опыта позволило констатировать, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации.

Механизмы, которые лежат в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением БПВП и ГИБП, на сегодняшний день до конца не распознаны. В то же время повышенная восприимчивость больных к тем или иным видам инфекции, возможно, объясняется тем, что действие указанных препаратов, в частности ГИБП, направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, -17, -23, В- и Т-лимфоциты и др.

Ингибиторы фактора некроза опухоли-α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО-α, обусловило создание группы препаратов (инфликсимаб [ИНФ], адалимумаб [АДА], этанерцепт [ЭТЦ], голимумаб [ГЛМ], цертолизумаба пэгол [ЦЗП]), блокирующих его действие. Применение ингибиторов ФНО-α (иФНО-α), прежде всего при РА, а также при ПсО и ПсА было весьма успешным. В то же время в клинических исследованиях все чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических, а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом ТБ. Кроме того, отмечались случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и др.), в том числе заканчивавшиеся летально.

Как видно из табл. 1, в большинстве исследований риск развития СКИ был значимо выше у больных ПсО, получавших терапию иФНО-α.

У пациентов с ПсА, включенных в британский регистр, частота СКИ на фоне терапии иФНО-α (АДА, ИНФ, ЭТЦ) составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные серонегативной формой ревматоидного артрита (РА), получавшие стандартные БПВП (сБПВП) [13]. В ходе исследования RAPID-PsA, целью которого была оценка эффективности и безопасности ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдали у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [14]. По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 недели, частота СКИ составила 3,8% или 1,16 на 100 пациенто-лет [15].

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента со спондилоартропатиями (СпА), в том числе 1633 с ПсА, которые получали разные иФНО-α, как минимум одна СКИ зафиксирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Максимальная частота СКИ зарегистрирована в группе больных ПсА – 5,2 на 100 пациенто-лет, далее, в порядке убывания, следовали пациенты с анкилозирующим спондилитом (АС), недифференцированной СпА и энтеропатическим артритом – 4,3, 3,0 и 2,7 на 100 пациенто-лет соответственно. В 32% случаев развитие СКИ наблюдалось в течение первых 12 месяцев лечения. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (пневмонии, бронхиты) и кожа. Среди случаев СКИ с верифицированным этиологическим агентом бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые – 10,2%, вирусные (включая HZ) – 5,6%. По данным мультивари-

Таблица 2
Схемы превентивного лечения поверхностных форм кандидоза

Локализация кандидоза	Доза флуконазола	Длительность лечения
Ротоглоточный	100–200 мг в сутки	7–14 дней
Пищеводный – острый – рецидивирующий	200–400 мг в сутки 100–200 мг	3 раза в неделю
Вульвовагинальный – острый – острый выраженный – рецидивирующий	150 мг 150 мг 150 мг	Однократно Каждые 72 часа (всего 2–3 дозы) Индукционная местная терапия (миконазол, клотримазол) или флуконазол внутрь, затем еженедельно

антного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНО- α ($p = 0,03$), лечение глюкокортикоидами (ГК) ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении иФНО- α больных СпА [16].

В другом итальянском регистре, включавшем пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, среди больных ПсА и выраженным ПсО, получавших иФНО- α , структура СКИ в зависимости от локализации была следующей: респираторный тракт – 35,4%; желудочно-кишечный тракт – 20,0%; сепсис – 10,8%; кожа и мягкие ткани – 7,7%; септический артрит – 6,1%; мочевыводящий тракт, туберкулез, герпетические инфекции – по 3,1% каждое; прочие – 10,8%. В указанной группе пациентов в качестве значимых факторов риска СКИ фигурировали повышенный индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,0001$) и ежегодное количество назначений СБПВП ($p < 0,0200$) [17].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций у больных ПсО и ПсА наблюдается при использовании любого иФНО- α . Это подтверждается данными метаанализа, в котором показано, что применение иФНО- α у больных воспалительными артропатиями (РА, ПсА, АС) значительно повышает риск развития любой инфекции на 20%, СКИ – на 40%, ТБ – на 250% [18].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) – препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ-12, –23, зарегистрирован в России в 2013 году для лечения ПсО

средней и тяжелой степени и активного ПсА с предшествующей неэффективностью СБПВП. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была низкой и не превышала таковую в контрольных группах (PSUMMIT 1–5 (0,8%) больных; PSUMMIT 2–2 (0,96%) больных) [19]. В крупном многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем более 4 тысяч больных ПсО, которые получали различные препараты, частота СКИ составила 1,00, 2,58, 1,99, 2,12 и 3,01 случая на 100 пациенто-лет для УСТ, ЭТЦ, АДА, ИНФ и БПВП соответственно [20]. В интегрированный анализ безопасности УСТ, выполненный по данным 12 регистрационных исследований, были включены 3 117 больных с ПсО, 1018 – с ПсА, 1 749 – с болезнью Крона. Частота СКИ в указанных группах при лечении УСТ составила 1,4, 0,9 и 6,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно. Зарегистрировано семь случаев оппортунистических инфекций: кандидоз пищевода – три, ТБ, диссеминированный гистоплазмоз, листериозный менингит и НЗ-инфекция – по одному случаю каждое [21].

Секукинумаб

Секукинумаб (СКМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ-17А. Препарат зарегистрирован в РФ для лечения ПсО, ПсА и АС. Показано, что опосредованный ИЛ-17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при указанных заболеваниях. Следует отметить, что ИЛ-17 играет ведущую

роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СКМ может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных ПсО, частота развития кандидоза была выше в группе пациентов, получавших СКМ (4,7%), по сравнению с ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [22]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован у 11 (3,7%, все в группе СКМ). Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [23]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СКМ, рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования в отношении *Candida spp.* и, при необходимости, проведение курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами (табл. 2). В последнем случае средством выбора является флуконазол [24].

Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности длительного (4–5 лет) применения СКМ при ПсО, ПсА и АС. Кумулятивная длительность приема препарата составила 96054 пациенто-лет. В указанных группах больных СКИ наблюдались с частотой 1,4, 1,9 и 1,2, кандидозные инфекции – 2,2, 1,5 и 0,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно [25].

Иксекизумаб

Иксекизумаб (ИЗМ) – гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ-17А и ИЛ-17А/F из подкласса иммуноглобулинов G4. Повышение концентрации ИЛ-17А стимулирует пролиферацию и активацию кератиноцитов и, таким образом, играет ключевую роль в патогенезе ПсО и ПсА. ИЗМ селективно связывается с ИЛ-17А и подавляет его действие за счет нейтрализации активности, в результате чего не происходит взаимодействия между ИЛ-17А и его рецептором. Препарат зарегистри-

рован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет со среднетяжелой или тяжелой степенью бляшечного ПсО при необходимости проведения системной терапии, а также с активным ПсА в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на предшествующую терапию одним или несколькими БПВП или при ее непереносимости [26].

По данным комплексного анализа трех исследований (SPIRIT-P1-P3), включавших 1 118 больных ПсА, которые получали ИЗМ, наиболее распространенными инфекционными осложнениями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и бронхит. Частота СКИ в целом составила 1,3, в том числе пневмония – 0,3, бронхит – 0,2, а также латентный ТБ (госпитализация для обследования на предмет исключения активного процесса), инфекция нижних дыхательных путей и кандидоз пищевода – по 0,1 случая каждое на 100 пациенто-лет соответственно. Частота прекращения лечения по причине СКИ составила 1,2 на 100 пациенто-лет. Симптомы кандидоза наблюдали у 39 больных (2,1 на 100 пациенто-лет), однако лечение не прекращали ни в одном случае. Локальная НЗ-инфекция отмечена в 15 случаях (0,8 на 100 пациенто-лет) [27].

В ходе многоцентрового РКИ сопоставили эффективность и безопасность ИЗМ и АДА у больных активным ПсА. В целом частота инфекционных осложнений (большинство из которых были отнесены к легким и умеренным) была сходной в обеих группах (ИЗМ – 36%, АДА – 31%). СКИ чаще наблюдались в группе АДА (2,8 и 1,4% соответственно), в то время как кандидозные инфекции – среди больных, получавших ИЗМ (2,5 и 0,7%) [28].

Тофациитиниб

Тофациитиниб (ТОФА) – ингибитор янус-киназ 1–3-го типов, в последние годы активно применяется для лечения ПсА. Показана способность ТОФА существенно замедлять прогрессирование структурных изменений в суставах у этих пациентов.

G. Burmester и соавт. [29] выполнили интегрированный анализ безопасности ТОФА при ПсА в рамках III фазы и долгосрочных продолженных исследований в сопоставлении с данными наблюдательных исследований в реальной клинической практике. В когорте сопоставления доз препарата СКИ зарегистрированы у 2 (1,3 на 100 пациенто-лет) и 3 (2,0 на 100 пациенто-лет) больных из групп, получавших ТОФА 10 и 20 мг в сутки соответственно. Среди всех пациентов, получавших ТОФА в рамках III фазы и продолженных исследований, СКИ наблюдались у 11 (1,4 на 100 пациенто-лет) больных во время лечения и спустя 28 дней после его окончания. В группах сравнения в зависимости от схемы терапии частота СКИ была следующей: ГИБП – 2,2–2,5; ГИБП + БПВП – 2,3–2,8; иФНО-α – 2,2–2,5; иФНО-α + БПВП – 2,2–2,7; АДА – 1,1–1,3; ЭТЦ – 1,4–1,7; ИНФ – 3,9–4,6; ГЛМ – 2,9; ЦЗП – 7,9–8,1; апремиласт – 4,3 случая на 100 пациенто-лет соответственно.

Апремиласт

Апремиласт (АПР) – это таблетированный ингибитор фосфодиэстеразы четвертого типа (ФДЭ-4), которая разрушает циклический аденозинмонофосфат. Увеличение содержания последнего в клетках, экспрессирующих ФДЭ-4, сопровождается подавлением синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-α, интерферона γ, ИЛ-12, -17, -22, -23, и хемокинов (CXCL-9, CXCL-10 и CCL-4). Таким образом, АПР действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [29]. Препарат зарегистрирован в РФ для лечения бляшечного ПсО и активного ПсА.

Применение АПР при указанных нозологиях ассоциировалось с низкой частотой СКИ (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, дивертикулит) – 0,7 и 1,0 случая на 100 пациенто-лет при длительности терапии, составлявшей 52 недели и более 3 лет соответственно [31]. В недавно опубликованной работе с использованием базы данных Market Scan,

включавшей более 130 тысяч больных ПсО и ПсА, американские авторы показали, что частота возникновения или обострения некоторых оппортунистических инфекций, в частности ТБ, гепатита С и НЗ, также была низкой при монотерапии АПР и составила 0,2, 0,6 и 6,4 случая на 1 000 пациенто-лет соответственно [32].

Туберкулезная инфекция

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП (в большей или меньшей степени). По данным шведских авторов, при назначении ГИБП «биологически наивным» больным АС, СпА и ПсА риск развития ТБ повышается в 7,5 раза (95% ДИ: 1,9–29,0) [33]. В работе турецких исследователей применение иФНО-α у больных ПсА вело к 13-кратному (!) нарастанию риска развития ТБ [34]. Описаны случаи развития ТБ-инфекции у пациентов ПсО [35, 36] и воспалительными заболеваниями кишечника при лечении УСТ [37, 38], а также формирования первичной туберкуломы через 208 недель терапии СКМ по поводу АС [39].

Опасность развития ТБ на фоне биологической терапии непосредственно связана с распространением данной инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных РЗ [40]. Авторы подчеркивают, что, с учетом расширения показаний к применению биологической терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Хронические вирусные гепатиты *Hepatitis B*

Курация больных РЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства среди пациентов с воспалительными заболеваниями суставов колеблется от 10 до 66%. С другой стороны, случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех ГИБП, применяемых при ПсО и ПсА в России [41].

В соответствии с современными рекомендациями всем больным РЗ (включая ПсА) перед назначением иммуносупрессивной терапии показано определение нескольких маркеров гепатита В с целью определения риска реактивации HBV-инфекции. Для больных ПсО эксперты-дерматологи предлагают следующий порядок назначения ГИБП: 1) УСТ; 2) ингибиторы ИЛ-17; 3) иФНО- α [42]. Необходимо подчеркнуть, что у неактивных HBV-носителей ГИБП-терапия может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 недели до начала ГИБП-терапии и продолжают по меньшей мере 6–12 месяцев после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител, уровней вирусемии и трансаминаз каждые 4–8 недель. Снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции является первым предвестником обратной сероконверсии в HBs-антиген и развития реактивации процесса.

Hepatitis C

Вирус гепатита С (HCV) является одной из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. Длительное естественное течение HCV-инфекции весьма разнообразно. Поражение печени может варьировать

от минимальных гистологических изменений до обширного фиброза и цирроза с гепатоцеллюлярной карциномой. По данным Европейской ассоциации по изучению болезней печени, на сегодняшний день в мире насчитывается около 71 млн лиц, имеющих HCV-хроническую инфекцию [43].

По данным уже упоминавшегося ретроспективного когортного исследования [32], частота реактивации HCV-инфекции среди больных ПсО и ПсА, в зависимости от терапии, была следующей: БПВП – 0,5; иФНО- α – 0,6; ингибиторы ИЛ-17, –12, –23 – 0,5; АПР – 0,7 случая на 1000 пациенто-лет соответственно.

Интерес к проблеме применения БПВП и ГИБП в ревматологии при HCV-инфекции значительно возрос в связи с разработкой и внедрением в практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), применение которых позволяет достичь высоких показателей устойчивого вирусологического ответа и избежать лекарственных схем с применением интерферона и рибавирина.

В 2019 году экспертами Итальянского общества ревматологов и Итальянского общества инфекционных и тропических болезней были опубликованы согласительные рекомендации, посвященные курации пациентов с гепатитом С и РА [44]. Основные положения этих рекомендаций применительно к пациентам с ПсА можно свести к следующему.

1. HCV-антитела следует определять у всех больных ПсА на момент постановки диагноза, но в любом случае – до начала лечения БПВП и ГИБП. HCV-РНК (вирусную нагрузку) следует определять у всех HCV-положительных больных, а также у HCV-негативных пациентов с клиническими и лабораторными признаками патологии печени (или наличием ее в анамнезе).
2. Для всех HCV-инфицированных больных ПсА следует предусматривать эрадикацию вируса с помощью ПППД, которую надо выполнить до начала терапии БПВП и ГИБП. Терапию ПППД не сочетают с БПВП и ГИБП, так как отсутствуют данные по безопасности их совместного применения.

3. Сульфасалазин (для больных с классом А тяжести цирроза печени по Чайльд-Пью) рассматривается как безопасный препарат. Метотрексат и лефлуномид не рекомендуются при признаках цирроза печени всех классов. Показана антиHCV-активность циклоспорина А. ИФНО- α (ЭТЦ) обладают приемлемым профилем безопасности и хорошо переносятся больными с HCV-инфекцией.
4. Данные об отдаленной безопасности ГИБП не являются окончательными. Поэтому следует рекомендовать тщательный мониторинг функции печени и вирусной нагрузки для всех больных, у которых лечение ПППД невозможно или должно быть отложено.

В целом для окончательной оценки безопасности применения БПВП и ГИБП при ПсА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Herpes zoster

В ретроспективном когортном исследовании встречаемость HZ-инфекции у больных ПсО и ПсА в целом составила 8,9 эпизода на 1000 пациенто-лет. В зависимости от терапии частота HZ-инфекции была следующей: БПВП – 9,9; иФНО- α – 9,4; ингибиторы ИЛ-17, –12, –23 – 6,7; АПР – 7,0 случая на 1000 пациенто-лет соответственно [34].

В 2015 году К. Winthrop и соавт. проанализировали данные клинических исследований ингибитора янус-киназ 1,3-тофацитиниба (ТОФА) у больных РА и сделали вывод о нарастании частоты HZ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Отмечен более высокий риск HZ-инфекции у пациентов, принадлежащих к азиатской расе (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,9–3,2) [45]. В дальнейшем в рамках II–III фазы РКИ и продолженных исследований было показано нарастание частоты HZ-инфекции у больных ПсО, получавших ТОФА [45]. G. Burmester и соавт. [29], анализируя результаты применения ТОФА при ПсА, показали,

что частота НЗ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет. Авторы подчеркивают, что эти показатели были несколько ниже отмеченных в клинических исследованиях ТОФА при РА.

Потенциальная реактивация латентной НЗ-инфекции на сегодняшний день рассматривается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция для ингибиторов янус-киназ [47]. Так, для ТОФА показано, что препарат снижает продукцию интерферона- γ (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию НЗ-специфических CD4⁺ Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против НЗ, выполненная до начала применения ТОФА, может повысить контроль за данной инфекцией [48].

Вакцинация

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [49] и других научных ревматологических ассоциаций иммунизация гриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с ИВРЗ (включая ПсА), получающим иммуносупрессивную терапию, вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В 2019 году эксперты медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом опубликовали систематический обзор и разработанные на его основе рекомендации по применению рекомбинантной вакцины против НЗ-инфекции (RHZV) у больных ПсО и ПсА [50]. Основные пункты этих рекомендаций:

- RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина при ПсО и ПсА;
- по возможности RHZV следует назначать больным с ПсО и ПсА до начала системной терапии,

но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии БПВП и ГИБП;

- RHZV следует назначать всем больным с ПсО и ПсА старше 50 лет, также пациентам до 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП + БПВП) терапию, поскольку эти больные имеют повышенный риск НЗ-инфекции;
- применение RHZV для больных с ПсО и ПсА до 50 лет, получающих иную иммуносупрессивную терапию, обсуждается в каждом случае с индивидуальной оценкой риска.

Таким образом, проблема КИ при ПсО и ПсА по-прежнему существует и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения указанных нозологий на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних представляет собой одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии и дерматологии.

Список литературы

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan; 80 (1): 251–265. e19. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
2. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar; 70 Suppl 1: i77–84. DOI: 10.1136/ard.2010.140582.
3. Wakke M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec; 65 (6): 1135–44. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.036.
4. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014 Dec 26; 9 (12): e116077. DOI: 10.1371/journal.pone.0116077.
5. Hsu DY, Gordon K, Silverberg JL. Serious infections in hospitalized patients with psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Aug; 75 (2): 287–96. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.04.00.
6. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of serious infection, opportunistic infection, and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (8): 1726–35.
7. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep; 151 (9): 961–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
8. Yiu ZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar; 138 (3): 534–541. DOI: 10.1016/j.jid.2017.10.005.
9. Dávila-Sejío P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol*. 2017 Feb; 137 (2): 313–321. DOI: 10.1016/j.jid.2016.08.034.
10. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of PsoneRegistries. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb; 76 (2): 299–308. e16. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.039.
11. Dobry AS, Quesenberry CP, Ray GT, et al. Serious infections among a large cohort of subjects with systemically treated psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Nov; 77 (5): 838–844. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.047.
12. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 May; 29 (5): 858–64. DOI: 10.1111/jdv.12688.
13. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010; 49 (4): 697–705. DOI: 10.1093/rheumatology/kep423.
14. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumabpegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumor necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25; 1 (1): e000119. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
15. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (9): 1689–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
16. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sebastiani M, et al. Rate of serious infections in spondyloarthritis patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jul-Aug; 37 (4): 649–655.
17. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res*. 2018 Sep 19; 15: 87–93. DOI: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
18. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec; 15 (sup1): 11–34. DOI: 10.1080/14740338.2016.1240783.
19. McKeage K. Ustekinumab: A Review of Its Use in Psoriatic Arthritis. *Drugs* (2014) 74: 1029–1039. DOI: 10.1007/s40265-014-0242-4.
20. Ritchlin CT, Stahle M, Poulin Y, et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 28; 3: 52. DOI: 10.1186/s41927-019-0094-3.
21. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase III/III Clinical Development Programs. *Drug Saf*. 2019 Jun; 42 (6): 751–768. DOI: 10.1007/s40264-019-00797-3.
22. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–38. DOI: 10.1056/NEJMoA1314258.
23. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19; 386 (9999): 1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)61134-5.
24. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul; 177 (1): 47–62. DOI: 10.1111/bjd.15015.
25. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2; 21 (1): 111. DOI: 10.1186/s13075-019-1882-2.
26. Препарат Талс™ (исксекумаб) компании «Айлли» зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с активным псориатическим артритом. Современная ревматология. 2019; 13 (4): 148.
27. Combe B, Rahman P, Kameda H, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 Jan 21; 22 (1): 14. DOI: 10.1186/s13075-020-2099-0.

28. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
29. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf*. 2020 Jan 31. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9.
30. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother*. 2016; 50 (4): 282–309. DOI: 10.1177/1060028015627467.
31. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017 Mar; 77 (4): 459–472. DOI: 10.1007/s40265-017-0709-1.
32. Hagberg KW, Persson R, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Herpes Zoster, Hepatitis C, and Tuberculosis Risk with Apremilast Compared to Biologics, DMARDs and Corticosteroids to Treat Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clin Epidemiol*. 2020 Feb 12; 12: 153–161. DOI: 10.2147/CLEP.S239511.
33. de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, et al. Tuberculosis Risk in Ankylosing Spondylitis, Other Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis in Sweden: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Oct; 70 (10): 1563–1567. DOI: 10.1002/acr.23487.
34. Aydin V, Akici A, Isli F. Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor- α therapy: A nationwide cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Aug; 44 (4): 553–560. DOI: 10.1111/jcpt.12814.
35. Lynch M, Roche L, Horgan M, et al. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2017 Apr 14; 3 (3): 230–232. DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.02.001.
36. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011 Sep; 63 (3): 154–63. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2011.05.005.
37. Verstockt B, Deleeneer B, Van Assche G, et al. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jul; 16 (7): 809–821. DOI: 10.1080/14740338.2017.1338273.
38. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1946–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773.
39. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1; 58 (5): 859–868.
40. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. *Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 394–410.* [Lukina G.V., Borisov S.E. Screening i monitoring tüberkuleznoj infekcii u bol'nyh revmaticheskimi zabolevaniyami, poluchayushchimi genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. V kn. *Rossijskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. M., GEOTAR-Media, 2017. S. 394–410.* (In Russ.)]
41. Snasi I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul; 77 (1): 88–97. e5. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.037.
42. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb; 19 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s40257-017-0328-3.
43. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018*. *J Hepatol*. 2018 Aug; 69 (2): 461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
44. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan 22; 1–8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558918.
45. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct; 66 (10): 2675–84. DOI: 10.1002/art.38745.
46. Winthrop KL, Lebowitz M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug; 77 (2): 302–309. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.023.
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; 14 (11): 945–956. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
48. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M, et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4 + T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019 May 18. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
49. 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*. 2020 Jan; 79 (1): 39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
50. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81 (1): 102–110. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Баранова М.М., Коротаева Т.В. Проблема коморбидных инфекций у больных псориатическим артритом. *Медицинский алфавит*. 2020; (15): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-22-28>

For citation: Belov B.S., Muravyova N.V., Baranova M.M., Korotaeva T.V. Problem of comorbid infections in patients with psoriatic arthritis. *Medical alphabet*. 2020; (15): 22–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-22-28>



Оригинальный российский препарат против псориаза зарегистрирован для лечения болезни Бехтерева

В начале года Минздрав России одобрил регистрацию российского препарата с МНН нетакимаб по дополнительному показанию – анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Первоначально первое российское оригинальное лекарственное средство на основе моноклональных антител против ИЛ-17 биотехнологической компании BIOCAD было зарегистрировано для лечения среднетяжелой и тяжелой степени псориаза.

Нетакимаб, обладающий благоприятным профилем безопасности и эффективностью при лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, с нынешнего года будет доступен для назначения взрослым пациентам с диагнозом (анкилозирующий спондилит) при недостаточном ответе на стандартную терапию.

В основе молекулы нетакимаба содержится иммуноглобулин ламы, максимально близкий к иммуноглобулину человека, что позволило обеспечить низкую иммуногенность препарата и длительный эффект терапии (по данным клинических исследований, проведенных компанией BIOCAD, 80% пациентов с анкилозирующим спондилитом достигают ответа по индексу ASAS 40 через год терапии). Физико-химические характеристики препарата способствуют его хорошей переносимости.

Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA подтвердили эффективность и безопасность препарата у больных активным анкилозирующим спондилитом. Участниками исследования стали 228 больных с анкилозирующим спондилитом, сохраняющим активность, несмотря на прием стандартного лечения как минимум за месяц до скринингового обследования. Применение нетакимаба в дозе 120 мг приводило к выраженному терапевтическому эффекту: клинически значимое улучшение наблюдалось уже при первой оценке на 4-й неделе терапии; через 16 недель терапии отмечалось снижение выраженности остеоита, по данным МРТ, как в позвоночнике, так и в крестцово-подвздошных суставах. Терапия нетакимабом хорошо переносилась пациентами, частота нежелательных явлений не отличалась от группы, принимающей плацебо.

Среди генно-инженерных препаратов для лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом в настоящее время чаще всего применяются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, оказывающие преимущественно противовоспалительный эффект. Новый класс препаратов – ингибиторы интерлейкина-17, к которым относится нетакимаб, кроме уменьшения воспаления, способны подавлять избыточный рост новой костной ткани, таким образом препятствуя прогрессированию заболевания и инвалидизации пациентов.

По данным анализа цен на биологические препараты НВС за 2019 год, годовой курс терапии нетакимабом будет на 25% ниже средней годовой стоимости терапии анкилозирующего спондилита препаратами класса ингибиторов фактора некроза опухоли альфа. Предельная отпускная цена на нетакимаб согласно Государственному реестру лекарственных средств Минздрава России составляет 20 тысяч руб. (с НДС).

Анкилозирующий спондилит – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. По данным исследования, опубликованного в журнале «Ревматология» (т. 53, изд. 4, апрель 2014 г.), распространенность заболевания в мире составляет около 1%. По данным Минздрава, в России диагноз (анкилозирующий спондилит) поставлен 118 тысячам пациентам. Пик заболеваемости приходится на возраст 25–35 лет, функциональные нарушения развиваются в первые 10 лет болезни. В генно-инженерных биопрепаратах нуждаются около 40 тысяч пациентов, обеспеченность ими на данный момент – менее 10% от потребности.



Двустороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при вторичном протрузионном коксите (клинический случай)

Д. В. Волченко, к.м.н., врач – травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

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

А. Ю. Терсков, к.м.н., зав. травматолого-ортопедическим отделением, рук. Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

О. А. Созонов, врач – травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

М. Н. Величко, зав. отделением спортивной травматологии и спортивной медицины Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

Ю. Д. Удалов, д.м.н., доцент, зам. ген. директора¹

Е. Я. Шпиз, врач – травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения Центра спортивной травматологии и реабилитации¹

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

Bilateral total hip arthroplasty for secondary protrusive coxitis (clinical case)

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

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow; Kazan State Medical University, Kazan; Russia

Резюме

Наличие смешанных контрактур сустава, развитие вторичного протрузионного коксартрита (ПК), выраженного остеопороза и костной деструкции у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритами создает ряд технических сложностей в ходе выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС). В работе приведен клинический пример выполнения двустороннего бесцементного ТЭТС у пациентки с РА и ПК. Функциональная оценка по шкале Harris до операции составила 20 баллов, индекс активности РА по DAS-28 (Disease Activity Score) – 3,1. У пациентки имели место ПК III степени справа и II степени слева. В ходе выполнения ТЭТС справа нами была применена методика импакционной костной аутопластики, слева дополнительной пластики не потребовалось. Через 4 года после хирургического вмешательства функциональная оценка по шкале Harris составила 73 балла, индекс активности РА DAS-28 – 2,7. Таким образом, сочетание консервативной терапии и хирургического лечения позволило улучшить не только клинико-функциональное состояние пациентки, но и стабилизировать активность РА.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазобедренный сустав, протрузионный коксартрит, синдром Отто, ревматоидный артрит.

Summary

The presence of combined joint contractures, the development of secondary protrusive coxarthrosis (PC), severe osteoporosis and bone destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis produce a number of technical difficulties during the implementation of total hip arthroplasty (THA). In this article we have presented a clinical case of bilateral cementless THA performed in a patient with RA and secondary PC. Before surgery the functional Harris score was 20 points, and the DAS-28 (disease activity score) was 3.1. The patient had PC of the third degree on the right and the second degree on the left side. During THA on the right side we applied the technique of impact bone autoplasty. Four years after surgery, the functional Harris score was 73; DAS-28 was 2.7. Thus, the combination of conservative therapy and surgical treatment improves patient's clinical and functional state and also helps to maintain low activity of RA.

Key words: total hip arthroplasty, hip joint, protrusive coxarthrosis, Otto's syndrome, rheumatoid arthritis.

Введение

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) является эффективным методом хирургического лечения при различных видах заболеваний и травм. Основными показаниями к проведению ТЭТС являются выраженный болевой синдром, нарушение функции и обусловленное этим снижение качества жизни.

Восстановление нормальных анатомических взаимоотношений сустава при остеоартрите без выраженной

костной деструкции возможно с применением стандартных методик и имплантатов. Согласно данным национальных регистров, «выживаемость» эндопротезов в отдаленные сроки у пациентов с первичным коксартрозом составляет более 90% [1, 2].

Объективные сложности возникают при выполнении ТЭТС у пациентов с обширными костными дефектами, суставными деформациями, костной деструкцией, кон-

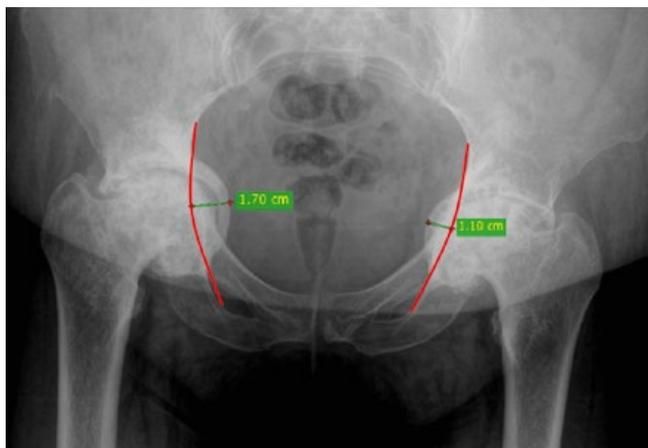


Рисунок 1. Рентгенограмма таза пациентки П. до операции в прямой проекции, ПК III степени справа, II степени слева, по классификации Sotelo-Garza A., Charnley J.

трактурами, протрузионным коксартритом (ПК). Комбинация патологических изменений, встречающаяся при ПК, требует сложных реконструктивных вмешательств, что может оказать отрицательное влияние на результаты хирургического лечения [3].

ПК представляет собой пролабирование головки бедренной кости и дна вертлужной впадины в малый таз. Данный синдром был впервые описан в 1816 году немецким исследователем А. W. Otto и носит имя автора [4]. В 1935 году К. Overgaard опубликовал классификацию ПК, в дальнейшем модифицированную J. Gilmour [5, 6]. В зависимости от этиологии ПК были выделены две основные группы: первичный (идиопатический), когда причина развития ПК остается невыясненной; вторичный, развивающийся в связи с другими состояниями и заболеваниями.

Постановка диагноза вторичного ПК возможна при наличии предрасполагающих факторов, способствующих смещению головки бедренной кости и пролабиранию стенки вертлужной впадины в полость таза. Согласно исследованиям, причинами вторичного синдрома Отто могут являться травмы, метаболические заболевания, ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит (СпА) и т.п. [7].

Для уточнения диагноза и степени выраженности ПК применяется рентгенография таза в прямой проекции. В 1978 году А. Sotelo-Garza и J. Charnley была предложена классификация, основанная на измерении расстояния между медиальной стенкой вертлужной впадины и подвздошно-седалищной линией [8]. Согласно классификации было выделено три степени ПК: первая (легкая) – 1–5 мм; вторая (средняя) – 6–15 мм; третья (выраженная) – более 15 мм.

Вторичный ПК, развивающийся при воспалительных ревматических поражениях суставов, сопровождается развитием смешанных контрактур сустава, выраженного остеопороза и костной деструкцией. Подобная комбинация факторов создает ряд дополнительных технических сложностей в ходе выполнения ТЭТС.

В данной публикации мы приводим разбор клинического случая двустороннего этапного бесцементного ТЭТС у пациентки с РА и вторичным синдромом Отто.

Клинический пример

Пациентка П., 67 лет, поступила на стационарное лечение в травматолого-ортопедическое отделение с диагнозом «ревматоидный артрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, активность I степени. Вторичный двусторонний коксартрит IV стадии. ФК-3. Двусторонняя протрузия вертлужных впадин. Комбинированная контрактура тазобедренных суставов».

Сопутствующий диагноз: ИБС – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь II стадии, риск IV. Варикозная болезнь нижних конечностей. Хронический гастрит вне обострения.

Из анамнеза: болеет РА более 11 лет, постоянно находится под наблюдением ревматолога. В течение последних 5 лет регулярно принимает метипред в суточной дозе 4 мг, базисную терапию метотрексатом получала в дебюте заболевания, в последующем прекратила лечение метотрексатом в связи с плохой переносимостью препарата даже в дозе 10 мг в неделю. Боли в области тазобедренных суставов впервые возникли около 9 лет назад. Болевой синдром прогрессировал, появились выраженные ограничения объема движений.

Status localis: Длина конечностей D = S, выраженная хромота, пациентка передвигается при помощи костылей. Движения в правом тазобедренном суставе болезненные. Объем движений в правом тазобедренном суставе ограничен: разгибание – сгибание = 10–0–70, приведение – отведение = 10–0–10, внутренняя ротация – наружная ротация = 10–0–10. Объем движений в левом тазобедренном суставе ограничен – разгибание – сгибание = 10–0–80, приведение – отведение = 10–0–10, внутренняя ротация – наружная ротация = 10–0–10. Движения чувствительность пальцев стоп сохранены. Пульсация *a. dorsalis pedis* сохранена на обеих стопах.

На рентгенограмме таза – деформация головок бедренных костей, узурация суставных поверхностей, протрузия головок бедренных костей в полость таза, пролабирование дна вертлужной впадины. ПК III степени справа, ПК II степени слева, по классификации А. Sotelo-Garza, J. Charnley (рис. 1).

Функциональная оценка по шкале Harris [9] до операции составила 20 баллов. В предоперационном периоде пациентка наблюдалась у ревматолога, получала консервативную терапию лефлуномидом в дозе 20 мг в сутки, индекс активности РА по DAS-28 (disease activity score) [10] до операции составил 3,1.

Пациентке под спинальной анестезией из передне-латерального доступа по Hardinge было выполнено бесцементное ТЭТС (De Puy, чашка Pinnacle Pogocoat, ножка Corail, пара трения «металл – полиэтилен») справа с костной аутопластикой (рис. 2). Для заполнения дефекта в области дна вертлужной впадины была использована резецированная головка бедренной кости, мелко фрагментированная в специальной костной «мельнице». После обработки кортикального слоя фрезами была выполнена импакционная костная аутопластика вертлужной впадины. Установлен бесцементный вертлужный компонент, press-fit – фиксация дополнена тремя винтами. В связи

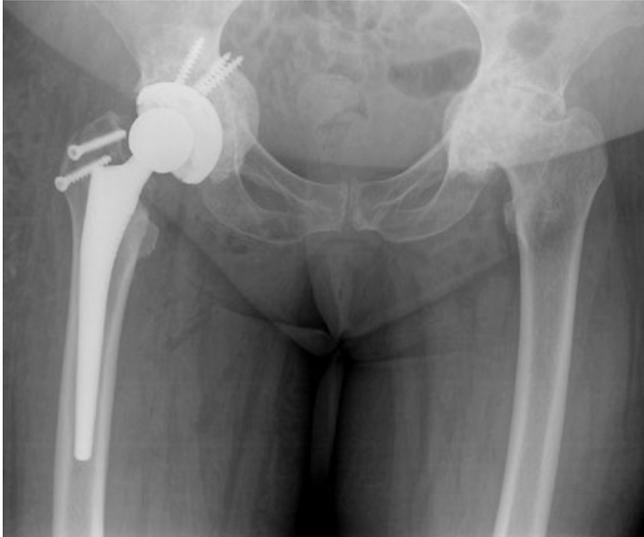


Рисунок 2. Рентгенограмма таза пациентки П. в прямой проекции после бесцементного эндопротезирования правого тазобедренного сустава, костная аутопластика дефекта вертлужной впадины.

с выраженной контрактурой и снижением качества костной ткани в ходе операции произошел перелом большого вертела, фрагмент фиксирован двумя спонгиозными винтами.

При осмотре через 6 месяцев функциональная оценка по шкале Harris – 50 баллов, индекс активности РА по DAS28 составил 2,8. На контрольной рентгенограмме таза не выявлено признаков нестабильности компонентов эндопротеза, остеолита костно-пластического материала. Консолидированный перипротезный перелом большого вертела правой бедренной кости. К сожалению, ориентация вертлужной впадины (58 градусов) превысила рекомендуемые значения, что не привело к возникновению ранних осложнений.

Через 9 месяцев после артропластики правого тазобедренного сустава пациентке было выполнено бесцементное ТЭТС слева (рис. 3). В данном случае была использована бесцементная чашка, вертлужный компонент был также установлен по системе press-fit, дополненной фиксацией одним винтом, но без использования костной пластики (De Puy, чашка Pinnacle Porocoat, ножка Corail, пара трения «металл – полиэтилен»). Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

При осмотре через 2 месяца функциональная оценка по шкале Harris – 70 баллов, индекс активности РА по DAS-28 составил 2,9.

Через 4 года после выполнения первой операции пациентка передвигается при помощи трости, боли в области тазобедренных суставов периодические, незначительные. Функциональная оценка по шкале Harris – 73 балла. Индекс активности РА по DAS-28 составил 2,7. Таким образом, сочетание базисной терапии и хирургического лечения позволило улучшить клинико-функциональное состояние пациентки, сохранить возможность самостоятельного передвижения. Наряду с этим произошло снижение DAS-28 за счет уменьшения болевого индекса и повышения общей оценки состояния здоровья пациенткой, которые учитываются при его расчете. Харак-



Рисунок 3. Рентгенограмма таза пациентки П. в прямой проекции после двустороннего бесцементного эндопротезирования тазобедренных суставов.

терно, что хирургическая ятрогенная травма не только не привела к повышению, но и способствовала снижению индекса активности РА.

Обсуждение

Ревматические заболевания часто сопровождаются воспалительными изменениями тазобедренных суставов. Прогрессирование процесса и вторичное разрушение костных структур приводит к значительным функциональным ограничениям. Особенности течения заболевания и длительное применение глюкокортикостероидов способствуют деструкции головки бедренной кости, развитию выраженного локального остеопороза, что может являться триггерным механизмом для возникновения ПК [11, 12]. Согласно данным исследования D. E. Hastings, частота ПК у пациентов с РА достигает 14% [13]. Средняя величина протрузии составляет 2 мм в год, в некоторых случаях процесс останавливается только при импинджменте проксимального отдела бедренной кости и края вертлужной впадины [14].

Смещение центра ротации медиально, укорочение нижней конечности приводят к дисбалансу связочно-мышечного аппарата и прогрессированию болевого синдрома, что является показанием к ТЭТС. Однако снижение плотности костной ткани, истончение дна вертлужной впадины, выраженная деформация и контрактура сустава значительно усложняют выполнение ТЭТС. В связи с этим при воспалительных ревматических заболеваниях не всегда возможно достижение необходимой первичной стабильности компонентов эндопротеза [12].

Комбинированная контрактура сустава, выраженная протрузия головки бедренной кости ограничивают визуализацию шейки бедренной кости, затрудняют доступ к суставу, агрессивные манипуляции могут привести к перелому вертлужной впадины [15]. В приведенном клиническом примере у пациентки в ходе операции произошел перипротезный перелом большого вертела бедренной кости, в связи с чем был произведен остеосинтез спонгиозными винтами.

Для восстановления оптимальных биомеханических взаимоотношений при выполнении ТЭТС у больных с ПК необходимо выполнить латерализацию центра ротации. Достижение полноценной фиксации вертлужного компонента возможно при наличии адекватной опорной поверхности, в связи с этим требуется заполнить протрузионный дефект. Применение для этого большого объема цемента увеличивает частоту ревизионных вмешательств и нестабильности имплантатов [16]. Другим вариантом восстановления офсета и биомеханики сустава является использование различных вариантов костной пластики [17]. Нами была использована методика импакционной костной пластики из резецированной головки бедренной кости. В ходе наблюдения не было выявлено признаков остеолита, остеонекроза трансплантата и нестабильности имплантата.

В ряде исследований указывается, что для достижения адекватной первичной стабильности чашки необходимо максимальное сохранение костной ткани по всему периметру вертлужной впадины [18]. В случае значительных дефектов и выраженном локальном остеопорозе рекомендуется применение специальных антипротрузионных конструкций или индивидуальных 3D-имплантатов [19, 20, 21].

Длительность наблюдения в нашем клиническом примере составила 4 года. Пациентке с РА были выполнены этапные ТЭТС имплантатами с бесцементным типом фиксации. При более тяжелой степени ПК использована методика импакционной костной аутопластики. Не было выявлено нестабильности компонентов эндопротеза, получены хорошие результаты функциональной оценки и снижение индекса активности РА по DAS-28.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует типичное для активного прогрессирующего РА осложнение – тяжелый деструктивный остеоартрит с протрузией вертлужной впадины. Не исключается, что развившееся осложнение в значительной степени было следствием недостаточной болезнью-модифицирующей терапии РА в ранние сроки заболевания. Тем не менее двусторонний вторичный коксартрит и протрузия вертлужной впадины справа определяли тяжесть состояния пациентки, ее качество жизни и функциональный класс. Выполненная ортопедическая коррекция по описанной в статье методике позволила получить хороший результат без значимых осложнений. Таким образом, хирургическое лечение при выраженных анатомических изменениях тазобедренного сустава у пациентов с РА позволяет улучшить самочувствие пациентов, их функциональное состояние и способствует стабилизации активности основного заболевания. Для уменьшения частоты осложнений и создания оптимальных биомеханических взаимоотношений сложные реконструктивные вме-

шательства требуют тщательного предоперационного планирования. Для получения объективных данных по эффективности использованной методики необходимо изучение результатов у большего количества пациентов с длительным периодом наблюдения.

Список литературы

1. Р. М. Тихилов, И. И. Шубняков, А. Н. Коваленко, А. Ж. Черный, Ю. В. Муравьева, М. Ю. Гончаров // Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. П. П. Вредена за 2007–2012 годы / Травматология и ортопедия России. 2013. Т. 69, № 3, С. 167–190. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-3-167-190.
2. Овчинников Е. Н., Стогов М. В., Чергунов О. К. Медицинские регистры как инструмент менеджмента качества: аналитический обзор // Экономический анализ: теория и практика. 2016. Т. 455, № 3. С. 98–107.
3. Д. В. Волченко, Е. Ш. Ломтатидзе, В. Е. Ломтатидзе, Ю. В. Грошев, С. В. Поцелуйко, М. И. Круглов, Д. П. Попов // Реконструктивное эндопротезирование тазобедренного сустава / Травматология и ортопедия России. 2006. Т. 40, № 2. С. 66–67.
4. Otto A. W. Pfannenbeckenmissgestaltung Infolge deformierender Osteoarthritis in neue Seltene // Beobachtungen sur Anatomie, Physiologie und Pathologie gehorig. 1816. P. 19–20.
5. Overgaard K. Otto's disease and other forms of protrusio acetabuli // Acta Radiologica. 1935. Vol. 16, P. 390–419.
6. Gilmour J. Adolescent deformities of the acetabulum: an investigation into the nature of protrusion acetabuli // British Journal of Surgery. 1939. Vol. 26, P. 670–699.
7. M. T. McBride, M. P. Muldoon, F. Richard, R. T. Trousdale, D. R. Wenger // Protrusio Acetabuli: Diagnosis and Treatment / J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2001. Vol. 9, No. 2. P. 79–88. DOI: 10.5435/00124635-200103000-00002.
8. Sotelo-Garza A., Charney J. The results of Charney arthroplasty of the hip performed for protrusio acetabula // Clin. Orthop. 1978. Vol. 132, P. 12–18.
9. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty // J. Bone Jt. Surg. 1969. Vol. 51A, No. 4. P. 737–755.
10. M. Prevo, M. A. Hof, H. H. Kuper, M. A. Leeuwen, L. B. Putte, P. L. Riel // Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / Arthritis Rheum. 1995. Vol. 38, P. 44–48. DOI: 10.1002/art.1780380107.
11. W. W. Rosenberg, B. W. Schreurs, M. C. Waal Malefijt, R. P. Veth, T. J. Slooff // Impacted morsellized bone grafting and cemented primary total hip arthroplasty for acetabular protrusion in patients with rheumatoid arthritis: an 8- to 18-year follow-up study of 36 hips / Acta Orthop. Scand. 2000. Vol. 71, No. 2. P. 143–146. DOI: 10.1080/000164700317413102.
12. R. E. Zwartele, S. Wijfes, H. C. Doets, T. Stijnen, R. G. Poll // Cementless total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / Arch. Orthop. Trauma Surg. 2012. Vol. 132, No. 4. P. 535–546. DOI: 10.1007/s00402-011-1432-0.
13. Hastings D. E., Parker S. M. Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis // Clin. Orthop. 1975. Vol. 108, P. 76–89. DOI: 10.1097/00003086-197505000-00012.
14. J. Dufka, P. Sosin, P. Skowronek, M. Skowronek // Total hip arthroplasty with bone grafts for protrusio acetabuli / Ortop. Traumatol. Rehabil. 2011. Vol. 13, No. 5. P. 469–477. DOI: 10.5604/15093492.967224.
15. Y. Q. Mao, Y. H. Sun, Y. Wang, J. Tang, Z. A. Zhu // The total hip arthroplasty for protrusio acetabuli / Chinese Journal of Orthopedics. 2011. Vol. 31, P. 143–148.
16. Tang S. J., Liu W., Li X. H. Total hip arthroplasty for the treatment of acetabular protrusion secondary to rheumatoid arthritis // Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. 2013. Vol. 41, P. 44–51.
17. E. Garcia-Cimbrelo, A. Diaz-Martin, R. Madero, L. Munera // Loosening of the cup after low-friction arthroplasty in patients with acetabular protrusion. The importance of the position of the cup / J. Bone Joint Surg. Br. 2000. Vol. 82, No. 1. P. 108–115. DOI: 10.1302/0301-620X.82B1.9796.
18. S. J. Guo, Y. Huang, H. Tang, J. M. Gu, D. J. Yang, Y. X. Zhou // Early outcomes of reconstruction of Paprosky III acetabular bone defects using tantalum trabecular metal cup combined with tantalum augment / Chinese Journal of Orthopaedics. 2016. Vol. 36, P. 1479–1486.
19. Г. М. Кавалерский, В. Ю. Мурылев, Я. А. Рукин, А. В. Лычагин, П. М. Елизаров // Применение индивидуальных вертлужных компонентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава / Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22, № 4. С. 114–121. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-4-114-121.
20. И. И. Кузьмин, И. Ф. Ахтямов, О. И. Кузьмин, М. А. Кислицын // Эндопротезирование тазобедренного сустава с применением укрепляющих колец Мюллера / Гений ортопедии. 2005. № 1. С. 9–12.
21. А. Н. Коваленко, И. И. Шубняков, С. С. Бильк, Р. М. Тихилов // Современные технологии лечения тяжелых костных дефектов в области вертлужной впадины: какие проблемы решают индивидуальные имплантаты? / По-литравма. 2017. № 1. С. 72–81.

Для цитирования: Волченко Д. В., Ахтямов И. Ф., Терсков А. Ю., Созонов О. А., Величко М. Н., Удалов Ю. Д., Шпиз Е. Я. Двустороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при вторичном протрузионном коксите (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (15): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-29-32>

For citation: Volchenko D. V., Akhtyamov I. F., Terskov A. Yu., Sozonov O. A., Velichko M. N., Udalov Yu. D., Shpiz E. Ya. Bilateral total hip arthroplasty for secondary protrusive coxitis (clinical case). Medical alphabet. 2020; (15): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-29-32>



Качество жизни пациенток с болезнью Шегрена на фоне проводимой базисной терапии



Е. Ю. Ган

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

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



Л. П. Евстигнеева

¹ГАОУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург
²Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

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

E. Yu. Gan, L. P. Evstigneeva

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

Резюме

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

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

Summary

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материал и методы

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

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

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

Ограничения исследования

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

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

Список литературы

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

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



Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца

А. В. Воронкина, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения¹
Т. А. Раскина, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней²
М. В. Летаева, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней²
Ю. В. Аверкиева, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней²
О. С. Малышенко, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней²
К. Е. Кривошапова, к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях³

¹ГАОУЗ Кемеровской области «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи имени М. А. Подгорбунского», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Results of study of biochemical markers of bone metabolism in men with coronary heart disease

Yu. V. Averkieva, T. A. Raskina, O. S. Malyschenko, M. V. Letaeva, I. I. Grigorieva

Regional Clinical Emergency Hospital n.a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo State Medical University, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Kemerovo, Russia

Резюме

Развитие атеросклероза связано с кальцификацией интимы сосудов и фиброзных бляшек, в которой важную роль играют маркеры формирования и резорбции костной ткани. Цель исследования. Изучить биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Материал и методы. В исследование включено 102 мужчины с верифицированной стабильной ИБС. Оценивали данные денситометрии, коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии, цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, липидограммы (общий холестерин, триглицериды [ТГ], холестерин липопротеидов высокой [ХС ЛВП] и низкой плотности сыворотки крови), концентрации в крови остеокальцина (ОК), костной щелочной фосфатазы (КЩФ), катепсина К и С-телопептидов (СТх). Результаты. Концентрации КЩФ, катепсина К и СТх у пациентов с ИБС были достоверно выше, чем у мужчин без ИБС. Концентрация ОК у мужчин с нормальной минеральной плотностью кости оказалась достоверно ниже, чем у больных с остеопеническим синдромом. Выявлена прямая корреляция между ОК и антиатерогенным ХС ЛВП и обратная – между ОК и ТГ, СТх и ТГ. У пациентов с выраженным кальцинозом КА абсолютные значения показателей костеобразования (КЩФ и ОК) были достоверно выше, чем у больных без признаков кальциноза. Не установлено связи уровня маркеров костного ремоделирования с вариантом поражения коронарных артерий (КА) и тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX. Корреляционный анализ не выявил связи биохимических маркеров костного метаболизма с выраженностью коронарного атеросклероза, кальциноза и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий. Выводы. У мужчин с ишемической болезнью сердца старше 50 лет отмечается достоверное повышение биохимических маркеров костеобразования (костного изофермента щелочной фосфатазы) и остеорезорбции (катепсина К и С-концевых телопептидов), что свидетельствует в пользу высокой скорости костного обмена.

Ключевые слова: атеросклероз, остеопенический синдром, остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, катепсин К, С-телопептиды.

Summary

The development of atherosclerosis is closely related to the calcification of the vessel intima and fibrous plaques, being a complex and multifactorial process, in which the markers of bone formation and resorption play an important role. Objective. To study the biochemical markers of bone metabolism in men with stable coronary heart disease (CHD). Material and methods. The study included 102 men with verified CHD. Data were evaluated by densitometry, coronary angiography, multispiral computed tomography, color duplex scanning of brachiocephalic arteries, serum lipids (total cholesterol, triglycerides [TG], high-density [LHD] and low-density lipoprotein cholesterol), concentrations in the blood of osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BAP), cathepsin K and C-telopeptides (CTx). Results. Concentrations of BAP, cathepsin K and CTx in patients with CHD were significantly higher than in men without CHD. The concentration of OC in men with normal bone mineral density was significantly lower than in patients with osteopenic syndrome. There was a direct correlation between OC and antiatherogenic HDL cholesterol and the inverse correlation between OC and TG, CTx and TG. There was no correlation between the level of bone remodeling markers and coronary artery (CA) lesion variant and the severity of coronary atherosclerosis on SYNTAX scale. The correlation analysis did not reveal the connection of biochemical markers of bone metabolism with the severity of coronary atherosclerosis and calcification and thickness of intima-media complex of carotid arteries. Absolute values of bone formation indices (BAP, OC) were significantly higher in patients with severe CA calcification than in patients without signs of calcification. Summary. Increased rates of osteogenesis and osteoresorption characterize the accelerated process of bone metabolism and indicate in favor of high rates of bone loss in men with CHD, which confirms the likelihood of common pathophysiological mechanisms of bone resorption and arterial calcification.

Key words: atherosclerosis, osteopenic syndrome, osteocalcin, bone alkaline phosphatase, cathepsin K, C-telopeptides.



А. В. Воронкина



Т. А. Раскина



М. В. Летаева



Ю. В. Аверкиева



О. С. Малышенко



К. Е. Кривошапова

Введение

К настоящему времени появились многочисленные доказательства того, что процесс кальцификации играет ключевую патогенетическую роль как в развитии остеопороза (ОП), так и атеросклероза. В стенке пораженной атеросклерозом артерии присутствуют предшественники остеообластов, способные продуцировать комплекс минералов, свойственный костной ткани [1]. Накоплены данные, что некоторые биохимические факторы костного метаболизма потенцируют кальцификацию сосудов. Дисбаланс маркеров остеорезорбции и остеосинтеза сопровождается развитием и остеопенического синдрома [2]. Идентичность механизмов развития ОП и атеросклероза обусловлена привлечением моноцитов, дифференцирующихся в первом случае в остеокласты, а во втором – в «пенистые» макрофаги. Липопротеиды низкой плотности, играющие важную роль в процессе атеросклероза, способны потенцировать минерализацию сосудистой стенки при участии костных остеообластов и остеобластоподобных клеток [1]. Следовательно, развитие атеросклеротического поражения взаимосвязано с кальцинозом сосудистой интимы и фиброзных бляшек. Кальцификация является многофакторным и комплексным процессом, в котором главная роль принадлежит маркерам остеогенеза и остеорезорбции. Однако вопрос изучения звеньев реципрокной регуляции метаболизма костной ткани, атеросклероза и кальциноза сосудов все еще остается нерешенным [3, 4].

Феномен «содружественного» развития атеросклероза и остеопенического синдрома хорошо изучен у женщин в постменопаузе. Накоплены данные о том, что ОП часто встречается у лиц мужского пола с тяжелыми проявлениями атеросклероза коронарных артерий (КА). Наличие общих патогенетических путей развития ОП и атеросклероза у мужчин относится к малоизученным вопросам науки, что послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования: изучить биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы исследования

Результаты работы основаны на данных обследования 102 мужчин с верифицированной стабильной ИБС, находившихся на лечении в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний на этапе подготовки к коронарному шунтированию. Медиана возраста пациентов – 61 [55; 65] год. Все обследуемые пациенты подписали информированное согласие установленной формы, одобренное этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Исследование соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (с поправками 2008 и 2013 годов) и правилам клинической практики в Российской Федерации (2003 года).

Критериями исключения были отказ больных от участия в исследовании, IV функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA, IV ФК стенокардии (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов; L. Samraeu, 1976), ранее перенесенная коронарная реваскуляризация, прием глюкокортикоидов более 3 месяцев и тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на костный метаболизм (заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гиперкортицизм, гипогонадизм, сахарный диабет [СД] первого типа, хроническая почечная недостаточность, злокачественные новообразования, ревматические болезни суставов и системные заболевания соединительной ткани, частичная или полная гастрэктомия, синдром мальабсорбции, синдром длительной неподвижности, болезни системы крови, алкоголизм, хроническая обструктивная болезнь легких).

Диагноз ИБС устанавливали на основании данных анамнеза, осмотра и результатов обследования по общепринятым критериям. Все вошедшие в исследование мужчины отнесены к категории очень высокого риска в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2012) [5].

Абсолютное большинство больных имели II и III ФК тяжести стабильной стенокардии напряжения (81,4%), их них II ФК – 49,0%, III ФК – 32,4%. Мужчин

с I ФК оказалось 4,9%, у 13,7% клиника стенокардии не прослеживалась (на основании классификации L. Samraeu, 1976). При оценке выраженности ХСН у 60,8% пациентов диагностирована первая стадия ХСН, у остальных 39,2% – вторая. Преобладали больные с II ФК ХСН – 77,5%, I ФК ХСН имели 2,9% мужчин, III ФК ХСН – 19,6% (классификация ОССН, 2002). Постинфарктный кардиосклероз отмечен у 79,4% больных, перенесенный инсульт – у 4,9%. Артериальная гипертензия выявлена у подавляющего большинства пациентов (92,0%). СД второго типа установлен у 15,7% больных.

Уровень тестостерона у всех мужчин фиксировался в пределах возрастной нормы. Все включенные в исследование больные принимали статины, не получали антиостеопоротических препаратов и инсулинотерапию.

Всем пациентам проводилось следующее обследование: полипроекционная коронароангиография (КАГ) (ангиографическая установка Innova, General Electric, США), двухэнергетическая абсорбциометрия (денситометр Excell XR-46, Norland, США), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) (64-срезовый компьютерный томограф Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solution, ФРГ), цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий (ЦДС БЦА) (АЛОКА Prosound SSD-5500, Нидерланды), исследование липидограммы и биохимических маркеров костного метаболизма.

Для оценки минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости использовался стационарный рентгеновский двухэнергетический костный денситометр. Согласно рекомендациям ISCD (2007) для оценки результатов использовался Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровой популяции [6]. Результаты денситометрии интерпретировали следующим образом: нормальная МПК (НМПК; Т-критерий ≥ -1), остеопения (Оп; Т-критерий от -1 до $-2,5$) и ОП (Т-критерий $\leq -2,5$).

На основании данных КАГ определяли выраженность атеросклероза по варианту поражения КА: вариант А – одно- и двухсосудистое; В – трехсосудистое; С – трехсосудистое с

Таблица 1

Концентрация биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС и лиц контрольной группы, Ме (LQ; UQ)

Группа пациентов	КЩФ, Ед/л	ОК, нг/мл	Катепсин К, пмоль/л	СТх, нг/мл
1 – основная	20,96 (14,18; 28,68)	18,63 (13,33; 28,33)	12,49 (5,71; 22,17)	0,62 (0,41; 0,82)
2 – контрольная	5,36 (4,48; 7,08)	14,64 (13,41; 18,17)	0,59 (0,01; 2,37)	0,35 (0,25; 0,52)
p 1 vs 2	< 0,001	0,103	< 0,001	0,002

судистое; С – любое поражение КА в сочетании с поражением ствола левой КА. Гемодинамически значимым считали сужение более 50% диаметра артерии. Для оценки тяжести поражения КА использовали SYNTAX-шкалу [www.syntaxscore.com], на основании которой выделяли градации: низкая – 0–22 балла, промежуточная – 23–32 балла и высокая – 33 балла и более [7].

С целью количественной оценки коронарного кальциноза проводилась МСКТ по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens Medical Solution, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов рассчитывали по методу Agatston [8]. Оценивали степень кальциноза КА по значению кальциевого индекса: 0 ед. – отсутствие кальциноза, 1–10 ед. – минимальный, 11–100 ед. – умеренный, 101–400 ед. – повышенный, более 400 ед. – выраженный кальциноз [9, 10, 11, 12].

Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) определяли в общей сонной артерии с обеих сторон как среднее максимальных значений величины комплекса интима-медиа в дистальной, средней и проксимальной точках. Пороговой величиной ТИМ для мужчин старше 50 лет считали 0,9 мм (рекомендации Американского союза эхокардиографии, 2008).

Уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с помощью стандартных тест-систем на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Показатели липидного обмена изучали у 93 мужчин: 30 больных с ОП, 44 – с ОПе и 19 – с НМПК.

Определение уровня биохимических маркеров остеогенеза и костной резорбции в сыворотке крови проводили в соответствии с протоколами производителей методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов. Исследовали концентрации костной щелочной фосфатазы (КЩФ) (Metra VAP, Quidel, США), остеокальцина (ОК) (N-MID Osteocalcin ELISA, IDS, США), С-телопептидов (СТх) (Serum Crosslaps ELISA, IDS, США) и катепсина К (Biomedica, США). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «Униплан» (ЗАО «Пикон», Россия) с применением рекомендованных производителем фильтров. Концентрацию ОК, КЩФ и катепсина К изучали у 102 мужчин с ИБС (21 пациент с НМПК, 33 – с ОП и 48 – с ОПе), концентрацию СТх – у 47 больных с ИБС (10 человек с НМПК, 14 – с ОП и 23 – с ОПе). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту (60 [57; 60] лет; $p = 0,344$) без клинических и ангиографических признаков ИБС и с НМПК.

Статистический анализ проводился с помощью лицензионного программного пакета Statistica 6.1 для Windows (StatSoft, США). Использовались непараметрические методы статистики, так как выборка отличалась от нормального распределения. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число (n) и (или) относительная величина в процентах. Для количественных признаков результаты представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й

и 75-й процентиля) в виде Ме (LQ; UQ). Качественные признаки сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера, количественные и порядковые переменные – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. При расчете статистической значимости в случаях множественного сравнения применялась поправка Бонферрони. Различия считали значимыми при достигнутом уровне значимости (p) 0,05.

Результаты

Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у лиц основной группы с ИБС и контрольной представлены в табл. 1.

Установлено, что у мужчин с ИБС абсолютные значения концентрации КЩФ, СТх и катепсина К были достоверно больше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,005$). Уровень ОК оказался выше у пациентов с ИБС по сравнению с мужчинами группы контроля без статистически значимых различий ($p = 0,103$).

При анализе зависимости изучаемых биохимических маркеров от T-критерия (табл. 2) показано, что абсолютное значение концентрации ОК у пациентов с остеопеническим синдромом было достоверно выше, чем у больных с НМПК ($p < 0,050$).

В табл. 3 представлены результаты изучения корреляции между биохимическими маркерами костного метаболизма и показателями липидограммы.

Корреляционный анализ показал обратную связь между концентрацией

Таблица 2
Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от T-критерия

Группа больных	Показатель костного метаболизма							
	КЩФ, Ед/л		ОК, нг/мл		Катепсин К, пмоль/л		СТх, нг/мл	
	n	Ме (LQ; UQ)	n	Ме (LQ; UQ)	n	Ме (LQ; UQ)	n	Ме (LQ; UQ)
I – ОП, T-критерий $\leq -2,5$	33	20,97 (14,23; 32,25)	33	19,75 (13,83; 32,13)	33	14,17 (6,96; 18,27)	14	0,76 (0,42; 0,84)
II – ОПе, T-критерий от $-1,0$ до $-2,5$	48	21,08 (14,64; 29,31)	48	19,56 (15,55; 25,64)	48	9,72 (4,44; 22,88)	23	0,61 (0,44; 0,78)
III – НМПК, T-критерий ≥ -1	21	16,41 (13,35; 21,83)	21	14,84 (10,75; 18,53)	21	16,15 (12,02; 53,92)	10	0,33 (0,22; 0,93)
p I vs II		0,878		0,645		0,548		0,684
p I vs III		0,138		0,049		0,098		0,412
p II vs III		0,062		0,049		0,022		0,273

Таблица 3
Корреляция между биохимическими маркерами костного метаболизма и показателями липидограммы у мужчин с ИБС

Показатель липидограммы	Показатель костного метаболизма							
	КЩФ		ОК		Катепсин К		СТх	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ОХС	0,13	0,231	-0,06	0,563	< 0,01	0,969	-0,01	0,948
ХС ЛНП	0,14	0,189	0,05	0,623	-0,09	0,383	-0,01	0,969
ХС ЛВП	-0,07	0,524	0,21	0,042	-0,09	0,393	0,26	0,087
ТГ	0,05	0,635	-0,25	0,016	-0,09	0,373	-0,37	0,012

Таблица 4
Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий

Степень кальциноза	Показатель костного метаболизма							
	КЩФ, Ед/л		ОК, нг/мл		Катепсин К, пмоль/л		СТх, нг/мл	
	n	Me (LQ; UQ)	n	Me (LQ; UQ)	n	Me (LQ; UQ)	n	Me (LQ; UQ)
1 – отсутствует	8	13,46 (8,49; 27,69)	8	15,19 (10,75; 18,53)	8	26,80 (0,01; 62,24)	0	–
2 – минимальная	2	–	2	–	2	–	0	–
3 – умеренная	7	25,41 (19,65; 33,37)	7	17,33 (15,63; 40,23)	7	14,68 (5,71; 53,92)	2	–
4 – повышенная	26	19,69 (13,50; 26,92)	26	18,70 (12,53; 25,33)	26	13,77 (4,19; 22,64)	11	0,44 (0,24; 0,78)
5 – выраженная	59	20,97 (14,64; 29,52)	59	19,61 (13,33; 29,49)	59	12,02 (6,73; 18,23)	34	0,64 (0,42; 0,84)
p 1 vs 3		0,083		0,165		0,602		–
p 1 vs 4		0,144		0,208		0,612		–
p 1 vs 5		0,049		0,049		0,486		–
p 3 vs 4		0,252		0,860		0,261		–
p 3 vs 5		0,716		0,859		0,157		–
p 4 vs 5		0,331		0,463		0,939		0,999

ТГ и СТх ($r = -0,37$; $p = 0,012$), ТГ и ОК ($r = -0,25$; $p = 0,016$) и прямую – между ХС ЛВП и ОК ($r = 0,21$; $p = 0,042$).

При изучении зависимости биохимических маркеров костного метаболизма от варианта поражения КА установлено, что по мере нарастания тяжести поражения КА абсолютное значение КЩФ повышалось, однако различия не достигали степени статистической достоверности ($p > 0,050$). Зарегистрирован более высокий показатель концентрации ОК у пациентов с поражением ствола левой КА по сравнению с больными с одно-, двух- и трехсосудистыми поражениями ($p > 0,050$). Отмечено некоторое повышение концентрации катепсина К у мужчин с поражением ствола левой КА по сравнению с больными с трехсосудистым поражением КА, но это различие не достигало уровня статистической значимости ($p = 0,072$). Абсолютные значения концентрации СТх у пациентов с разными вариантами поражения КА не имели достоверных различий ($p > 0,050$).

При разных степенях тяжести поражения КА по шкале SYNTAX показатели изучаемых биохимических маркеров не отличались ($p > 0,050$).

Результаты исследования зависимости биохимических маркеров

костного метаболизма от степени кальциноза КА представлены в табл. 4.

При исследовании ОК, КЩФ и катепсина К у пациентов с минимальным кальцинозом и СТх у больных с минимальным, умеренным кальцинозом и его отсутствием из-за малого количества мужчин в подгруппах вышеуказанные изучаемые маркеры оказались несопоставимы с аналогичными показателями при других вариантах кальциноза.

При выраженном коронарном кальцинозе уровень показателей остеогенеза (ОК и КЩФ) был достоверно выше, чем у мужчин без признаков кальциноза ($p = 0,049$). По мере возрастания степени кальциноза КА установлена тенденция к снижению уровня катепсина К, однако различия не достигали степени статистической значимости ($p > 0,050$).

Корреляционный анализ не выявил связи изучаемых биохимических маркеров с параметрами выраженности поражения КА, по данным КАГ и МСКТ, а также с ТИМ сонных артерий у включенных в исследование мужчин ($p > 0,050$).

Обсуждение

Изучение современных биохимических маркеров формирования и резорбции костной ткани в настоящем исследовании

позволило оценить состояние костного обмена у мужчин с ИБС.

КЩФ является гликопротеином поверхности остеобластов, идеально характеризующим их активность за счет особенностей своего метаболизма, специфичности и чувствительности. КЩФ принимает участие в формировании остеоида и его минерализации [13].

Полученные в настоящей работе результаты продемонстрировали статистически значимое повышение концентрации КЩФ у больных основной группы по сравнению с лицами мужского пола без ИБС. Более высокий уровень КЩФ установлен у мужчин с выраженным коронарным кальцинозом. Данные изменения отражают ускоренные темпы остеогенеза в изучаемых когортах мужчин с ИБС с признаками выраженного кальциноза КА.

К специфическим маркерам активности остеобластов относится костный белок ОК, принимающий участие в связывании кальция и гидроксиапатита с коллагеном внеклеточного матрикса [13]. ОК синтезируется и в остеобластах, и в гладкомышечных клетках сосудов и является чувствительным маркером ремоделирования костной ткани [14]. По результатам одних клинических исследований, повыше-

ние ОК ассоциировалось с наличием атеросклероза сонных артерий [15], в то время как имеются сведения об отсутствии взаимосвязи между уровнем ОК и кальцинозом брюшной аорты [16]. Обратная связь получена между уровнем ОК и жировой массой, маркерами субклинического атеросклероза [17]. Результаты других работ показали достоверное снижение ОК у лиц с верифицированной ИБС [18].

Данные настоящего исследования в группе лиц мужского пола не подтвердили существование достоверной зависимости уровня ОК с наличием верифицированной ИБС, однако результаты работы установили корреляцию ОК с показателями жирового обмена. Так, обратная корреляционная связь выявлена между ОК и ТГ, прямая – между ОК и антиатерогенным ХС ЛВП.

Наиболее специфичным маркером резорбтивной активности остеокластов является протеолитический фермент семейства цистеиновых протеаз катепсин К, который играет важнейшую роль в деградации белков костного матрикса [1]. К настоящему времени получены сведения о стимулирующем влиянии катепсина К на атерогенез [20]. Катепсин К вызывает выход пептидов, запускающих остеогенную дифференцировку фибробластов и гладкомышечных клеток [4]. При участии катепсина К «пенистые» макрофаги повреждают атеросклеротическую бляшку. Активность этого фермента определяет ремоделирование архитектуры экстрацеллюлярного матрикса стенки артерий [19].

Результаты проведенной работы установили статистически значимое увеличение уровня катепсина К у пациентов с верифицированной ИБС по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы, что свидетельствует о повышенных темпах костной резорбции у лиц мужского пола с атеросклерозом коронарных артерий.

Основным биохимическим маркером костной резорбции принято считать СТх – свободные продукты распада коллагена I типа [14].

В настоящем исследовании обнаружено достоверное повышение уровня СТх у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми мужчинами, что демон-

стрирует ускоренные темпы резорбции костной ткани у мужчины с атеросклерозом коронарных артерий. Отрицательная корреляция между СТх и ТГ свидетельствует в пользу снижения темпов костной резорбции у мужчин при повышенном уровне ТГ сыворотки крови.

Заключение

Таким образом, у мужчин старше 50 лет с доказанной ишемической болезнью сердца обнаружено достоверное повышение биохимических маркеров костеобразования (костного изофермента щелочной фосфатазы) и остеорезорбции (катепсина К и С концевых телопептидов), что говорит об интенсификации процессов метаболизма костной ткани. Полученные данные позволяют рассматривать атеросклероз как состояние, имеющее общие с ОП механизмы развития и потенциально увеличивающее риск остеопоротических переломов. Последующее развитие направления по изучению взаимосвязи атеросклероза и ОП имеет важное научное и практическое значение, поскольку в значительной степени определяет перспективы адекватной оценки риска не только сердечно-сосудистых катастроф, но и малотравматичных переломов у мужчин старшего возраста. Дальнейшее изучение общих механизмов развития атеросклероза и ОП не только позволит расширить представление о данных процессах, но и создаст возможности общего подхода к борьбе с ними на этапах профилактики и лечения.

Список литературы

1. Верткин А. Л., Наумов А. В. Остеопороз. Руководство для практикующих врачей. М.: Эксмо, 2015. С. 30, 51 [Vertkin AL, Naumov AV. Osteoporosis. Guidance for practitioners. Moscow: Eksmo Publ.; 2015. 30, 51. (In Russ.)]
2. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodeling: a role for inflammation. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (16): 1975–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq237.
3. Sophie EP, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res.* 2011; 108 (11): 1381–91. DOI: 10.1161/circresaha.110.234146.
4. Барбараш О. Л., Лебедева Н. Б., Коков А. Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз.* 2015; 11 (2): 5–13. [Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2015; 11 (2): 5–13. (In Russ.)]

5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ПКО. V пересмотр. М., 2012. [Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. Moscow, 2012. (In Russ.)] http://naotero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf.
6. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2009. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporosis. Klinicheskie rekomendatsii [Osteoporosis. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2009. 272 p. (In Russ.)]
7. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention.* 2005; 1 (2): 219–227.
8. Малуца ЕБ, Раскина ТА, Барбараш ОЛ и др. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Современная ревматология.* 2014; 8 (1): 18–22. [Malyuta EB, Raskina TA, Barbarash OL et al. Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease. *Sovremennaya revmatologiya.* 2014; 8 (1): 18–22. (In Russ.)]
9. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6, S2): 49. [National guidelines on cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011; 10 (6, S2): 49. (In Russ.)]
10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15 (4): 827–32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T).
11. Терновой СК, Синецын ВС, Гагарина НВ. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Москва: Атмосфера; 2003. 144 с. [Temovaj SK, Sinicyan VS, Gagarina NV. Non-invasive diagnosis of atherosclerosis and coronary artery calcification. Moscow: Atmosphere; 2003. 144 p. (In Russ.)]
12. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation.* 2006; 114 (16): 1761–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.178458>.
13. Раскина ТА, Летаева МВ. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2013; 7 (4): 18–22. [Raskina TA, Letaeva MV. Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2013; 7 (4): 18–22. (In Russ.)]
14. Агеев ФТ, Баранова ИВ, Середина ЕМ и др. Механизмы формирования кальцификации артерий. *Кардиологический вестник.* 2012; 7 (2): 57–63. [Ageev FT, Baranova IV, Seredenina EM et al. Mechanisms of arterial calcification. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2012; 7 (2): 57–63. (In Russ.)]
15. Okura T, Kurata M, Enomoto D et al. Undercarboxylated osteocalcin is a biomarker of carotid calcification in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33 (1): 66–71. DOI: 10.1159/000289575.
16. Parker BD, Bauer DC, Ensrud KE et al. Association of osteocalcin and abdominal aortic calcification in older women: the study of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86 (3): 185–91. DOI: 10.1007/s00223-010-9332-9.
17. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 45–9. DOI: 10.1210/jc.2008-1455.
18. Zhang Y, Qi L, Gu W et al. Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults. *Am J Cardiol.* 2010; 106 (10): 1461–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.07.013.
19. Головкин АС, Григорьев ЕВ, Матвеева ВГ и др. Уровень катепсина сыворотки крови в периперационном периоде коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2011; 4 (3): 4–6. [Golovkin AS, Grigoriev EV, Matveeva VG et al. Serum level of cathepsins in perioperative period of coronary bypass grafting. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2011; 4 (3): 4–6. (In Russ.)]
20. Barascuk N, Skjot-Arkil H, Register TC et al. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2010; 10: 19–24. DOI: 10.1186/1471-2261-10-19.

Особенности определения скорости клубочковой фильтрации при оценке функции почек у больных ревматоидным артритом

В. А. Александров, м.н.с.¹

Л. Н. Шилова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии²

А. В. Александров, д.м.н., зав. лабораторией¹

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

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

Features of glomerular filtration rate evaluation for kidney function assessment in patients with rheumatoid arthritis

V. A. Aleksandrov, L. N. Shilova, A. V. Aleksandrov

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

Резюме

Развитие почечной дисфункции у больных ревматоидным артритом (РА) обусловлено наличием и выраженностью аутоиммунных нарушений, хроническим системным воспалением, множественностью коморбидных состояний и особенностями фармакотерапии. Наиболее востребованным параметром, лучше всего характеризующим общее состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящем обзоре представлены данные о возможностях современных методов определения расчетной СКФ (рСКФ) и особенностях их использования в различных клинических ситуациях, сопровождающих течение РА. Для первоначальной оценки СКФ у больных РА целесообразно проводить измерение рСКФ_{кр} на основе креатинина сыворотки крови с использованием уравнения СКД-EPI от 2009 года (с или без индексации по площади поверхности тела), а в случаях, когда уравнения рСКФ_{кр} не обладают достаточной надежностью или для принятия клинических решений результатов данного теста недостаточно, следует измерять уровень цистатина Св сыворотке крови и использовать расчет комбинированной СКФ на основе креатинина и цистатина С (рСКФ_{кр-цист}).

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, креатинин, цистатин, ревматоидный артрит.

Summary

The development of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis (RA) is due to the presence and severity of autoimmune disorders, chronic systemic inflammation, a multiplicity of comorbid conditions, and pharmacotherapy features. The most important parameter that describes the general condition of the kidneys is glomerular filtration rate (GFR). This review presents the data on the possibilities of modern methods for determining estimated GFR (e-GFR) and the specificity of their use in various clinical situations that accompany the course of RA. For the initial assessment of GFR in patients with RA it is advisable to use the measurement of e-GFR based on serum creatinine concentration using the CKD-EPI equation (2009) (with or without indexing by body surface area). In cases where the e-GFR equations are not reliable enough or the results of this test are insufficient for clinical decision making, the serum cystatin C level should be measured and the combined GFR calculation based on creatinine and cystatin C should be used.

Key words: glomerular filtration rate, creatinin, cystatin, rheumatoid arthritis.

Имеются многочисленные данные о влиянии почечной патологии на качество жизни, развитие сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, причем поражение почек у данной категории больных расценивается в качестве одной из наиболее тяжелых висцеропатий, определяющих тяжесть течения и прогноз основного заболевания.

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, которое, поражая соединительную ткань, приводит к системным проявлениям и серьезным осложнениям со стороны внутренних органов. Развитие почечной недостаточности при РА является клинически важным моментом, опре-

деляющим тактику ведения пациента и выбор метода лечения. Рациональная тактика ведения пациента, направленная на сохранение почечной функции, позволяет снизить риск развития осложнений и, соответственно, уменьшить затраты на лечение. Доклиническая стадия хронического заболевания почек у пациентов с РА – не такое редкое явление (до 50% больных РА подвержены риску снижения функции почек) вследствие наличия аутоиммунного процесса, хронического системного воспаления, лекарственной токсичности (длительный прием цитостатических, базисных противовоспалительных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и др.), а также развития коморбидной патологии (артериальная

гипертензия, инсулинорезистентность или сахарный диабет, системный атеросклероз, ожирение и др.).

Значительная часть клинических состояний, сопровождающих РА, ассоциируются также с развитием дисфункции почек и риском развития хронической болезни почек (ХБП) (табл. 1).

В рекомендациях KDIGO (2012) под ХБП понимают «нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья» [3]. Ассоциация нефрологов России (2019) определяет ХБП как «персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилый возраст	Диабет
Мужской пол	Артериальная гипертензия
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Аутоиммунные болезни
Расовые и этнические особенности	Хроническое воспаление, системные инфекции
Наследственные факторы (в т.ч. семейный анамнез по ХБП)	Инфекции и конкременты мочевых путей
Перенесенное острое повреждение почек	Обструкция нижних мочевых путей
	Лекарственная токсичность
	Высокое потребление белка
	Дислиппротеидемия
	Табакокурение
	Ожирение, метаболический синдром
	Беременность

замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции» [2], но все нефрологи сходятся во мнении, что в клинической практике диагноз ХПБ «следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех месяцев или больше» [2].

В большом проценте случаев поражение почек до манифестации ХБП у больных РА протекает бессимптомно или со скудным мочевым синдромом, поэтому изучение лабораторных показателей, отражающих ранние доклинические нарушения функционального состояния почек, при РА особенно важно.

Для оценки функции почек в первую очередь используется скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – параметр, отражающий относительную массу функциональной ткани почек и, следовательно, количество функционирующих нефронов, и который, как принято считать, лучше всего характеризует общее состояние почек и наиболее востребован практически всеми врачами. Показатели СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² расценивают как снижение функции почек [3], однако важно понимать, что формально не сниженная СКФ (более 60 мл/мин./1,73 м²) необязательно является нормальной.

СКФ определяется по скорости очищения крови (клиренса) от определенных веществ (экзогенные или эндогенные маркеры фильтрации), выводящихся почками, не подвергающихся секреции и реабсорбции в канальцах (чаще всего это инулин и йогексол – в качестве экзогенных маркеров, а также креатинин и цистатин С – в качестве эндогенных).

Истинную (или измеренную) СКФ (иСКФ) возможно получить при использовании идеального маркера, обладающего следующими характеристиками: 1) единственный путь элиминации маркера происходит через клубочки почек; 2) маркер должен свободно фильтроваться клубочками почек (например, не подвержен связыванию с белком); 3) исключается элиминация маркера через канальцевую секрецию; 4) маркер не реабсорбируется после фильтрации клубочками почек. Если все эти усло-

вия соблюдены, то почечный клиренс маркера будет равен СКФ [4].

Для определения истинной СКФ (иСКФ) наряду с «золотым стандартом» – инулином (СКФ_{инулин} в норме у мужчин составляет 124,0 ± 25,8 мл/мин./1,73 м², у женщин – 109,0 ± 13,5 мл/мин./1,73 м²) используют йогексол, хром-51-меченую этилендиаминтетрауксусную кислоту (⁵¹-Cr-EDTA), йоталамат (iothalamate) и другие экзогенные вещества [5, 6].

Систематический обзор с метаанализом перекрестных диагностических исследований точности методов измерения СКФ, проведенный группой шведских исследователей под руководством I. Soveri (2014), показал, что достаточно точными методами измерения СКФ являлись почечный клиренс хром-51-меченой этилендиаминтетрауксусной кислоты (⁵¹-Cr-EDTA) или йоталамата (iothalamate) и плазменный клиренс ⁵¹-Cr-EDTA или йогексола (iohexol) [7]. Группа исследователей под руководством P. Delanaye (2016) высказала убеждение, что клиренс йогексола в плазме может стать наилучшей возможностью для внедрения стандартизованного протокола измерения СКФ, который будет применим во всем мире как в клинической практике, так и в научных исследованиях в силу определенных преимуществ (относительно низкая стоимость, стабильность и низкие межлабораторные различия) [8].

Тем не менее следует отметить, что подавляющее большинство клиренсовых методов с использованием экзогенных маркеров довольно сложны (необходимо поддерживать постоянную концентрацию вещества в крови во время исследования, проводить частые исследования в строго стандартизованных условиях, по-

казатели зависят от индивидуальных колебаний клиренса и др.). Кроме того, они требуют существенных финансовых затрат, поэтому в клинической практике до настоящего времени СКФ рассчитывают, как правило, по концентрации в сыворотке крови эндогенного маркера фильтрации креатинина.

На данный момент разработаны и продолжают активно разрабатываться множество методов (большинство на основе креатинина) для оценки расчетной СКФ (pСКФ), наиболее востребованными из которых являются уравнение MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study – модификация диеты при заболеваниях почек) (A. S. Levey и соавт., 1999) и уравнение СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009). Расчет СКФ по данным формулам облегчает использование специальных калькуляторов (medsoftpro.ru/kalkulyatory/skf.html; nefrosovet.ru/ru/main/948/scf-calc.html и др.), наиболее функциональным из которых, по нашему мнению, является калькулятор для расчета СКФ на сайте Национального почечного фонда США (National Kidney Foundation) (www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator). СКФ в представленных формулах индексируются по площади поверхности тела (ППТ), поскольку отмечено физиологическое соответствие между СКФ и размерами почек, которые, в свою очередь, коррелируют с ППТ. С большой долей вероятности можно утверждать, что используемый в формулах показатель 1,73 м² различается с нормальными показателями ППТ в современных популяциях, так как был установлен ранее по средним ППТ 25-летних мужчин и женщин в США еще в 1927 году, но с целью стандартизации данное значение сохраняется и в настоящее время.

Таблица 2
Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ [2]

Стадия ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин./1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	Выше 90
C2	Незначительно сниженная	60–89
C3a	Умеренно сниженная	45–59
C3b	Существенно сниженная	30–44
C4	Резко сниженная	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	Ниже 15

Кроме того, целесообразность индексации СКФ по ППТ может зависеть и от клинической картины, и от конкретной жизненной ситуации (страдающие ожирением пациенты, дети, инвалиды с ампутированными конечностями и др.), в таком случае калькулятор National Kidney Foundation позволяет получить рСКФ по формуле СКД-EPI, не скорригированную на ППТ (в дополнительных графах вводятся значения массы тела и роста пациента).

При использовании уравнений на основе креатинина применяется много поправочных коэффициентов, так как концентрация креатинина зависит от различных факторов (возраст, пол, этническая принадлежность, пищевая рацион, мышечная масса). На несоответствии рСКФ на основе креатинина (рСКФ_{кр}) почечному клиренсу «золотого стандарта» инулину сказывается ряд причин, обуславливающих «неидеальное» поведение креатинина: наличие доказанной канальцевой секреции, большие погрешности при низкой СКФ, непостоянство метаболизма, особенности стандартизации методов измерения уровня креатинина в сыворотке крови.

Что касается последнего пункта, то благодаря совместным усилиям клинических лабораторий в подавляющем большинстве случаев в настоящее время используются доступные методики клинического измерения уровня креатинина «с калибровкой контроля пригодности по отношению к международным стандартным образцам и минимальной погрешностью по сравнению с референсным методом – масс-спектрометрией с изотопным разведением» согласно рекомендациям KDIGO [3].

Однако следует отметить, что стандартизация и калибровка процедуры измерения не решают всех проблем аналитических отклонений в измерениях уровня сывороточного креатинина

из-за физиологических или диетических факторов [9], а также при наличии известных лабораторных помех [10].

В отдельных группах населения, где уравнения рСКФ_{кр} не обладают достаточной надежностью, поскольку креатинин сыворотки в значительной степени зависит от мышечной массы, KDIGO рекомендует использовать дополнительные тесты для оценки СКФ [11], такие как цистатин С.

Цистатин С, белок с небольшой молекулярной массой (~ 13 kDa), вырабатывается эндогенно со стабильной скоростью, свободно фильтруется в клубочках без реабсорбции и секреции в почечных канальцах и полностью катаболизируется в проксимальном отделе нефрона. Цистатин С умеренно экспрессируется в различных биологических жидкостях человека, причем уровни экспрессии не зависят от возраста, пола или мышечной массы, что является основным преимуществом цистатина С по сравнению с креатинином [12, 13].

Однако уровень данного показателя в сыворотке крови подвержен влиянию других, не связанных с СКФ факторов, таких как мужской пол и курение [14], ожирение, функция щитовидной железы и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

В настоящее время также существуют уравнения для оценки СКФ с использованием либо одного цистатина С (рСКФ_{цис}), либо цистатина С в сочетании с креатинином (рСКФ_{кр-цис}). Было предложено рефлексирование на СКФ, оцененную по цистатину С, для подтверждения пограничной или низкой СКФ по оценке креатинина [17], что помогает доказать нарушение функции почек и, следовательно, уточнить стадию ХБП согласно действующей классификации (табл. 2).

Использование комбинированной СКФ на основе креатинина и цистатина С (рСКФ_{кр-цис}) позволяет провести

наиболее точную оценку СКФ у обследуемого пациента, по сути усредняя детерминанты каждого из представленных биомаркеров [18].

Тем не менее в соответствии с клиническими рекомендациями [3] рутинный амбулаторный мониторинг цистатина С не оправдан, поскольку измерение креатинина в сыворотке намного дешевле и в большинстве случаев рекомендуется в условиях реальной клинической практики. Кроме того, из-за отсутствия до настоящего времени стандартизации методов измерения цистатина С к международному справочному материалу следует проявлять осторожность при клинической интерпретации результатов, полученных с использованием различных тест-систем для определения цистатина С [19, 20, 21].

Таким образом, использование цистатина С в значительной степени превратилось в подтверждающий тест или рекомендуется в тех случаях, когда достоверно известно или обоснованно предполагается, что показатели рСКФ_{кр} не соответствуют тяжести поражения почек.

Одна из клинических ситуаций, где цистатин С может иметь существенное преимущество перед креатинином, относится к пациентам, находящимся на длительном стационарном лечении, поскольку при постельном режиме мышечная масса может быстро теряться. Причем изменения уровня цистатина С происходят значительно быстрее, чем креатинина, из-за более короткого периода полураспада цистатина С в крови [22].

По результатам систематического обзора с включением 27 исследований из базы данных PubMed (с января 1999 по январь 2014 года) W. L. Eppenga и соавт. (2015) также сделали вывод о недопустимости использования формулы MDRD на основании концентрации креатинина у лиц, находящихся

Факторы, ассоциированные с повышением и завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса, мышечная атрофия, иммобилизация, гемипарез и тетрапарез, ампутация конечностей
Диета: высокое потребление мяса, супплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание
Лекарства: – повышающие продукцию креатинина: фенофибрат, активаторы рецепторов витамина D, кортикостероиды; – подавляющие тубулярную секрецию креатинина: циметидин, кобациллат, дропедарон, пиреметамин, салицилаты, триметоприм; – способные вступать в реакцию Яффе: ацетогексамид, диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины, фенацетамид, метилдофа (при парентеральном введении)	Лекарства, снижающие концентрацию креатинина за счет неустановленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек: <i>lespedeza capitata</i> , <i>lespedeza bicolor</i> , ацетилицистеин
Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе (некреатиновые хромогены): кетоны, кетокислоты, мочевая кислота, некоторые протеины, билирубин, глюкоза	Заболевания и патологические состояния: воспаление, критические состояния, выраженная белково-энергетическая недостаточность, тяжелые соматические болезни
Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, диабет	Усиление экстраренальной элиминации креатинина

на стационарном лечении (при СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м²), а также с целью коррективной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом и циррозом печени, пожилых людей с почечной недостаточностью (от умеренной до тяжелой степени) [23].

Известно, что все уравнения рСКФ, основанные на креатинине и (или) цистатине С, имеют ограничения, особенно при высоких уровнях СКФ [24]. Кроме того, было показано, что данные о распространенности ХБП в значительной степени зависят не только от применяемого уравнения для рСКФ (MDRD или СКД-EPI), но и от используемого биомаркера (креатинин или цистатин), а также от частых погрешностей при калибровке контрольных образцов использованных биомаркеров [25, 26, 27]. Перечисленные факторы ответственны за получение данных о меньшей распространенности ХБП как в общей популяции, так и среди больных РА, по сравнению с данными, полученными при определении скорости клубочковой фильтрации по клиренсу экзогенных веществ (иСКФ).

В рекомендациях Ассоциации нефрологов России (2019) указывается, что в клинических случаях, когда точность расчета СКФ по формуле СКД-EPI на основании концентрации креатинина в сыворотке крови может быть подвергнута сомнению (табл. 3), следует «использовать расчет СКФ с использованием концентрации цистатина С по формуле СКД-EPI „ци-

статин С“ (2012); при этом измерение концентрации цистатина С в клинической лаборатории должно быть проведено методами анализа с калибровкой по отношению к международным стандартным образцам» [2].

Как правило, маркеры эндогенной фильтрации (в первую очередь креатинин), используемые для расчета СКФ, обеспечивают приемлемую оценку СКФ в реальной клинической практике. Тем не менее клиницисты должны быть осведомлены и о факторах, способных повлиять на результирующие значения рСКФ, чтобы иметь возможность выбора оптимального эндогенного маркера фильтрации в каждом конкретном случае [4]. Поиск других, альтернативных креатинину и цистатину С, эндогенных метаболитов, способных более точно коррелировать с истинной СКФ, продолжается [28, 29, 30, 31].

Как было отмечено ранее, патология почек наблюдается у 8–15 % больных РА и может нарастать как в результате проводимого лечения, так и наличия амилоидоза или васкулита. При обследовании большой когорты пациентов с РА (7135 пациентов прошли тест с оценкой СКФ) заболевания почек выявлялись гораздо чаще, чем в общей популяции, при этом более половины обследованных больных имели рСКФ в пределах 60–89 мл/мин./1,73 м² (распределение по стадиям ХБП: С1–25,4 %; С2–55,9 %; С3–17,5 %; С4–0,8 % и С5–0,2 %) [32].

В ретроспективном исследовании (65 пациентов с серопозитивным РА)

М. А. Кабалык и соавт. (2015) было продемонстрировано, что функция почек подвержена более стремительному снижению у больных РА с исходно нормальной СКФ (по формуле Кокрофта-Голта) и сопровождается закономерным повышением стадии ХБП (двухгодичная динамика) [33].

Снижение СКФ у больных РА, наряду с пожилым возрастом, высоким уровнем систолического артериального давления, СОЭ, липопротеинов низкой плотности, относится к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современные методы диагностики ренальной дисфункции акцентируют внимание на использовании цистатина С в качестве не только наиболее точного маркера СКФ, но и предиктора ССЗ. В работе S. Hannawi и соавт. (2020) отмечена отрицательная связь СКФ с толщиной интима-медиа сонной артерии, а также с трансферрином, низкий уровень которого, по мнению авторов, также является потенциальным кандидатом на фактор риска ССЗ у пациентов с РА [34].

По данным L. J. Hickson (2014), снижение СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м² у больных РА хотя и не сопровождалось повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (0,99; 95 % ДИ: 0,63–1,57; p = 0,9), однако большее снижение СКФ (СКФ ниже 45 мл/мин./1,73 м²) было тесно связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (1,93; ДИ: 1,04–3,58; p = 0,04) [35].

Развитие почечной дисфункции у больных РА обусловлено не только наличием и выраженностью аутоиммунных нарушений и хроническим системным воспалением, но и множественностью коморбидных состояний, а также, что не менее важно, особенностями фармакотерапии – необходимостью длительного приема потенциально нефротоксичных лекарственных средств (цитостатики, биологические агенты, нестероидные противовоспалительные препараты и др.) [36].

Y. Nozawa и соавт. (2018) рекомендуют измерять сывороточный цистатин С у пациентов с РА, у которых подозревается снижение мышечной массы. В данной работе показано, что расчетный коэффициент $rСКФ_{шк}$ был более точным, чем $rСКФ_{кр}$ для пациентов, принимавших суточную дозу глюкокортикоидных препаратов менее 10 мг в пересчете на преднизолон [37]. В более высоких дозах кортикостероиды, по данным X. R. Zhu и соавт. (2019), могут стимулировать выработку цистатина С в различных тканях организма, что приводит к повышению уровня цистатина С в плазме [38].

Обобщая представленные в обзоре данные, следует признать, что для первоначальной оценки СКФ у больных РА целесообразно придерживаться общих рекомендаций A. S. Levey и соавт. (2015). Согласно этим рекомендациям, на первом этапе показано измерение уровня креатинина в сыворотке крови и вычисление $rСКФ_{кр}$ с использованием уравнения СКД-ЕРІ 2009 года. В тех случаях, когда для принятия клинических решений результатов данного теста будет недостаточно, на втором этапе следует использовать измерение цистатина С для оценки $rСКФ_{кр-цист.}$ [39]. Несмотря на приведенные соображения и предостережения, в обычной клинической практике креатинин сыворотки крови и сегодня, и в обозримом будущем останется, по-видимому, основным маркером при определении $rСКФ$. Следовательно, основной проблемой для врача-ревматолога будет являться выявление потенциальных факторов, способных оказывать влияние на уровень креати-

нина в сыворотке крови и выбор оптимальных маркеров для точной оценки СКФ у пациентов, входящих в группу риска по ХБП.

Список литературы

- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению, диагностики, профилактики и подходы к лечению. // *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) в редакции 2019 года. URL: <http://nogr.ru/?p=4092> [дата обращения: 23.03.2020].
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. // *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: S1–S266.
- Seegmiller J. C., Eckfeldt J. H., Lieske J. C. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (1): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.006>.
- Chardon L., Dubourg L., Barin-Le Guellec C., Guinard F., Hanneaouche T., Halimi J. M., Mariat C. Measurement of glomerular filtration rate using a reference method. // *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019 Aug 1; 77 (4): 371–374. DOI: <https://doi.org/10.1684/abc.2019.1455>.
- Chaves A. A., Buchpiguel C. A., Praxedes J. N., Bortolotto L. A., Sapienza M. T. Glomerular filtration rate measured by (51) Cr-EDTA clearance: Evaluation of captopril-induced changes in hypertensive patients with and without renal artery stenosis. // *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65 (6): 607–612. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000600008>.
- Soveri L., Berg U. B., Björk J., Elinder C. G., Grubb A., Mejare I., Sterner G., Bäck S. E.; SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review // *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep; 64 (3): 411–24. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.04.010>.
- Delanaye P., Melsom T., Ebert N. et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? // *Clin Kidney J*. 2016; 9 (5): 700–704. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw071>.
- Greenberg N., Roberts W. L., Bachmann L. M. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles // *Clin Chem*. 2012; 58: 391–401.
- McGill M. R., Vijayan A., Trulock E. P., Witt C. A., Kohler G. D., Scott M. G. Falsely elevated plasma creatinine due to an Immunoglobulin M Paraprotein. // *Am J Kidney Dis*. 2016; 68: 789–79226.
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1–150.
- Varf P., Grams M. E. Measuring and assessing kidney function. *Semin Nephrol*. // 2016; 36: 262–272.
- Bostan Gayret Ö., Tasdemir M., Erol M., et al. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children? // *Ren Fail*. 2018; 40: 416–422.
- Liu X., Foster M. C., Tighiouart H., et al. Non-GFR Determinants of Low-Molecular-Weight Serum Protein Filtration Markers in CKD // *Am J Kidney Dis*. 2016; 68 (6): 892–900. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.07.021>.
- Schei J., Stefansson V. T. N., Mathisen U. D., et al. Residual associations of inflammatory markers with eGFR after accounting for measured GFR in a community-based cohort without CKD. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11: 2802–2886.
- Stevens L. A., Schmid C. H., Greene T. et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. // *Kidney Int*. 2009; 75: 652–660.
- Inker L. A., Schmid C. H., Tighiouart H. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. // *N Engl J Med*. 2012; 367: 20–2921.
- Levey A. S., Eckfeldt J. H. Using glomerular filtration rate estimating equations: clinical and laboratory considerations. // *Clin Chem*. 2015; 61: 1226–1229.
- Inker L. A., Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20: 631–639.
- Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindstrom V., Schmidt C., Althaus H., Zegers I. First certified reference

material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. // *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48: 1619–1621.

- Bargnoux A. S., Pieroni L., Cristol J. P., et al. Multicenter evaluation of cystatin C measurement after assay standardization. // *Clin Chem*. 2017; 63: 833–841.
- Frazee E., Rule A. D., Lieske J. C. Cystatin C-Guided Vancomycin dosing in critically ill patients: a quality improvement project. // *Am J Kidney Dis*. 2017; 69: 658–666.
- Eppenga W. L., Kramers C., Derijks H. J., Wensing M., Wetzels J. F., De Smet P. A. Individualizing pharmacotherapy in patients with renal impairment: the validity of the modification of diet in renal disease formula in specific patient populations with a glomerular filtration rate below 60 ml/min. A systematic review. // *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0116403. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116403>.
- Delanaye P., Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. // *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9: 513–522.
- Brück K., Jager K. J., Dounousi E. et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. // *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: iv6–iv16.
- Delanaye P., Cavalier E., Moranne O. et al. Creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. // *BMC Nephrol*. 2013; 14: 57.
- Pottel H., Hoste L., Dubourg L. et al. A new estimating glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. // *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 798–806.
- Nordin G. Cystatin C-Incremental Improvement in measurement and understanding of results. // *Clin Chem*. 2017; 63: 802–803.
- Filler G., Kusserow C., Lopes L., Kobrzynski M. Beta-trace protein as a marker of GFR-history, indications, and future research. // *Clin Biochem*. 2014; 47: 1188–1194.
- Wong J., Sriharan S., Berdeprado J. et al. Predicting residual kidney function in hemodialysis patients using serum β -trace protein and β 2-microglobulin. // *Kidney Int*. 2016; 89: 1090–1098.
- Sekula P., Goek O. N., Quayle L. et al. A Metabolome-Wide association study of kidney function and disease in the general population. // *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27: 1175–1188.
- Saisho K., Yoshikawa N., Sugata K., Hamada H., Tohma S. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan // *Mod Rheumatol*. 2016; 26 (3): 331–5. DOI: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1088620>.
- Кабалык М. А., Бондарева Ж. В., Дубровина М. С. Математические модели исследования факторов риска прогрессирования дисфункции почек у больных ревматоидным артритом // *Молодой ученый*. – 2015. – № 20. – С. 127–132. – URL <https://moluch.ru/archive/100/22222> [дата обращения: 27.02.2020].
- Hannawi S., Hannawi H., Alkaily F., Al Salmi I. Variables associated with subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients of Gulf Co-operative Council countries. // *Saudi Med J*. 2020 Feb; 41 (2): 128–137. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2020.2.24900>.
- Hickson L. J., Crowson C. S., Gabriel S. E., McCarthy J. T., Matteson E. L. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. // *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (2): 206–213. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.010>.
- Wagan A. A., Nasir S., Rahim A., Khan D. Impaired renal functions in Pakistani cohort of rheumatoid arthritis. // *Pak J Med Sci*. 2019; 35 (4): 905–910. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.564>.
- Nozawa Y., Sato H., Wakamatsu A., Kobayashi D., Nakatsue T., Wada Y., Kurada T., Kazama J. J., Suzuki Y., Nakano M., Narita I. Utility of estimated glomerular filtration rate using cystatin C and its interpretation in patients with rheumatoid arthritis under glucocorticoid therapy // *Clin Chim Acta*. 2018 Dec; 487: 299–305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.022>.
- Zhu X. R., Ge N., Wang Y., Zhai J. L., Liu C. Corticosteroids significantly increase cystatin C levels in the plasma by promoting cystatin C production in rats. // *Ren Fail*. 2019; 41 (1): 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1080/08850622.2019.1638798>.
- Levey A. S., Becker C., Inker L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. // *JAMA*. 2015; 313 (8): 837–846. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0602>.

Для цитирования: Александров В. А., Шилова Л. Н., Александров А. В. Особенности определения скорости клубочковой фильтрации при оценке функции почек у больных ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2020; (15): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-44-48>

For citation: Aleksandrov V. A., Shilova L. N., Aleksandrov A. V. Features of glomerular filtration rate evaluation for kidney function assessment in patients with rheumatoid arthritis. Medical alphabet. 2020; (15): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-44-48>



Ультразвуковые характеристики остеофитов при псориатическом артрите



И. Ф. Файрушина



Д. И. Абдулганиева



Э. И. Мухаметшина

И. Ф. Файрушина, аспирант кафедры госпитальной терапии^{1,2}
Э. Р. Кириллова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии^{1,2}
Д. И. Абдулганиева, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии^{1,2}
Е. В. Сухорукова, врач-ревматолог²
Э. И. Мухаметшина, зам. гл. врача по медобслуживанию сотрудников³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Татарстана, г. Казань

³Медико-санитарная часть ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Ultrasound characteristics of osteophytes in psoriatic arthritis

I. F. Fairushina, E. R. Kirillova, D. I. Abduganieva, E. V. Sukhorukova, E. I. Mukhametshina

Kazan State Medical University, Republican Clinical Hospital, Kazan (Volga Region) Federal University; Kazan, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить связь УЗ-характеристик псориатического артрита (ПсА) с остеофитами при ультразвуковом исследовании (УЗИ). **Материал и методы.** Были собраны демографические, антропометрические (индекс массы тела [ИМТ]), клинические данные. Всем пациентам выполнено УЗИ плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, а также энтезисов сухожилий и связок в проекции данных суставов (общее количество – 54). Исследование проводили на аппарате Samsung Accuvix A30 линейным датчиком 5–13 МГц в В-режиме; васкуляризацию оценивали в режиме энергетического доплера. При проведении УЗИ суставов околоуставных тканей учитывали следующие показатели: число синовитов (ЧС), число васкуляризованных синовитов (ЧВС), число суставов с остеофитами; в энтезисах – число серошальных энтезитов (ЧСШЭ), число васкуляризованных энтезисов (число ШЭ с наличием васкуляризации [ЧВЭ]), число энтезисов со структурными изменениями (ЧСЭ). **Результаты.** В исследовании включено 62 больных с установленным диагнозом ПсА, среди которых было 32 (51,6%) женщины. Средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 10,4$ года, длительность ПсА в среднем – 7 лет. Остеофиты при УЗИ обнаружены у 51 (82,3%) пациента. Группы пациентов без остеофитов, с локальными и генерализованными остеофитами были сопоставимы по полу и длительности заболевания. Общее число суставов с остеофитами составило 314 из 868 исследованных суставов (36,2%). Число суставов с остеофитами коррелировало с показателями: ЧСШЭ ($r = 0,398$; $p < 0,01$), ЧВЭ ($r = 0,302$; $p < 0,05$), ЧС ($r = 0,425$; $p < 0,01$), ЧВС ($r = 0,322$; $p < 0,05$). У пациентов с генерализованными остеофитами показатели ЧСШЭ ($p < 0,05$), ЧВС ($p < 0,05$), ЧС ($p < 0,01$), частота коморбидной патологии ($p < 0,05$) и ИМТ ($p < 0,05$) оказались достоверно выше, чем в группе пациентов без остеофитов. **Заключение.** У пациентов с ПсА имеет место высокая частота обнаружения остеофитов. Синовиты и энтезиты, по данным УЗИ в режимах серой шкалы и доплерографии, чаще встречались у пациентов с генерализованными остеофитами, что говорит о значении воспаления в энтезисе и синовиальной оболочке суставов в формировании остеофитов при ПсА. ИМТ и частота коморбидной патологии у пациентов с генерализованными остеофитами оказались выше, чем в группе больных без остеофитов.

Ключевые слова: остеофит, псориатический артрит, ультразвуковое исследование, коморбидная патология.

Summary

Objective. To assess the relationship between ultrasound and clinical characteristics of psoriatic arthritis (PsA) and osteophytes detected by ultrasound (US). **Methods.** Data collection: demographical, clinical, antropometric (body mass index, BMI). US examination included 868 joints and 3348 entheses (bilateral shoulders, acromioclavicular joints, elbows, wrists, hips, knees, ankles; entheses at the projection of these joints (total number is 54). In the joints – synovitis count, Power Doppler (PD) + synovitis count (SC), the number of joints with osteophytes; in entheses – Grey Scale (GS) enthesitis count (EC), PD + EC, count of entheses with structural components (erosion, enthesophytes, calcification). **Results.** In all, 62 PsA patients were examined: 32 (51.6%) were women, mean age was 43.0 ± 10.4 years, the duration of PsA was 7 (3; 10) years. The number of joints with osteophytes was 314 of 868 (36.2%). US osteophytes were detected in 51 (82.3%) patients. The number of joints with osteophytes correlated with GS EC ($r = 0.398$; $p < 0.01$), PD + EC ($r = 0.302$; $p < 0.05$), SC ($r = 0.425$; $p < 0.01$), and PD + SC ($r = 0.322$; $p < 0.05$). Patients without osteophytes, with local and generalized osteophytes were comparable by sex and duration of the disease. In patients with generalized osteophytes, GS EC ($p < 0.05$), PD + SC ($p < 0.05$), SC ($p < 0.01$), comorbid pathology ($p < 0.05$), BMI ($p < 0.05$) were significantly higher. **Conclusion.** The frequency of osteophytes in patients with PsA was high. The number of synovitis and enthesitis, both GC and PD+, was more common in patients with generalized osteophytes, which probably suggests an important role of enthesal and synovial inflammation in PsA in the development of osteophytes. BMI and the frequency of comorbidities in patients with generalized osteophytes were higher.

Key words: osteophyte, psoriatic arthritis, ultrasound, comorbidity.

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом и характеризующееся развитием коморбидной патологии [1].

Воспалительные заболевания суставов часто вызывают пролиферативные реакции периапартулярной и периостальной ткани, что приводит к образованию остеофитов. При воспалительных артритах, в частности ПсА и других спонди-

лоартритах, остеофиты возникают на границе костного хряща или в местах прикрепления сухожилия к кости – энтезисе (энтезофит) соответственно, в периферических суставах и телах позвонков. В этом процессе, по-видимому, в первую

очередь участвуют периостальные клетки и клетки, расположенные в энтезисе.

Наличие остеофитов у пациентов с ПсА потенциально может оказать существенное влияние на качество жизни, и это влияние возрастает с увеличением возраста пациента, поскольку остеопролиферативные процессы более характерны для лиц старшего возраста.

Ультразвуковое (УЗ) исследование (УЗИ) суставов и энтезисов является простым, неинвазивным и доступным методом выявления структурных изменений, синовита и остеофитов [2]. По данным литературы, УЗИ оказалось более чувствительным методом исследования, чем рентгенография в обнаружении остеофитов при остеоартрите (ОА) кистей [3, 4, 5].

Нами была предпринята попытка изучить связь УЗ и клинических характеристик ПсА с остеофитами, обнаруженными при УЗИ.

Материал и методы

В исследование включено 62 пациента с установленным диагнозом ПсА (критерии CASPAR, 2009). Сбор данных включал следующие показатели: демографические (пол, возраст); антропометрические (рост, вес, индекс массы тела [ИМТ]); анализ коморбидной патологии (число коморбидных заболеваний); клинические (число болезненных суставов [ЧБС], число припухших суставов [ЧПС], индекс активности ПсА [Disease Activity Score in Psoriatic Arthritis, DAPSA] и псориаза [Psoriasis Area and Severity Index, PASI], степень тяжести псориазической ониходистрофии [Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI], дактилит, энтезит [число болезненных энтезисов], индексы LEI [Leed Enthesitis Index], MASES [Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesi sScore], SPARCC [Spondylo Arthritis Research Consortium of Canada]); лабораторные (скорость оседания эритроцитов [СОЭ], высокочувствительный С-реактивный белок [вч-СРБ]).

УЗИ включало двустороннюю оценку плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов; а также энтезисы

сухожилий и связок в проекции данных суставов (общее количество – 54). Исследование проводилось на аппарате Samsung Accuvix A30 линейным датчиком 5–13 МГц в В-режиме, васкуляризация оценивалась в режиме энергетического доплера.

Ультрасонографические изменения оценивали как в суставах, так и в периартикулярных структурах. В суставах, наряду с состоянием суставного хряща, учитывали наличие поражения синовиальной оболочки, количество синовиальной жидкости, наличие остеофитов. Структурную патологию энтезисов учитывали в соответствии с УЗ-определением энтезита, разработанного OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) [6] с использованием серой шкалы и энергетического доплера для оценки васкуляризации.

Таким образом, при УЗИ оценивали следующие показатели: в суставах – число синовитов (ЧС), число васкуляризованных синовитов (ЧВС), наличие остеофитов, число суставов с остеофитами; в энтезисах – число серошальных энтезисов (ЧСШЭ) (снижение эхогенности и утолщение энтезиса в серой шкале), число васкуляризованных энтезисов (число ШЭ с наличием васкуляризации [ЧВЭ]), число энтезисов со структурными изменениями (ЧСЭ) (эрозии, энтезофиты, кальцификации). С учетом выявленных изменений проводился расчет УЗ-индексов GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score), MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index), SEI (Sonographic Enthesitis Index).

При УЗИ обнаруженное количество остеофитов классифицировалось по аналогии с ОА: остеофиты, обнаруженные в одном или двух суставах, – локальные остеофиты (по аналогии с локальным ОА); остеофиты, обнаруженные в трех и более суставах или группах суставов, – генерализованные остеофиты (по аналогии с генерализованным ОА). В зависимости от числа выявленных остеофитов больные были разделены на три группы: 1 – нет остеофитов, 2 – локальные остеофиты, 3 – генерализованные остеофиты.

Статистическая обработка данных проводилась программой IBM SPSS Statistics 23, сравнение различий в нескольких группах – в соответствии с расчетом Н-критерия Краскела-Уоллиса, в двух группах – U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В проспективное исследование было включено 62 пациента с верифицированным диагнозом ПсА, среди которых было 32 (51,6%) женщины и 30 (48,4%) мужчин. Средний возраст больных составил $43,0 \pm 10,4$ года, длительность ПсА – 7 (3; 10) лет, длительность псориаза – 10 (7,8; 21,3) лет; DAPSA – 18,1 (10,2; 26,7), PASI – 6,3 (1,5; 14,4), NAPSI – 42 (12; 72,5), вч-СРБ – 9,8 (2,7; 22,8) г/л, ИМТ – 25,7 (23,6; 30,2) кг/м²; кожный псориаз наблюдался у 61 (98,4%) больного.

В целом нами было проведено УЗИ 868 суставов, 3348 энтезисов, из которых ЧС составило 143 из 868 (16,5%), ЧВС – 54 из 868 (6,2%), ЧСШЭ – 332 из 3348 (9,9%), ЧВЭ – 86 из 3348 (2,6%), ЧСЭ – 472 из 3348 (14,1%), число суставов с остеофитами составило 314 из 868 (36,2%). Остеофиты при УЗИ обнаружены у 51 (82,3%) пациента.

Результаты корреляционного анализа числа суставов с остеофитами с клиническими и УЗ-данными представлены в табл. 1. Положительная слабая корреляционная связь обнаружена между числом суставов с остеофитами и ЧСШЭ ($p < 0,01$), ЧВЭ ($p < 0,05$), ЧС ($p < 0,01$), ЧВС ($p < 0,05$). Чем больше суставов с остеофитами выявлено у больного, тем выше число энтезисов и синовитов, обнаруженных как в серой шкале, так и с использованием энергетического доплера.

Нами проведено сравнение в группах по числу суставов с остеофитами. Клиническая характеристика больных, в зависимости от числа остеофитов в трех группах, представлена в табл. 2. Они были сопоставимы по полу и длительности Пс А.

Для сравнения частоты УЗ-данных в группах нами был применен расчет

критерия Краскела-Уоллиса, показавший, что в группе с генерализованными остеофитами частота ЧСШЭ ($p < 0,05$), ЧВС ($p < 0,05$), ЧС ($p < 0,01$) была выше (см. рис.). Достоверных различий в группах по активности ПсА и псориаза, клинических особенностей (ЧБС, ЧПС) не обнаружено. Частота обнаружения коморбидной патологии оказалась выше в группе ПсАс генерализованными остеофитами ($p < 0,05$).

При оценке попарных различий нами не было обнаружено достоверной разницы между группами с малым количеством остеофитов ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с генерализованными остеофитами, по сравнению с группой без остеофитов, показатели частоты коморбидной патологии ($p < 0,01$), ЧСШЭ ($p < 0,05$), ЧС ($p < 0,05$), ЧВС ($p < 0,05$) и ИМТ ($p < 0,05$) оказались достоверно выше. При сопоставлении групп с наличием остеофитов (генерализованных и локальных) было установлено, что ЧСШЭ ($p < 0,05$) и ЧС ($p < 0,05$) в группе ПсА с генерализованными остеофитами также превышали аналогичные показатели у пациентов с локальными остеофитами.

Обсуждение

В проведенном исследовании, по данным УЗИ, продемонстрирована высокая частота обнаружения остеофитов, которые выявлялись в 36,2% обследованных суставов и визуализировались у 51 (82,3%) пациента с ПсА.

При этом количество суставов с обнаруженными остеофитами у пациентов с ПсА варьировало в широких пределах, в связи с чем был проведен анализ частоты и тяжести поражения синови и энтезисов в зависимости выраженности суставной остеопролиферации. По результатам работы нами выявлена прямая связь количества синоцитов и энтезитов, обнаруженных с использованием серой шкалы и энергетического доплера, с числом суставов, в которых были определены остеофиты. Высокая частота серошальных и васкуляризированных энтезитов и синоцитов наблюдалась у пациентов с большим числом суставов с остеофитами. Вероятно, это

Таблица 1
Корреляционный анализ клинических и ультразвуковых данных и числа суставов с остеофитами

	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	P
Число болезненных суставов	0,155	0,233
Число припухших суставов	0,158	0,225
Число серошальных энтезитов	0,398	0,002**
Число энтезисов со структурными изменениями	0,220	0,092
Число васкуляризированных энтезитов	0,302	0,019*
Число синоцитов	0,425	0,001**
Число васкуляризированных синоцитов	0,322	0,012*
Число болезненных энтезитов	0,197	0,132

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Таблица 2
Клиническая характеристика больных с ПсА в зависимости от числа суставов с остеофитами

	Без остеофитов (n = 11)	Локальные остеофиты (n = 4)	Генерализованные остеофиты (n = 47)	P
Возраст (лет), M ± σ	31 (26,5; 32,7) 30,2 (5,7)	34 (27,0; 42,5) 33,8 (6,9)	45 (40,0; 52,0) 46,2 (8,6)	< 0,010
Возраст начала заболевания (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	26,5 (21,3; 29,8)	24,5 (18,8; 37,8)	37 (30,0; 47,3)	0,001
Длительность ПсА (лет), [25-й; 75-й перцентили]	6,5 (0,85; 9,3)	7 (2,1; 10,8)	7 (3,0; 11,0)	> 0,050
ИМТ (кг/м ²), Me [25-й; 75-й перцентили]	24 (21,4; 26,2)	25,8 (18,6; 28,3)	26,1 (23,8; 31,4)	> 0,050
Длительность псориаза (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	9 (5,5; 11,3)	11 (7,0; 15,8)	11 (8,0; 26,0)	> 0,050
Женщины (%)	2 (18,2)	2 (50,0)	28 (59,5)	> 0,050

Примечание: значение P представляет значительную разницу между тремя группами при использовании χ^2 -квadrата для оценки частотных данных и one-way ANOVA – для оценки непрерывных данных.

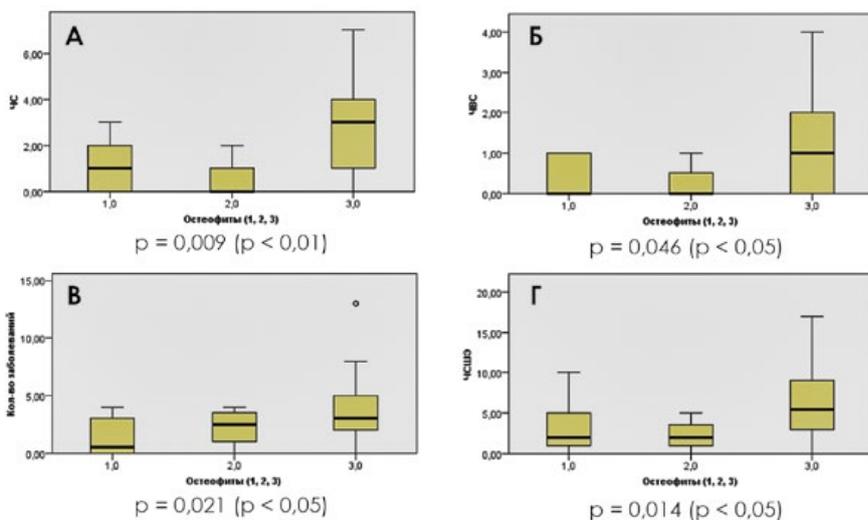


Рисунок. Различия в группах пациентов с ПсА в зависимости от числа суставов с остеофитами.

связано с продукцией воспаленным энтезисом и синовиальной оболочкой цитокинов, нарушающих гомеостаз кости, что приводит к образованию остеофитов [7].

Следует принять во внимание, что у некоторых пациентов ПсА развивается на фоне уже существующего ОА, а у части больных образование

остеофитов является следствием ПсА. По результатам нашего исследования, у лиц старшего возраста чаще обнаруживались генерализованные остеофиты, однако по продолжительности ПсА сравниваемые группы были сопоставимы, что позволяет предположить развитие ПсА на фоне уже имеющегося ОА у больных в группе

с генерализованными остеофитами. Вероятно, развитие воспалительного процесса в суставах и энтезисах могло усугубить течение ранее имевшегося ОА.

У пациентов с большим числом суставов с остеофитами ИМТ был выше, что не исключает роли биомеханического стресса как триггера, играющего важную роль в развитии пролиферативных реакций периартикулярной периостальной ткани [8].

Как известно, пациентов с ПсА характеризует высокий уровень коморбидности [9]. В нашем исследовании частота коморбидной патологии была выше у пациентов с генерализованными остеофитами, что, вероятно, может быть обусловлено более старшим возрастом пациентов в этой группе. Наличие коморбидной патологии может стать ограничением назначения адекватной терапии ПсА с целью снижения активности заболевания из-за риска ухудшения со стороны сопутствующих заболеваний. Ответ на этот вопрос требует дальнейших исследований.

Заключение

Одновременное присутствие костных эрозий и костных «шпор» (остеофитов, энтезофитов) при ПсА говорит о развитии не только усиленной костной резорбции, но и повышенного костеобразования. Развитие остеофитов тесно связано с воспалительным процессом в энтезисе и синовиальной оболочке сустава, выявляемого по УЗИ, однако связь с активностью ПсА не была выявлена. Подавление местного воспалительного процесса позволит снизить образование и прогрессирование роста остеофитов. Поэтому очень важно понять молекулярные механизмы, которые стимулируют формирование костных «шпор», чтобы разработать эффективную стратегию по их предотвращению. Не менее важным аспектом является влияние коморбидной патологии на процессы остеопротекции с последующим формированием остеофитов, поскольку коморбидность должна учитываться при определении тактики ведения больного с ПсА.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Коротаяева ТВ, Корсакова ЮА, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 22–35.
2. Hayashi D, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. Osteoarthritis Cartil. 2011; 19: 354–360.
3. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnen M, et al. Osteophytes and joint space narrowing are independently associated with pain in finger joints in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70:1835–701837.
4. Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, et al. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1116–20.
5. Wittoek R, Carron P, Verbruggen G. Structural and inflammatory sonographic findings in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 2173–2176.
6. Balint PV, Terslev L, Aegerter P et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (12): 1730–1735.
7. Schett G. Bone Formation in Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. 2014. The Journal of Rheumatology. 41 (6): 1218–1219.
8. Kehl A. S., Corr M. & Weisman M. H. Review: Entesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. Arthritis & Rheumatology. 2016; 68 (2): 312–322.
9. Haddad A. & Zisman D. Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis. Rambam Maimonides Medical Journal. 2017; 8 (1): e0004.

Для цитирования: Файрушина И. Ф., Кириллова Э. Р., Абдулганиева Д. И., Сухорукова Е. В., Мухаметшина Э. И. Ультразвуковые характеристики остеофитов при псориатическом артрите. Медицинский алфавит. 2020; (15): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-49-52>

For citation: Fairushina I. F., Kirillova E. R., Abduganieva D. I., Sukhorukova E. V., Mukhameetshina E. I. Ultrasound characteristics of osteophytes in psoriatic arthritis. Medical alphabet. 2020; (15): 49–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-49-52>



«Рош» регистрирует в России препарат для лечения спинальной мышечной атрофии

Компания «Рош» подала в Минздрав России заявку на регистрацию лекарственного препарата рисдиплам для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). В случае одобрения рисдиплам станет первым пероральным препаратом для амбулаторного применения у пациентов со СМА.

Спинальная мышечная атрофия – тяжелое наследственное заболевание, при котором вследствие мутации в гене выживаемости моторных нейронов SMN1 происходит потеря нервных клеток в спинном мозге, контролирующей движение мышц. В зависимости от типа заболевания физическая сила пациента и его способность ходить, двигаться, принимать пищу или дышать могут быть значительно снижены или полностью утрачены.

Рисдиплам – инновационный лекарственный препарат, выпускаемый в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь. Рисдиплам является модификатором сплайсинга гена SMN2, с которого синтезируется белок выживаемости двигательных моторных нейронов SMN у пациентов со СМА. Препарат увеличивает и поддерживает уровень белка SMN в организме.

В основу регистрационного досье положены данные клинического исследования FIREFISH с участием пациентов со СМА первого типа и клинического исследования SUNFISH с участием пациентов со СМА второго и третьего типов.

Екатерина Фадеева, руководитель медицинского от-

дела АО «Рош-Москва», отмечает: «Спинальная мышечная атрофия – это заболевание с высоким уровнем неудовлетворенной медицинской потребности. В случае принятия положительного решения о регистрации препарата рисдиплам в России, у специалистов появится новая эффективная опция для патогенетического лечения пациентов со СМА альтернативным способом введения».

Компания «Рош» проводит клинические исследования рисдиплама совместно с Фондом СМА (SMA Foundation) и компанией PTC Therapeutics. Препарат изучается в рамках обширной программы клинических исследований по СМА. В ней участвуют пациенты от рождения до 60 лет, в том числе ранее получавшие терапию от СМА.

На сегодняшний день во всех клинических исследованиях лечение рисдипламом получили более 400 пациентов, при этом ни в одном из них не выявлено данных по безопасности, которые привели бы к прекращению участия по причинам, связанным с проводимым лечением.





III Конгресс «ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА XXI ВЕКА» ДЕТИ. ОБЩЕСТВО. БУДУЩЕЕ

ПРЕСС-ЦЕНТР / HTTP://WWW.MENTAL-HEALTH-CONGRESS.RU



Российские ученые об охране психического здоровья детей и подростков

Вышел в свет сборник научных статей по вопросам психического здоровья детей и подростков в рамках подготовки III Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века» по теме «Дети. Общество. Будущее».

Издание, состоящее из двух томов, включает статьи медицинских и немедицинских специалистов в сфере охраны психического здоровья по различным академическим дисциплинам, включая общую медицину, психиатрию, психологию, социологию, педагогику, юриспруденцию, экономику, спорт, искусствоведение. Ученые, представляющие более 130 научных, образовательных учреждений России, а также Белоруссии, Бразилии, Великобритании, Германии, Греции, Израиля, Испании, Канады, Кыргызстана, Мексики, Португалии, Таиланда и США, делятся новейшими результатами научно-исследовательской и практической деятельности по широкому кругу проблем психического здоровья детей и подростков.

Тема психического здоровья подрастающего поколения, всегда имеющая высокую актуальность в современном мире, приобрела еще большую выраженность в период пандемии COVID-19. Экономический кризис и связанный с ним рост безработицы и бедности среди родителей, безусловно, имеют негативные социальные и психологические последствия для детей, создают значительные проблемы в области образования и занятости. По данным Всемирного экономического форума (доклад COVID-19 Risks Outlook), в развивающихся странах безработица среди молодежи неуклонно растет. В настоящее время 80% учащихся в мире, а это более 1,6 миллиарда молодых людей, не посещают школу. Многие учащиеся из социально незащищенных семей не имеют необходимых технических средств для доступа к онлайн-курсам или сталкиваются с трудностями при работе на дому. Последствия такого неравенства в сфере образования поставят их в невыгодное положение на рынках труда в будущем. Проблемными

являются также длительная изоляция, отсутствие возможности перемены обстановки, общения со сверстниками, что приводит к повышенному риску возникновения тревоги и страха, негативным последствиям для психического здоровья и благополучия.

Научно-практические данные и подходы к решению проблем в сфере охраны психического здоровья детей и подростков, представленные в междисциплинарном формате и описанные в более чем 200 статьях сборника по вопросам профилактики, лечения психических расстройств, представляют бесценные справочные материалы для исследователей и практиков. Структура сборника состоит из восьми разделов, включая «Укрепление психического здоровья детей и подростков: профилактика психических расстройств», «Психические расстройства и особенности психического развития в детском и подростковом возрасте: лечение и реабилитация», «Психическое здоровье одаренных детей», «Психическое здоровье детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации», «Влияние физической культуры и спорта на психическое здоровье детей и подростков», «Влияние культуры и искусства на психическое здоровье детей и подростков», «Образование и психическое здоровье детей», «Правовые и экономические основы охраны психического здоровья детей и подростков».

Разнообразие затронутых в работах представителей разных дисциплин тем и подходов к решению тех или иных проблем психического здоровья детей и подростков отражает характерную для современного этапа развития науки и общества в целом широту поиска общих и частных ответов на наиболее сложные и наиболее волнующие вопросы, требующие в большинстве случаев продуманного междисциплинарного взаимодействия. Показать это во всей возможной полноте и одновременно попытаться стимулировать дальнейшее развитие указанных перспективных тенденций является основной целью сборника.

О конгрессе

III Конгресс «Психическое здоровье человека XXI века» по теме «Дети. Общество. Будущее» пройдет осенью 2021 г. в Москве при участии ведущих российских и международных экспертов из более 50 стран и поддержке Минздрава России, Минпросвещения России, Минобрнауки России, Минтруда России, Минспорта России, Минкультуры России.

Организаторы

Союз охраны психического здоровья, Российское общество психиатров, Российское психологическое общество, Общероссийская профессиональная психотерапевтическая лига при сотрудничестве со Всемирной психиатрической ассоциацией, Международной ассоциацией по совершенствованию программ в сфере охраны психического здоровья, Всемирной ассоциацией социальной психиатрии, Всемирным советом психотерапии, Международной ассоциацией детской и подростковой психиатрии и смежных специальностей, Международной ассоциацией прикладной психологии, Международным колледжем личностно-ориентированной медицины.

Партнеры

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; факультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; Научный центр психического здоровья; Московский государственный психолого-педагогический университет; Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина; Федерация психологов образования России; Ассоциация детских психиатров и психологов; Российский психотерапевтический ассоциация; Фонд поддержки детей, находящихся в трудной жизненной ситуации; Международное общество прикладной нейропсихологии; Научно-исследовательский центр детской нейропсихологии имени А.Р. Лурия; Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; Научно-практический центр детской психоневрологии; Международная педагогическая академия дошкольного образования.

Основные направления научной программы

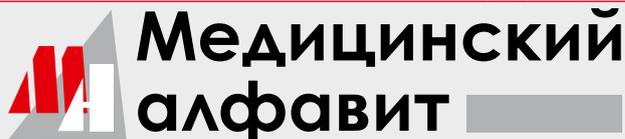
- Психическое развитие детей и подростков: профилактика психических расстройств.
- Психические расстройства и особенности психического развития в детском и подростковом возрасте: лечение и реабилитация.
- Психическое здоровье одаренных детей.
- Психическое здоровье детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации.
- Влияние физической культуры и спорта на психическое здоровье детей и подростков.
- Влияние культуры и искусства на психическое здоровье детей и подростков.
- Образование и психическое здоровье детей.
- Правовые основы охраны психического здоровья детей и подростков.

К участию в конгрессе приглашаются медицинские и немедицинские специалисты в сфере охраны психического здоровья детей и подростков, включая психиатров, психологов, психотерапевтов, педиатров, детских неврологов, нейробиологов, генетиков, детских эндокринологов, онкологов, стоматологов, гастроэнтерологов, пульмонологов и аллергологов, ревматологов и кардиологов, гинекологов и урологов, педагогов, социальных работников, логопедов и дефектологов, воспитателей детских домов и интернатов, специалистов в области физической культуры и спорта, культуры и искусства, права и экономики, а также потребители услуг, имеющие соответствующий жизненный опыт, и члены их семей, представители государственных и некоммерческих организаций, средств массовой информации.

Программа конгресса представит международные научные, социальные и культурные мероприятия, включая восемь международных конференций, VI Общероссийский фестиваль реабилитации программ для людей с психическими особенностями «Другие?», III кинофестиваль «Доку-Ментал», церемонию вручения III Национальной общественной премии «Гармония» за особые услуги в сфере охраны психического здоровья, выставку «Психическое здоровье EXPO 2020».

Подробнее: www.mental-health-congress.ru/ru.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Обозрение**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- Спецвыпуск: «**Эндокринология**»
- Спецвыпуск: «**Урология**»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ta@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Национальный медицинский
исследовательский Центр
Здоровья Детей



II Всероссийский Конгресс Детских Ревматологов 7-9 октября 2020 г.

Holiday Inn Moscow Sokolniki | Москва, ул. Русаковская, дом 24



**11-13
ноября
2020**

(3532) **67-11-08**
45-31-31

ДКиС «Газовик»
Оренбург
ул. Чкалова, 1



Реклама

V Специализированная выставка

Медицина

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

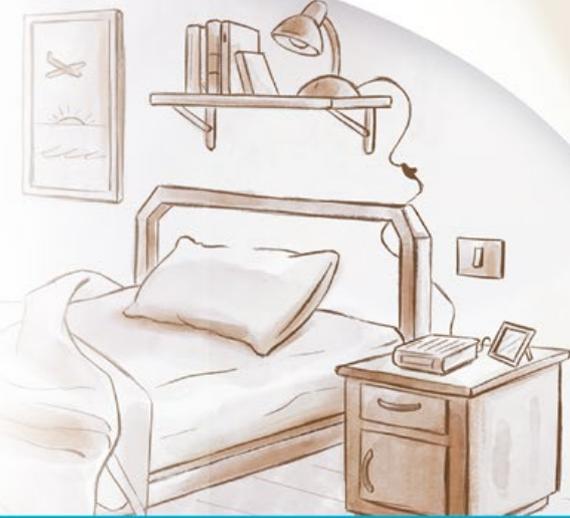
- Медицинская техника и оборудование
- Медицинские и оздоровительные центры
- Специализированная литература
- IT-технологии в области медицины
- Фарминдустрия
- Стоматология
- Охрана зрения и др.



ООО «УралЭкспо»
uralexpo@yandex.ru, uralexpo.ru

ВЫ МОЖЕТЕ ИЗМЕНИТЬ

ЖИЗНЬ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ
С ПРЕПАРАТОМ ИЛАРИС®2-7



Иларис® – первый биологический препарат, одобренный в России для лечения болезни Стилла¹

Иларис® применяется в виде подкожных инъекций с удобным режимом дозирования¹,⁹

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹:

- **Болезнь Стилла (СИЮА и БСВ)**
- **Аутовоспалительные синдромы (FMF, CAPS, TRAPS, HIDS/MKD)**
- **Подагрический артрит**

ИЛАРИС®
Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЛАРИС®

Канакинумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. РУ: ЛП-001414. **Примечание:** Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата, включая инструкцию по приготовлению раствора.

Показания к применению

Аутовоспалительные синдромы периодической лихорадки у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше: ♦ криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), включая: - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU); - синдром Макла-Уэлса (MWS); - младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артрикулярный синдром (CINCA); ♦ Периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS); ♦ Гипер-IgD-синдром/синдром дефицита мевалонат-киназы (HIDS/MKD); ♦ Семейная средиземноморская лихорадка (FMF) в монотерапии при наличии противопоказаний к/непереносимости терапии колхицином или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа на монотерапию максимальной переносимой дозой колхицина. **Активная фаза болезни Стилла, в том числе болезнь Стилла взрослых (БСВ) и системного ювенильного идиопатического артрита (СИЮА)** у пациентов от 2 лет и старше при неадекватном ответе на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. Препарат Иларис® можно применять в монотерапии и в комбинации с метотрексатом. **Острый подагрический артрит** с целью лечения частых приступов подагрического артрита и предупреждения развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов.

Способ применения и дозы

♦ **CAPS:** тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела $\geq 7,5$ кг. Если при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг не получен удовлетворительный клинический ответ в течение 7 дней, возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) и 2 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг с интервалом 8 недель (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг). Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после повышения дозы, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг (при массе тела >40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 600 мг (при массе тела >40 кг) или 8 мг/кг (при массе тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг) с интервалом 8 недель.

Если при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. При достижении в последующем полного клинического ответа данным пациентам рекомендуется поддерживающая терапия препаратом в дозе 8 мг/кг 1 инъекция с интервалом 8 недель.

♦ **TRAPS, HIDS/MKD, FMF:** 150 мг у пациентов с массой тела >40 кг; 2 мг/кг у пациентов с массой тела ≤ 40 кг в виде п/к инъекции каждые 4 недели. При отсутствии удовлетворительного клинического ответа в течение 7 дней возможно проведение второй инъекции препарата в дозе 150 мг (при массе тела >40 кг) или 2 мг/кг (при массе тела ≤ 40 кг). В последующем данным пациентам рекомендовано проводить поддерживающую терапию в дозе 300 мг или 4 мг/кг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. ♦ **БСВ и СИЮА:** рекомендованная доза у пациентов с массой тела $\geq 7,5$ кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде п/к инъекции. ♦ **Подагрический артрит** – рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг; препарат вводят п/к однократно во время обострения. Для достижения максимальной эффективности препарат необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. Пациентам с отсутствием терапевтического ответа на первую инъекцию не следует вводить препарат повторно. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение препарата возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. **Противопоказания:** ♦ Подтвержденная повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. ♦ Острые тяжелые инфекционные заболевания. ♦ Дети младше 2 лет (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены недостаточно).

Особые указания

♦ **Инфекции.** С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими инфекциями, рецидивирующими инфекциями в анамнезе или состояниями, предрасполагающими к развитию инфекций. Лечение подагрического артрита, а также пациентов с CAPS, TRAPS, HIDS/FMF, БСВ и СИЮА не следует начинать и продолжать у пациентов с инфекционными заболеваниями в активной фазе. Препарат не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО в связи с увеличением риска развития тяжелых инфекций. ♦ **Туберкулез и оппортунистические инфекции:** может увеличивать риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций, до, во время и после лечения следует наблюдать пациента с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции. В связи с возможностью ложноположительного результата кожной туберкулиновой пробы следует рассмотреть возможность проведения альтернативного метода диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с положительным результатом кожной туберкулиновой пробы. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать. ♦ **Злокачественные новообразования:** риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)1- неизвестен. ♦ **Аллергические реакции:** как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности: об анафилактических или анафилактоидных реакциях не сообщалось. ♦ **Вакцинация:** не следует применять одновременно с живыми вакцинами. ♦ **Нейтропения:** у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. ♦ **Синдром активации макрофагов** у пациентов с БСВ и СИЮА. Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с болезнью Стилла и требует интенсивной терапии. Врачу следует внимательно относиться к СИЮА, однако сделать окончательные выводы не представляется возможным.

Беременность, период грудного вскармливания, пациенты и пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: применение препарата у беременных пациенток или у пациенток, планирующих беременность, возможно только после тщательной оценки отношения польза-риск. Не рекомендовано применение живых вакцин у новорожденного, подвергшегося действию канакинумаба in utero, в течение 16 недель после получения матерью последней дозы канакинумаба до родов. Решение о грудном вскармливании на фоне терапии препаратом следует принимать только после тщательной оценки отношения польза-риск.

Побочное действие

Очень часто: инфекции (например, назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллит, ринит, бронхит, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные заболевания уха, гастроэнтерит, фарингит, пневмония, кандидозный вульвовагинит, вирусная инфекция, грипп), головкружение/вертего, боль в верхней части живота, реакции в месте введения препарата. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.

Взаимодействия

Субстраты изоферментов CYP450 с узким терапевтическим индексом: необходим терапевтический контроль эффективности или концентрации действующего вещества при иницировании терапии препаратом Иларис® и при необходимости проводить индивидуальную коррекцию дозы.

Ссылки: 1. Иларис® (канакинумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис® (канакинумаб) ЛП-001414. Доступно на сайте Государственного реестра лекарственных средств. <https://gls.rsnminzdrav.ru/Default.aspx>. Актуально на 01.08.2019; 2. Laskari K, et al. J Rheumatol 2017; 44(1):102-109; 3. Kone-Paul I, et al. Pediatric Rheumatology 2017; 15(Suppl 2):P176; 4. Ozdogan H & Uraldu S, Expert Rev Clin Immunol 2017; 13(5):393-404; 5. Ruperto N, et al. NEJM 2012; 367(25):2396-2406; 6. Horneff G, et al. PReS 2017; P307; 7. First E, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(4):668-675; 8. Клинические рекомендации по Юношескому артриту с системным началом, 2016. Доступны на сайте http://cr.rsnminzdrav.ru/#/schema/58#doc_b. Актуально на 01.08.19; 9. Shenoi S, et al. Clin Exp Rheumatol 2018; 36(5): 920-928. Иллюстрированные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

203639/PLA/01/08/19/0