

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 47 (5) • 2019 —

Применение подкожной формы метотрексата
разных производителей в реальной
клинической практике: сравнительное
исследование

Течение хронической сердечной
недостаточности у больных ранним
ревматоидным артритом на фоне
противоревматической терапии

Смешанное заболевание соединительной
ткани, недифференцированное
заболевание соединительной ткани
и перекрестные синдромы

Является ли анемия клиническим маркером
НПВП-индуцированного поражения верхних
отделов желудочно-кишечного тракта
у пациентов со спондилоартритами?

Экстракорпоральный фотоферез –
неспецифический метод иммунотерапии
аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной
лимфомы кожи

Скелетно-мышечная боль: выделение
клинических фенотипов и рациональный
подход к лечению

Особенности цитокинового профиля
при ревматоидном артрите

Синдром Роуэлла в дерматологической
практике (клиническое наблюдение)

ТЕМА НОМЕРА:
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

АЛМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 47 • № 5 • 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Семенов Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф.,
заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке
и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белюсова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИП им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Научный редактор выпуска

Каратеев Дмитрий Евгеньевич, д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИПФ РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

ТЕМА НОМЕРА:
АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Содержание

Оригинальные статьи

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Гриднева Г.И.,
Демидова Н.В.

**Применение подкожной формы метотрексата
разных производителей в реальной клинической
практике: сравнительное исследование** 383

Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В.

**Особенности цитокинового профиля
при ревматоидном артрите** 393

Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В.,
Удачкина Е.В., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н.,
Корсакова Ю.О.

**Течение хронической сердечной
недостаточности у больных ранним ревматоидным
артритом на фоне противоревматической
терапии** 400

Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П.

**Является ли анемия клиническим маркером
НПВП-индуцированного поражения
верхних отделов желудочно-кишечного тракта
у пациентов со спондилоартритами?** 410

Обзор

Кильдюшевский А.В., Молочков В.А., Митина Т.А.,
Мойсюк Я.Г., Молочков А.В.

**Экстракорпоральный фотоферез –
неспецифический метод**

**иммунотерапии аутоиммунных заболеваний
и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы
и собственные исследования)** 419

Алекперов Р.Т.

**Смешанное заболевание соединительной ткани,
недифференцированное
заболевание соединительной ткани
и перекрестные синдромы** 435

Каратеев А.Е.

**Скелетно-мышечная боль: выделение
клинических фенотипов и рациональный
подход к лечению** 445

Князева Л.А., Дамьянов Н., Князева Л.И.,
Хардикова Е.М., Мещерина Н.С., Степченко М.А.,
Горайнов И.И.

**Анатомическая и ультразвуковая навигация
при внутрисуставных инъекциях** 454

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.

**Новые возможности медикаментозной терапии
ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб** 461

Клинические наблюдения

Таганов А.В., Тамразова О.Б., Гуреева М.А.

**Синдром Роуэлла в дерматологической практике
(клиническое наблюдение)** 470

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2019 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: o_papara@monikiweb.ru

www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 47 • Number 5 • 2019

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitriy Yu. Semenov, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI
(Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Dmitry E. Karateev, MD, PhD, Head of Department of Rheumatology, MONIKI
(Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic
Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PhD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM
(Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinski, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Walter Reinisch, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical
Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE: AUTOIMMUNE DISEASES

Almanac of Clinical Medicine.
2019; 47 (5)

Content

Articles

*D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, G.I. Gridneva,
N.V. Demidova*

**The use of subcutaneous methotrexate from various
manufacturers in real clinical practice:
a comparative study** 383

A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, G.V. Lukina

**Serum cytokine profile in early and established
rheumatoid arthritis** 393

*I.G. Kirillova, D.S. Novikova, T.V. Popkova,
H.V. Udachkina, E.I. Markelova, Yu.N. Gorbunova,
Yu.O. Korsakova*

**The course of chronic heart failure in patients with early
rheumatoid arthritis on the antirheumatic therapy**... 400

K.N. Safarova, K.D. Dorogoykina, A.P. Rebrov

**Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced
upper gastrointestinal lesions in patients with
spondyloarthritis?** 410

Review Article

*A.V. Kil'dyushevskiy, V.A. Molochkov, T.A. Mitina,
Ya.G. Moysyuk, A.V. Molochkov*

**Extracorporeal photopheresis
as a non-specific immune therapy**

**of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma
(a review of the literature and own studies)** 419

R.T. Alekperov

**Mixed connective tissue disease, undifferentiated
connective tissue disease and overlap syndromes** 435

A.E. Karateev

**Musculoskeletal pain: determination of clinical
phenotypes and the rational treatment approach** 445

*L.A. Knyazeva, N. Damjanov, L.I. Knyazeva,
E.M. Khardikova, N.S. Meshcherina, M.A. Stepchenko,
I.I. Goryainov*

**Anatomical and ultrasound navigation
of intra joint injections** 454

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

**New possibilities of drug therapy for rheumatoid
arthritis: focus at sarilumab** 461

Clinical Cases

A.V. Taganov, O.B. Tamrazova, M.A. Gureeva

**Rowell syndrome in dermatological practice
(a clinical case)** 470

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2019 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office
Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование

Каратеев Д.Е.¹ • Лучихина Е.Л.¹ • Гриднева Г.И.² • Демидова Н.В.²

Актуальность. Метотрексат – основной синтетический базисный противовоспалительный препарат для лечения ревматоидного, псориатического артрита и других иммуновоспалительных заболеваний. В последние годы в мире все шире используется подкожная форма метотрексата (ПК МТ), особенно в виде готовых шприцев. Сегодня доступно несколько препаратов разных производителей. В русско- и англоязычной литературе нам не удалось найти публикаций, посвященных сопоставлению генериков ПК МТ. **Цель** – оценить возможность успешного применения различных вариантов ПК МТ для лечения ревматоидного и псориатического артрита в реальной клинической практике. **Материал и методы.** В открытое 6-месячное наблюдательное исследование «Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в Клинической практике (ТРАМПЛИН)» были включены больные старше 18 лет, имеющие диагноз ревматоидного артрита по критериям ACR (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии) 1987 г. или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г., либо диагноз псориатического артрита по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – Классификационные критерии псориатического артрита), имеющие показания к применению ПК МТ. Исследование «ТРАМПЛИН» состояло из двух фрагментов: 1) ретроспективное

исследование безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации; было идентифицировано 632 пациента (67,2% женщин, 32,8% мужчин), получавших ПК МТ, определено количество зафиксированных в документации (спонтанные сообщения) нежелательных реакций на препараты; 2) проспективное исследование продолжительности лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей, в рамках данного фрагмента прослежено 69 больных ревматоидным и псориатическим артритом. В исследовании применялся ПК МТ трех производителей: Методжект (Medac GmbH, Германия); Метортрит (S.C. Romfarm Company S.R.L., Румыния); Метотрексат-Эбеве (Sandoz, Словения). **Результаты.** В первом фрагменте зафиксировано очень небольшое количество нежелательных реакций, по мнению врачей, связанных с назначением ПК МТ, – у 41 (6,5%) больного, при этом частота развития данных реакций была выше у пациентов без опыта лечения метотрексатом. В проспективном исследовании через 3 месяца после начала терапии ПК МТ 25 пациентов (36,2%) изменили схему лечения (переключались между исследуемыми препаратами, на метотрексат *per os*). Основной причиной переключений (20,3%) стали события «немедицинского» характера на амбулаторном этапе, на втором месте были нежелательные реакции (14,5%), которые одинаково часто служили причиной переключения для ПК МТ разных

производителей. Через 6 месяцев 38% пациентов получали Методжект, 30% – Метотрексат-Эбеве, 28% – Метортрит, 4% больных перешли на метотрексат *per os*. **Заключение.** Первое в России исследование генериков ПК МТ трех различных производителей на большом клиническом материале подтвердило высокий профиль безопасности препаратов и продемонстрировало хорошие показатели удержания на терапии: к концу наблюдения на терапии препаратами ПК МТ остались 96% пациентов от числа прослеженных в динамике. Все три препарата ПК МТ разных производителей были сопоставимы между собой по параметрам безопасности, переносимости и удержания на терапии.

Ключевые слова: подкожная форма метотрексата, ревматоидный артрит, псориатический артрит, безопасность, удержание на терапии

Для цитирования: Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Гриднева ГИ, Демидова НВ. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):383–92. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

Поступила 06.08.2019; доработана 13.10.2019; принята к публикации 14.10.2019; опубликована онлайн 22.10.2019

Метотрексат – основной синтетический базисный противовоспалительный препарат для лечения ревматоидного, псориатического артрита и других иммуновоспалительных заболеваний, что отражено в международных и российских клинических рекомендациях [1–5].

Метотрексат (первоначально имевший непатентованное название «аметоптерин» – amethopterin), аналог фолиевой кислоты, применяется с 1948 г. при остром лейкозе, а с 1951 г. – при ревматоидном артрите и псориазе [6]. Оригинальный препарат метотрексата изначально производился Американской цианамидной фармацевтической



компанией (American Cyanamid Pharmaceuticals Company), позднее носившей название Lederle, а в дальнейшем вошедшей в корпорацию Pfizer [7]. Активные клинические испытания метотрексата при ревматоидном артрите начали проводиться с 1960-х гг., окончательно препарат утвердился в арсенале ревматологов в 1980-е [8, 9], а в начале 2000-х метотрексат признан золотым стандартом в лечении ревматоидного артрита и стал наиболее широко применяемым базисным противовоспалительным препаратом в мире [10].

Одно из положительных свойств метотрексата как базисного препарата первого ряда – возможность индивидуального подбора дозировок и пути введения. В последние годы в мире все шире используется подкожная форма метотрексата (ПК МТ), особенно в виде готовых шприцев. ПК МТ обеспечивает существенно лучшую биодоступность препарата по сравнению с приемом метотрексата *per os* [11, 12], в первую очередь в дозировках 15–30 мг в неделю. Это подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями при ревматоидном артрите и псориазе [13–15], а также наблюдательными исследованиями [16]. Российскими авторами также доказано превосходство ПК МТ над таблетированной формой при использовании равных дозировок [17], а стратегическое исследование «РЕМАРКА» («Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем Активном Артрите») продемонстрировало, что раннее назначение ПК МТ может быть основой эффективной стратегии лечения ревматоидного артрита и сокращает потребность в применении генно-инженерных биологических препаратов [18, 19].

В Российской Федерации препараты компаний-создателей метотрексата (Lederle, Lantarel [20]) не зарегистрированы (grls.rosminzdrav.ru), и, как и во всем мире, большинство пациентов принимают генерики метотрексата. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, генерик – «фармацевтический продукт, обычно предназначенный для взаимозаменяемости с инновационным продуктом, который производится без лицензии компании-новатора и продается после истечения срока действия патента или других исключительных прав» [21]. В российской литературе часто используется калька с английского – «дженерик», но авторам представляется, что термин «генерик» более соответствует нормам литературы, поскольку английское слово "generic" происходит от латинского "genus" – «генус» в русской транскрипции (www.etymonline.com/word/generic).

Появление на рынке генериков существенно повышает доступность важнейших лекарственных средств за счет снижения цены, что имеет особое значение для стран с низкими доходами и социальной защищенностью населения [22, 23]. В Российской Федерации роль генериков на фармацевтическом рынке в течение ряда лет выше, чем во многих других странах [22, 24], а «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года» (sudact.ru/law/prikaz-minzdrava-rossii-ot-13022013-n-66/prilozhenie-n-1/) подразумевает «увеличение доли воспроизведенных лекарственных средств (дженериков) в структуре расходов на лекарственные средства». Именно поэтому проблемы оценки качества и сопоставимости генериков основных препаратов разных производителей представляются крайне важными [22–26]. Для ПК МТ в форме предзаполненных готовых к применению шприцев клинические сопоставления генериков имеют смысл также с точки зрения возможных фармакологических различий, поскольку компоненты раствора и концентрация метотрексата в нем (grls.rosminzdrav.ru) варьируют в зависимости от компании-производителя, что может приводить к различиям в фармакокинетике и переносимости у конкретных пациентов.

Длительное время на фармацевтическом рынке России не было значительного выбора препаратов ПК МТ. В настоящее время доступно несколько препаратов разных производителей. В русско- и англоязычной литературе нам не удалось найти публикаций, посвященных сопоставлению генериков ПК МТ, что обуславливает актуальность проведения данной работы.

Материал и методы

Открытое 6-месячное наблюдательное исследование «Терапия Ревматоидного Артрита Метотрексатом в Подкожной форме в Клинической практике (ТРАМПЛИН)» преследовало своей целью оценить возможность успешного применения различных вариантов ПК МТ для лечения ревматоидного артрита в реальной клинической практике.

Задачами исследования были: 1) определить возможность продолжения терапии ПК МТ после инициации терапии в реальной практике; 2) оценить причины прекращения лечения ПК МТ.

Были приняты следующие критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; диагноз ревматоидного артрита по критериям ACR (American College of Rheumatology – Американский колледж ревматологии) 1987 г.

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд.

мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elchuch@yandex.ru

Гриднева Галина Игоревна – канд.

мед. наук, науч. сотр. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0928-3911>. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Демидова Наталья Викторовна – канд.

мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ранних артритов²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7414-8513>. E-mail: nata-sha-demidova@mail.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



[27] или классификационным критериям ревматоидного артрита ACR/EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г. [28], либо диагноз псориатического артрита по критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – Классификационные критерии псориатического артрита) [29]; необходимость применения метотрексата для лечения ревматоидного или псориатического артрита.

Критерием невключения в исследование служило наличие противопоказаний для назначения метотрексата согласно формуляру: выраженное нарушение функции печени; алкоголизм; почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия; тяжелые острые или хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ-инфекция; язвенные поражения ротовой полости; язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в активной фазе; выраженный иммунодефицит; беременность; период лактации; одновременная вакцинация живыми вакцинами; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой как фрагмент стратегического исследования «Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите» (РЕМАРКА). Протокол исследования РЕМАРКА представлен в предыдущих публикациях [30]. Пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, давали информированное согласие, исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 18 заседания Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 03.07.2014, с дополнением, одобренным 11.12.2014, протокол № 31). В рамках исследования «ТРАМПЛИН» было проведено 2 фрагмента:

1. Ретроспективное исследование безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации. Включались пациенты, соответствующие критериям включения и невключения (см. выше), которым в период с октября 2016 по апрель 2017 г. назначался ПК МТ различных производителей, при этом выбор конкретного препарата зависел от назначения врача-ревматолога. На основании изучения медицинской документации было идентифицировано 632 пациента (67,2% женщин, 32,8% мужчин), получавших ПК

МТ, определено количество зафиксированных в документации (спонтанные сообщения) нежелательных реакций на препараты.

2. Проспективное исследование продолжительности лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей. В рамках данного фрагмента прослежено 69 больных ревматоидным и псориатическим артритом, находившихся на стационарном лечении в тот же период. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Этим пациентам назначался метотрексат в форме раствора для подкожного введения различных производителей. Тот или иной конкретный препарат ПК МТ назначался случайным образом по мере поступления пациентов. В процессе стационарного лечения определялись предварительные параметры безопасности и переносимости препарата. Анкетирование больных (включая, при необходимости, удаленное анкетирование путем телефонного обзвона) с целью определения факта продолжения терапии конкретным препаратом ПК МТ проводилось через 3 и 6 месяцев после первого введения ПК МТ.

В исследовании применялся ПК МТ в специальной форме для подкожного введения в виде предварительно заполненных шприцев:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших подкожную форму метотрексата в проспективном исследовании

Показатель	Значение
Пол, абс. (%)	
мужской	56 (81)
женский	13 (19)
Возраст, годы*	51,4 ± 14,3
Диагноз, абс. (%)	
ревматоидный артрит	59 (86)
псориатический артрит	10 (14)
Длительность болезни, годы*	3,6 ± 1,5
Доза метотрексата, мг/нед*	18,4 ± 4,2
Сопутствующая терапия, абс. (%)	
глюкокортикоиды	27 (39,1)
нестероидные противовоспалительные препараты	32 (46,4)
генно-инженерные биологические препараты	17 (24,6)

*Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M ± SD)



Таблица 2. Развитие нежелательных реакций (согласно спонтанным сообщениям) на различные генерики подкожной формы метотрексата в зависимости от предыдущего опыта лечения метотрексатом (n = 632)

Характеристика	Методжект	Метотрексат-Эбеве	Метортрит
Пациенты без опыта лечения метотрексатом (n = 169), абс. (%)	n = 97	n = 35	n = 37
тошнота	3 (3,1)	0	0
значительное повышение трансаминаз	6 (6,2)	1 (2,9)	0
кожные реакции	6 (6,2)	0	0
другое	10 (10,3)	1 (2,9)	1 (2,7)
Пациенты, ранее получавшие другие формы метотрексата (n = 463), абс. (%)	n = 75	n = 112	n = 276
тошнота	0	1 (0,9)	2 (0,7)
значительное повышение трансаминаз	2 (2,7)	1 (0,9)	1 (0,36)
кожные реакции	0	1 (0,9)	1 (0,36)
другое	1 (1,3)	1 (0,9)	2 (0,7)

Методжект (регистрационное удостоверение ЛП-002499 от 16.06.2014, производитель Medac GmbH, Германия), Метортрит (регистрационное удостоверение ЛП-002919 от 17.03.2015, производитель S.C. Romfarm Company S.R.L., Румыния), Метотрексат-Эбеве (регистрационное удостоверение ПН015225/03 от 07.10.2008, производитель Sandoz, Словения) (grls.rosminzdrav.ru).

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 , при анализе четырехпольных таблиц применялся точный критерий Фишера, также проводился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При ретроспективной оценке безопасности ПК МТ различных производителей в клинической практике по данным медицинской документации было установлено, что из 632 больных, получавших ПК МТ, 172 был назначен Методжект, 147 – Метотрексат-Эбеве, 313 – Метортрит. По данным медицинской документации (спонтанные сообщения) за период наблюдения было зафиксировано суммарно очень небольшое количество нежелательных реакций (НР), по мнению врачей, связанных с назначением ПК МТ, – у 41 (6,5%) больного. Отмечены следующие НР: тошнота – 6 (0,95%), значительное повышение трансаминаз (превышение верхней границы нормы в 3 и более раз) – 11 (1,74%), кожные реакции (включая реакции в месте введения и реакции, выходящие за пределы места введения, такие как кожный зуд, сыпь) – 8 (1,27%), другое (инфекции, головная боль, нарушения стула, дурнота, головокружение, нарушения настроения и пр.) – 16 (2,53%). Соотношение НР в зависимости от того, какой конкретный препарат принимали пациенты, показано на рис. 1.

Частота НР в целом была выше при применении Методжекта, чем других генериков ПК МТ, – 28 (16,3%) против 13 (2,8%) ($p < 0,0001$); частота НР при применении Метортрита составила 2,2%, Метотрексата-Эбеве – 4,1%, различия между ними статистически не значимы ($p = 0,364$). ОШ в плане развития НР при назначении Методжекта по сравнению с Метортритом составило 8,5 (95% ДИ 3,63; 19,92), при назначении Метотрексата-Эбеве – 1,86 (95% ДИ 0,61; 5,64). Различия были статистически значимы между



Рис. 1. Частота нежелательных реакций на подкожную форму метотрексата конкретных торговых марок согласно спонтанным сообщениям (n = 632)



Методжеком и Метортритом в отношении повышения трансаминаз ($p=0,0014$), кожных реакций ($p=0,0092$) и других НР ($p=0,0011$), а также между Методжеком и Метотрексатом-Эбеве в отношении других НР ($p=0,0249$).

Среди 632 пациентов, получавших ПК МТ, 169 больных не имели ранее опыта применения метотрексата, и им препарат назначался впервые, в то время как 463 пациента до назначения ПК МТ имели опыт лечения другими лекарственными формами метотрексата (таблетки, внутримышечные инъекции). Частота НР в зависимости от назначения конкретного препарата ПК МТ и прежнего опыта его применения представлена в табл. 2. В целом частота развития зарегистрированных НР была выше при назначении ПК МТ пациентам без опыта лечения метотрексатом – 28 (16,6%) против 13 (2,8%) при назначении ПК МТ больным, которые уже применяли ранее другие формы метотрексата ($p>0,05$). Это же было справедливо для каждого препарата в отдельности, однако различия не достигли статистической значимости в связи с небольшим количеством событий для каждого препарата.

В проспективном исследовании продолжительности лечения и причин прерывания терапии ПК МТ разных производителей участвовали 69 больных, по 23 пациента на каждом препарате. Значимых различий в подгруппах между больными, получавшими Методжект, Метотрексат-Эбеве и Метортрит, по полу, возрасту и сопутствующей терапии выявлено не было; большинство больных не имели ранее опыта применения метотрексата, получали метотрексат до назначения ПК МТ 8 (35%), 5 (22%) и 5 (22%) больных соответственно.

Через 3 месяца после начала терапии ПК МТ 25 (36,2%) пациентов изменили схему лечения метотрексатом. На терапии Методжеком остались 19 больных (83% от первоначального числа), на терапии Метотрексатом-Эбеве – 16 (70%), на терапии Метортритом – 9 (39%). Пациенты переходили на ПК МТ других производителей, переключаясь между исследуемыми препаратами (17 больных), 8 пациентов стали принимать таблетированный метотрексат. Причины переключения указаны в табл. 3.

По данным табл. 3, основной причиной переключений (20,3%) были события «немедицинского» характера на амбулаторном этапе – отсутствие препарата в аптеке и, соответственно, вынужденное переключение на другой доступный препарат ПК МТ, а также советы врачей и провизоров, которые хорошо знали один из препаратов ПК МТ, перейти на знакомый им препарат.

На втором месте находятся НР (14,5%), которые одинаково часто были причиной переключения для всех препаратов ПК МТ разных производителей. Недостаточный ответ на лечение в качестве причины переключения присутствовал только у 1 (1,4%) больного.

При анкетировании были отмечены следующие нежелательные явления на фоне терапии ПК МТ, которые наблюдались у 25 (50%) пациентов: тошнота – 6 случаев, *herpes simplex* – 3, головокружение, слабость – 3, выпадение волос – 2, повышение трансаминаз – 2, нарушения настроения – 2, боль в желудке – 1, обострение язвенной болезни желудка – 1 (связь с ПК МТ сомнительна, поскольку параллельно больной получал нестероидные противовоспалительные препараты), эрозивный гастрит – 1 (связь с ПК МТ сомнительна), диарея – 1, инфекция мочевых путей – 1, одышка – 1, ночная потливость – 1, изменение вкуса в день инъекции – 1, нарушение подвижности пальцев руки, куда делалась подкожная инъекция, – 1.

Через 6 месяцев удалось собрать данные на 50 больных (72,5% от первоначального числа, 19 пациентов были недоступны). По данным опроса 19 больных (38% от числа опрошенных) получали Методжект, 15 (30%) – Метотрексат-Эбеве, 14 (28%) – Метортрит, 2 (4%) перешли на таблетированную форму метотрексата.

Динамика количества пациентов, получавших конкретные препараты ПК МТ, представлена на рис. 2. Он демонстрирует приблизительно аналогичные изменения числа пациентов, получавших разные препараты ПК МТ, к 6 месяцам наблюдения. Различия, имевшие место к 3 месяцам наблюдения (снижение числа больных, принимавших Метортрит), объясняются «немедицинскими» причинами, в первую очередь меньшей доступностью препарата в аптечной сети в период проведения исследования. К 6 месяцам наблюдения ряд пациентов вернулись

Таблица 3. Причины переключения на другие препараты при лечении подкожной формой метотрексата разных производителей ($n=69$)

Препарат	Нежелательные реакции	Недостаточная эффективность	«Немедицинские» причины
Методжект ($n=23$), абс. (%)	4 (17)	0	0
Метотрексат-Эбеве ($n=23$), абс. (%)	3 (13)	0	4 (17)
Метортрит ($n=23$), абс. (%)	3 (13)	1 (4,3)	10 (43)
Всего ($n=69$), абс. (%)	10 (14,5)	1 (1,4)	14 (20,3)

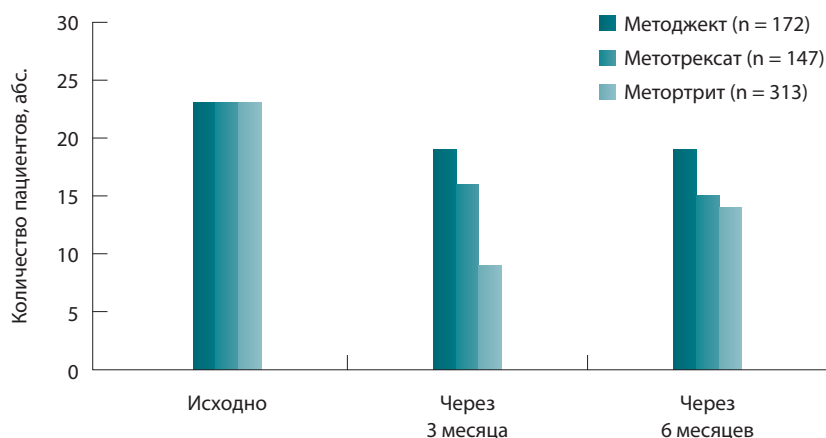


Рис. 2. Динамика числа пациентов, получавших подкожную форму метотрексата в течение 6 месяцев (n = 69)

к терапии Метортритом, и различия между препаратами нивелировались.

Обсуждение и заключение

Наша работа представляет собой первое в России исследование, которое сопоставило в клинической практике параметры безопасности, переносимости и возможности продолжения терапии (удержания на терапии) для генерического ПК МТ трех различных производителей (Методжект, Метортрит и Метотрексат-Эбеве).

В первую очередь данное исследование на большом клиническом материале (632 больных ревматоидным и псориатическим артритом) подтвердило высокий профиль безопасности ПК МТ независимо от конкретного торгового наименования: частота НР, согласно спонтанным сообщениям и анализу медицинской документации, составила 6,5% от общего числа пациентов, при этом среди конкретных НР на первом месте были повышение трансаминаз и кожные реакции. НР статистически значимо чаще отмечались у пациентов, которым ПК МТ назначался впервые, по сравнению с больными, которые ранее получали другие лекарственные формы метотрексата. Этим обстоятельством можно объяснить формально более высокую частоту развития НР после назначения препарата Методжект по сравнению с Метортритом и Метотрексатом-Эбеве, поскольку среди получавших Методжект было больше больных с первичным назначением ПК МТ.

Исследование также продемонстрировало в целом достаточно хорошие показатели удержания на терапии: к концу наблюдения на терапии препаратами ПК МТ остались 48 (96%) пациентов из 50 обследованных в динамике, несмотря на попытки перехода на прием метотрексата внутрь

у ряда больных. Существенных различий по этому параметру между Методжектом, Метортритом и Метотрексатом-Эбеве выявлено не было. Пациенты в процессе лечения в 36,2% случаев переходили с одного генерика метотрексата на другой, однако, как правило, сохраняли приверженность подкожной форме препарата, при этом ведущей причиной переключения между препаратами ПК МТ разных производителей были события «немедицинского» характера (отсутствие препарата в аптеке и, соответственно, вынужденное переключение на другой доступный препарат ПК МТ, недостаточная информированность медицинских работников).

В группе проспективного наблюдения разнообразные нежелательные явления были отмечены у 50% пациентов, их спектр соответствует данным предыдущих публикаций [31, 32]. При этом они стали причиной переключения на другие препараты метотрексата только у 14,5%; статистически значимых различий между Методжектом, Метортритом и Метотрексатом-Эбеве по этим параметрам также выявлено не было.

Данное исследование имеет ряд слабых мест, характерных в целом для наблюдательных протоколов: значительный ретроспективный фрагмент, отсутствие рандомизации, кроме того, период наблюдения является скорее среднесрочным. К положительным чертам исследования необходимо отнести значительное количество обследованных пациентов, применение препаратов в условиях реальной практики. Эти обстоятельства авторы учитывали при интерпретации результатов.

В целом на основании проведенной работы можно сделать вывод, что применение лекарственной формы метотрексата для подкожного введения (ПК МТ) представляет собой хорошую альтернативу назначению препарата *per os* в отношении переносимости и безопасности. Поскольку преимущество ПК МТ над таблетированными формами метотрексата в отношении клинической эффективности было неоднократно продемонстрировано ранее в рандомизированных клинических и открытых сравнительных исследованиях [11, 13, 19], имеются значительные основания для того, чтобы рекомендовать ПК МТ в качестве предпочтительной лекарственной формы для лечения активного ревматоидного и псориатического артрита. Все три конкретных препарата ПК МТ разных производителей (Методжект, Метортрит и Метотрексат-Эбеве) сопоставимы между собой по параметрам безопасности, переносимости и удержания на терапии. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научной темы «Стратегия лечения хронических воспалительных заболеваний суставов» (номер государственной регистрации научной темы 01201454666, номер государственного задания 0514-2016-0027).

Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer и Abbvie; консультировал компании Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; выступал с лекциями от компаний Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, «Биокад», «Евросервис», ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer и Biosad, выступала с лекциями от компаний Abbvie, BMS, Pfizer, UCB,

Celgene, GlaxoSmithKline. Г.И. Гриднева и Н.В. Демидова декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.Е. Каратеев – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е.Л. Лучихина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Г.И. Гриднева – дизайн исследования, набор клинических данных, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Н.В. Демидова – набор клинических данных, сбор и обработка материала, обсуждение полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martin-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multi-national evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgeit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
3. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, MacCarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
4. Cañete JD, Ariza-Ariza R, Bustabad S, Delgado C, Fernández-Carballido C, García Llorente JF, Loza E, Montilla C, Naranjo A, Pinto JA, Queiro R, Ramírez J, Tornero-Molina J. Recommendations for the use of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin.* 2018;14(4):183–90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.011.
5. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ, Лукина ГВ, Жилиев ЕВ, Амирджанова АН, Муравьев ЮВ, Чичасова НВ. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2016;54:1–17. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
6. Ward JR. Historical perspective on the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1985;12 Suppl 12:3–6.
7. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):844–51. doi: 10.1111/1756-185X.12862.
8. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α . *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S3–8.
9. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S9–12.
10. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S13–20.
11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Schmolck C, Brandt A; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144.
12. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(2):213–8. doi: 10.1007/s00296-016-3621-1.
13. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
14. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, Zschocke I, Falk TM, Blödmern-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(10068):528–37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
15. Tsakok T, Jabbar-Lopez ZK, Smith CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):50–3. doi: 10.1111/bjd.16424.
16. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):28–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
17. Муравьев ЮВ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Мультицентровое открытое рандомизиро-



- ванное сравнительное 12-недельное исследование эффективности и безопасности при ревматоидном артрите метотрексата в форме концентрированного раствора для подкожного введения и в форме таблеток в дозе 15 мг/нед. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):175–82. doi: 10.14412/1995-4484-2016-175-182.
18. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, Лукина ГВ, Олюнин ЮА, Касумова КА, Александрова ЕН, Новиков АА, Авдеева АС, Попкова ТВ, Новикова ДС, Смирнов АВ, Волков АВ, Насонов ЕЛ. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
 19. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Лукина ГВ, Канонирова МА, Муравьев ЮВ, Касумова КА, Александрова ЕН, Новиков АА, Авдеева АС, Насонов ЕЛ. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138–44. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
 20. Methotrexate [Internet]. Available from: www.pfizer.com/products/product-detail/methotrexate-0.
 21. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S5–11. doi: 10.1007/s40258-014-0146-1.
 22. Тарловская ЕИ. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(5):333–7.
 23. Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S35–45. doi: 10.1007/s40258-014-0145-2.
 24. Соколов АВ, Липатова ИС. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010;(2):44–8.
 25. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, Rodríguez W, Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):471–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
 26. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Применение биоаналогов генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(33):54–62.
 27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302.
 28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
 29. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972.
 30. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ, Демидова НВ, Гриднева ГС, Новикова ДС, Александрова ЕН, Новиков АА, Смирнов АВ, Волков АВ, Авдеева АС, Лопарева ЕВ, Олюнин ЮА, Лукина ГВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
 31. Муравьев ЮВ, Гриднева ГС, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):371–4. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374.
 32. Гриднева ГС, Муравьев ЮВ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Каратеев ДЕ. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):41–7. doi: 10.14412/1995-4484-2017-41-47.

References

1. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martín-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086–93. doi: 10.1136/ard.2008.094474.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
3. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, van der Heijde D. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
4. Cañete JD, Ariza-Ariza R, Bustabad S, Delgado C, Fernández-Carballido C, García Llorente JF, Loza E, Montilla C, Naranjo A, Pinto JA, Queiro R, Ramírez J, Tornero-Molina J. Recommendations for the use of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(4):183–90. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.011.
5. Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, Lukina GV, Zhilyaev EV, Amirdzhanova VN, Muraviyov YV, Tchichasova NV. Project: recom-



- mendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54:1–17. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
6. Ward JR. Historical perspective on the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1985;12 Suppl 12:3–6.
7. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):844–51. doi: 10.1111/1756-185X.12862.
8. Benedek TG. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF- α . *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S3–8.
9. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S9–12.
10. Sokka T. Increases in use of methotrexate since the 1980s. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S13–20.
11. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hinüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Guimbal-Schmolck C, Brandt A; MC-MTX.6/RH Study Group. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144.
12. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):213–8. doi: 10.1007/s00296-016-3621-1.
13. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
14. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilschmann-Theis D, Ghoreschi K, Zschocke I, Falk TM, Blödorn-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(10068):528–37. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
15. Tsakok T, Jabbar-Lopez ZK, Smith CH. Subcutaneous methotrexate in patients with moderate-to-severe psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):50–3. doi: 10.1111/bjd.16424.
16. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):28–34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.009.
17. Muravyev YV, Mazurov VI, Nasonov EL. Twelve-week multicenter open-label randomized comparative study of the efficacy and safety of methotrexate as a concentrated solution for subcutaneous administration and as 15-mg tablets per week for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):175–82. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-175-182.
18. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Kanonirova MA, Muravyev YV, Lukina GV, Olyunin YA, Kasumova KA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Avdeeva AA, Popkova TV, Novikova DS, Smirnov AV, Volkov AV, Nasonov EL. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
19. Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Gridneva GS, Lukina GV, Kanonirova MA, Muravyev YV, Kasumova KA, Aleksandrova EN, Novikov AA, Avdeeva AS, Nasonov EL. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: the REMARCA trial. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138–44. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
20. Methotrexate [Internet]. Available from: www.pfizer.com/products/product-detail/methotrexate-0.
21. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S5–11. doi: 10.1007/s40258-014-0146-1.
22. Tarlovskaya EL. Generics and original drugs: the view of a practical doctor. *Russian Medical Journal*. 2008;16(5):333–7. Russian.
23. Toverud EL, Hartmann K, Håkonsen H. A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generic Drug Use: What are the Global Challenges? *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13 Suppl 1:S35–45. doi: 10.1007/s40258-014-0145-2.
24. Sokolov AV, Lipatova IS. Original Products and Generics: the Problem of Choice. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2010;(2):44–8. Russian.
25. Castañeda-Hernández G, Szekeanez Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, Rodríguez W, Karateev D. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):471–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.03.019.
26. Karateev DE, Luchikhina EL. Biosimilars in the Management of Rheumatic Diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(33):54–62. Russian.
27. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315–24. doi: 10.1002/art.1780310302.
28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
29. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73. doi: 10.1002/art.21972.
30. Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, Demidova NV, Gridneva GI, Novikova DS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Smirnov AV, Volkov AV, Avdeyeva AS, Lopareva EV, Olyunin YA, Lukina GV, Popkova TV, Nasonov EL. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
31. Muravyev YV, Gridneva GI, Karateev DE, Luchikhina EL. Safety of using methotrexate solution for subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):371–4. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2015-371-374.
32. Gridneva GI, Muravyev YV, Luchikhina EL, Demidova NV, Karateev DE. Issues of optimization of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):41–7. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2017-41-47.



The use of subcutaneous methotrexate from various manufacturers in real clinical practice: a comparative study

D.E. Karateev¹ • E.L. Luchikhina¹ • G.I. Gridneva² • N.V. Demidova²

Background: Methotrexate is the main synthetic disease-modifying antirheumatic drug for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and other immunoinflammatory conditions. In the recent years, the subcutaneous form of methotrexate (SC MTX), particularly as ready-to-use syringes, has been increasingly used worldwide. Currently, several generics of SC MTX from different manufacturers are available. In literature we could not find any publications on the comparison of SC MTX generics. **Aim:** To evaluate the possibility to effectively use various SC MTXs for the treatment of RA and PsA in real clinical practice. **Materials and methods:** Patients older than 18 years old with a diagnosis of RA by ACR 1987 or ACR/EULAR 2010 criteria or diagnosis of PsA by CASPAR criteria with indications for SC MTX were included in this open-label 6-month observational study "Therapy of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate in the Subcutaneous Form in Clinical Practice (TRAMPLIN)". TRAMPLIN included two study periods: 1) a retrospective study of the safety of SC MTX from various manufacturers in clinical practice, according to patients' medical records; 632 patients (67.2% female, 32.8% male) on SC MTX were identified, and the number of adverse reactions recorded in the documentation (spontaneous reports) was determined; 2) a prospective study of the treatment duration and the reasons for the withdrawal of SC MTX from different manufacturers, which included 69 patients with RA and PsA. SC MTXs from three manufacturers were used in this study, namely Metoject (Medac GmbH, Germany); Métortrites (S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania); Methotrexat Ebewe (Sandoz Pharmaceuticals D.D., Slovenia). **Results:** In the retrospective part of the study very few adverse

events (AEs) were registered, which were related to SC MTX in the physician's opinion (41 patients, or 6.5%). Their incidence was higher in methotrexate-naïve patients. In the prospective part of the study at 3 months after the start of SC MTX therapy, 25 patients (36.2%) changed the treatment regimen (switched between the study drugs or to oral methotrexate). The main reasons for switching (20.3%) were "non-medical" events in the outpatients. AEs ranked second as a reason for the drug withdrawal (14.5%), irrespective of the manufacturer. At 6 month of the study, 38% patients were treated with Metoject, 30% with Methotrexat Ebewe, 28% with Métortrites, and 4% of patients switched to oral methotrexate. **Conclusion:** This first Russian study of SC MTX generics from three different manufacturers confirmed a good SC MTX safety profile in a large clinical sample and showed good retention rates for therapy: by the end of the observation, 96% of the patients with available follow-up data remained on SC MTX. All three SC MTXs from different manufacturers were compatible in terms of safety, tolerability, and drug survival.

Key words: methotrexate, subcutaneous, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, safety, drug survival

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL, Gridneva GI, Demidova NV. The use of subcutaneous methotrexate from various manufacturers in real clinical practice: a comparative study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):383–92. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-055.

Received 6 August 2019; revised 13 October 2019; accepted 14 October 2019; published online 22 October 2019

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.

E-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: eluluch@yandex.ru

Galina I. Gridneva – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Drug Therapy²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0928-3911>.

E-mail: galinakugno@rambler.ru

Natalia V. Demidova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Early Arthritis Laboratory²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7414-8513>.

E-mail: natasha-demidova@mail.ru

Funding

The study was carried out in the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology within a research topic "Treatment strategy for chronic inflammatory joint disorders" (state registration number of the research 01201454666, state task number 0514-2016-0027).

Conflict of interests

D.E. Karateev has received investigator's grants from Pfizer and Abbvie; provided medical advice to Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; given lectures supported by Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, OAO Pharmstandart-Leksredstva, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina has received investigator's grants from Pfizer and Biocad; given lectures supported by Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline. G.I. Gridneva and N.V. Demidova declare no obvious and potential conflict of interests related to this publication.

Authors' contribution

D.E. Karateev, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; E.L. Luchikhina, the study concept and design, data collection, management and analysis, text editing; G.I. Gridneva, the study design, clinical data collection and analysis, text editing; N.V. Demidova, clinical data collection and management, discussion of the results, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите

Новиков А.А.¹ • Александрова Е.Н.¹ • Лукина Г.В.^{1,2}

Новиков Александр Александрович – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 686 77 22.
E-mail: a.novikov@mknc.ru

Александрова Елена Николаевна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>.
E-mail: e.alexandrova@mknc.ru

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии¹, вед. науч. сотр. лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов². E-mail: g.lukina@mknc.ru

Обоснование. Важная особенность иммуннопатологического процесса при ревматоидном артрите (РА) – дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся продукцией аутоантител, и антигенспецифическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по типу Th1 с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Провоспалительные цитокины способствуют возникновению локальных воспалительных эффектов, индуцируют костную деструкцию и образование паннуса, участвуют в развитии аутоиммунных нарушений и системных проявлений. Противовоспалительные цитокины способны замедлять суставную деструкцию. Существуют данные об участии Th2 цитокинов в развитии раннего РА. Эти факты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения баланса между Th1 и Th2 типами иммунного ответа на разных стадиях данного заболевания. **Цель** – оценить значение анализа цитокинового профиля в изучении особенностей иммунологических нарушений при РА. **Материал и методы.** В ходе описательного контролируемого ретроспективного исследования обследовано 118 пациентов с РА и 33 здоровых донора. Концентрацию иммуноглобулина (Ig) класса М ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) – методом иммуноферментного анализа, цитокинов – методом мультиплексного анализа “хMAP”. **Результаты.** Уровни цитокинов в сыворотке крови изменяются в зависимости от длительности РА. Цитокиновый профиль при раннем РА, в отличие от развернутого РА

(длительностью > 6 мес.), характеризуется более высокой концентрацией провоспалительных (MIP-1α, Th1 (IFN-γ), Th17 (IL-17) цитокинов, колониестимулирующих факторов (IL-7, G-CSF) и хемокинов (IL-8, IP-10) (p < 0,05 во всех случаях). При развернутом РА уровни провоспалительных (IL-1β, -6, -15, TNF-α), противовоспалительных (IL-1ra, -10, -13, -5), Th1 (IL-2, -12), Th2 (IL-9) цитокинов и колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF) коррелируют с концентрацией IgM РФ и антителами к цитруллинированным белкам (АЦЦП, АМЦВ) (p < 0,05 во всех случаях). Обнаружена также прямая взаимосвязь (p < 0,05) концентрации СРБ с провоспалительными (IL-1β, -6, TNF-α), Th1 (IL-12), Th2 (IL-5, -9) цитокинами, а DAS28 – с провоспалительными цитокинами (IL-6) и колониестимулирующими факторами (G-CSF) (p < 0,05 во всех случаях). **Заключение.** При РА уровень цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов отражает воспалительную активность заболевания. Изменение концентраций цитокинов в крови больных РА позволяет получить представление о сложном взаимоотношении многочисленных медиаторов врожденного и приобретенного иммунитета.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, патогенез, цитокиновый профиль

Для цитирования: Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):393–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058.

Поступила 22.09.2019; доработана 16.10.2019; принята к публикации 28.10.2019; опубликована онлайн 11.11.2019

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. В основе патогенеза РА лежит генетически

детерминированная и индуцированная факторами внешней среды (курение, инфекции и др.) персистирующая активация приобретенного и врожденного иммунного ответа, направленного против разнообразных патогенов, что ведет к потере иммунологической толерантности



в отношении собственных антигенов организма [2, 3]. Важная особенность иммунопатологического процесса при РА – дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся продукцией аутоантител, и антиген-специфическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th1 типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [4, 5]. Провоспалительные цитокины способствуют возникновению локальных провоспалительных эффектов, вызывая активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз и матриксных металлопротеиназ; индуцируют костную деструкцию и образование паннуса; участвуют в развитии аутоиммунных нарушений и системных проявлений при РА [6–8]. Противовоспалительные цитокины способны замедлять суставную деструкцию. Существуют данные об участии не только Th1, но и Th2 цитокинов в развитии раннего РА. Эти факты свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения баланса между Th1 и Th2 типами иммунного ответа на разных стадиях заболевания [9, 10].

Материал и методы

Обследовано 118 пациентов с РА, из них 37 с ранним и 81 с развернутым РА, наблюдавшихся в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в период с 2010 по 2012 г. (табл. 1). Группу сравнения составили 33 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с обследованными больными.

Исследование является описательным, контролируемым, ретроспективным. Его проведение одобрено решением этического комитета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 19 от 18.09.2009). От всех участников исследования получено информированное согласие.

Концентрацию IgM ревматоидного фактора (IgM РФ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе “BN-ProSpec” (Siemens, ФРГ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) – методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов “anti-CCP” (Axis-Shield, Великобритания) и “anti-MCV” (Orgentec, ФРГ) соответственно. Цитокины определяли методом мультиплексного анализа, технологией “xMAP”, на анализаторе “Bio-Plex 200” (Bio-Rad, США).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом

Характеристика	Ранний РА	Развернутый РА
Количество пациентов, абс.	37	81
Женщины / мужчины	28/9	71/10
Возраст, годы	51 (41–62)	46 (35–58)
Длительность РА, мес.	4 (2,4–6)	9 (36–192)
DAS28, баллы	5,0 (3,9–6,0)	4,6 (3,4–5,2)
СОЭ, мм/ч	61,0 (33,0–70,0)	36,0 (24,0–45,0)
СРБ, мг/л	14,0 (6,5–28,7)	20,9 (7,6–39,4)
IgM РФ, МЕ/мл	69,5 (15,0–187,7)	42,7 (0,1–259,1)
АЦЦП, Ед/мл	64,1 (0,9–100,0)	18,8 (0,6–100,0)

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок
Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ–UQ)

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, США). Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили: Me (LQ–UQ). Соответствие форм распределения количественных переменных нормальному распределению проверяли с помощью построения гистограмм. При условии нормальности распределений и равенства дисперсий (F-критерий Фишера) сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерии Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Статистически значимым признавали уровень $p < 0,05$.

Результаты

При раннем РА наблюдается повышение уровней провоспалительных (IL-1b, IL-6, IL-15, TNF-α, MIP-1α), противовоспалительных (IL-1ra, IL-10, IL-13), Th1 (IL-2, IL-12, IFN-γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, эотаксин), Th17 (IL-17) цитокинов, колониестимулирующих факторов (IL-7, GM-CSF), стромальных и ангиогенных факторов (FGF-2, VEGF), хемокинов (IP-10); при развернутом РА – провоспалительных (IL-1b, IL-6, IL-12, IL-13, IL-15, TNF-α), противовоспалительных (IL-1ra, IL-13), Th1 (IL-2, IL-12), Th2 (IL-9), колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF).

При раннем РА обнаружен более высокий уровень Th1 (IFN-γ), Th17 цитокинов (IL-17),

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотках больных ревматоидным артритом и здоровых доноров

Цитокины	Ранний РА (n = 37)	Развернутый РА (n = 81)	Здоровые доноры (n = 33)
Провоспалительные			
IL-1 β	4,8 (3,7–13,4)*	5,59 (3,840–9,65)*	4,07 (2,61–5,0)
IL-6	47,0 (28,1–240,1)*	62,44 (21,68–186,49)*	7,78 (4,5–13,1)
IL-15	20,0 (5,1–63,1)*	27,9 (10,52–73,36)*	6,7 (3,92–17,4)
TNF- α	82,0 (50,4–162,4)*	67,68 (36,26–135,49)*	39,0 (17,2–65,0)
MIP-1 α	21,8 (14,0–32,7)*,†	11,67 (8,94–20,36)	10,82 (8,84–18,1)
Антивоспалительные			
IL-1ra	430,2 (130,1–942,0)*	283,03 (163,14–1907,19)*	150,64 (111,19–253,8)
IL-10	43,6 (26,6–131,0)*	34,15 (7,54–106,25)	13,22 (5,83–34,5)
IL-13	24,8 (17,3–71,0)*	28,52 (8,85–76,08)*	16,69 (9,9–22,4)
Th1			
IFN- γ	2434,0 (479,4–3376,0)*,†	235,45 (137,69–1463,41)	285,35 (112,2–1038,0)
IL-2	50,0 (12,0–296,6)*	24,96 (9,71–115,22)*	10,77 (5,53–13,8)
IL-12	16,0 (7,3–97,3)*	10,88 (5,29–143,82)*	5,78 (2,24–9,9)
Th2			
IL-4	6,0 (2,5–12,9)*	4,05 (0,43–7,93)	3,31 (0,21–6,0)
IL-5	5,1 (3,9–10,2)*	4,49 (0,37–16,38)	2,92 (0,2–5,2)
IL-9	116,3 (53,0–811,0)*	134,8 (58,66–833,35)*	34,17 (26,3–42,3)
Эотаксин	397,3 (99,0–1544,3)*	154,35 (42,30–606,02)	102,41 (19,39–585,7)
Th17			
IL-17	82,0 (45,0–121,0)*,†	17,09 (7,65–102,35)	22,87 (5,23–90,3)
Колонистимулирующие факторы			
IL-7	22,6 (8,8–65,5)*,†	7,97 (2,1–38,97)	8,15 (0,5–21,5)
G-CSF	164,53 (56,89–838,69)*	24,23 (9,90–82,20)*	10,86 (2,37–56,5)
GM-CSF	164,5 (57,0–838,9)*	71,06 (31,85–405,95)*	39,93 (21,6–61,3)
Стромальные и ангиогенные факторы			
FGF-2	36,2 (25,7–69,8)*	37,01 (17,14–53,06)	27,25 (19,32–44,3)
VEGF	509,3 (153,3–518,4)*	285,17 (83,72–656,31)	205,6 (64,0–313,0)
Хемокины			
IL-8	14,92 (10,14–17,62)*	7,20 (4,07–16,61)	12,47 (4,76–15,9)
IP-10	9454,0 (1609,2–18138,0)*,†	606,05 (257,24–8313,56)	717,8 (188,68–17831,0)

РА – ревматоидный артрит

Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me (LQ–UQ)

*p < 0,05 относительно здоровых доноров, †p < 0,05 при сравнении между ранней и развернутой стадиями РА

**Таблица 3.** Связь уровня цитокинов с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности при развернутом ревматоидном артрите (n = 81)

Цитокины	СРБ	DAS28
Провоспалительные		
IL-1 β	0,40 (p=0,018)	-
IL-6	0,46 (p=0,005)	0,44 (p=0,006)
TNF- α	0,44 (p=0,008)	-
Th1		
IL-12	0,42 (p=0,013)	-
Th2		
IL-5	0,35 (p=0,045)	-
IL-9	0,63 (p=0,013)	-
Колонистимулирующие факторы		
G-CSF	-	0,47 (p=0,021)
GM-CSF	0,35 (p=0,043)	-
Стромальные и ангиогенные факторы		
FGF-2	0,37 (p=0,030)	-

СРБ – С-реактивный белок

колонистимулирующих факторов (IL-7, G-CSF) и хемокинов (IL-8, IP-10, MIP-1 α) по сравнению с развернутой стадией заболевания (табл. 2).

При развернутом РА отмечена корреляция сывороточных уровней IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-9, FGF-2, GM-CSF, TNF- α с СРБ; IL-1 β , IL-6, G-CSF с DAS28 (табл. 3), а также IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, TNF- α с IgM РФ; IL-1 β , IL-1 α , IL-9, IL-15, G-CSF, GM-CSF с АЦЦП и IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-9, IL-15, GM-CSF с АМЦВ (табл. 4). При раннем РА обнаружена корреляция IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, эотаксина, GM-CSF, IFN- γ , MIP-1 α с IgM РФ; IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, эотаксина, G-CSF, GM-CSF с АМЦВ (табл. 5).

Обсуждение

При РА в синовиальной мембране происходит резкое увеличение количества активированных В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, участвующих в неоваскуляризации и лимфоангиогенезе. Хронизация воспаления достигается за счет нарастания количества активированных в процессе хрящевой и костной деструкции тканевых фибробластов, хондроцитов и остеокластов.

Цитокины играют основную роль в рекрутинге, активации и осуществлении эффекторных функций клеток, участвующих в развитии аутоиммунного воспалительного процесса при РА [11]. В ходе прогрессирования РА в периферической крови происходит изменение уровней цитокинов, принадлежащих ко всем основным функциональным классам [12–15].

Признаки дисбаланса цитокинового профиля могут отмечаться за 3–6 лет до первой манифестации заболевания [16]. Отмечено повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α), Th1 (IL-12), Th2 (эотаксин), Th17 (IL-17), Т-регуляторных (IL-10, IL-15) цитокинов и стромальных/ангиогенных факторов (FGF-2, GM-CSF) [16, 17]. После развития первых симптомов РА происходит повышение уровня и противовоспалительных

Таблица 4. Связь уровня цитокинов с аутоантителами при развернутом ревматоидном артрите (n=81)

Цитокины	IgM РФ	АЦЦП	АМЦВ
Провоспалительные			
IL-1 β	0,64 (p=0,001)	0,44 (p=0,007)	0,36 (p=0,041)
IL-6	0,45 (p=0,006)	-	-
IL-15	0,63 (p=0,001)	0,42 (p=0,009)	0,35 (p=0,043)
TNF- α	0,56 (p=0,001)	-	-
Антивоспалительные			
IL-1 α	0,63 (p=0,001)	0,43 (p=0,008)	0,48 (p=0,005)
IL-10	0,33 (p=0,004)	-	-
IL-13	0,37 (p=0,003)	-	-
IL-5	0,41 (p=0,015)	-	-
Th1			
IL-2	0,57 (p=0,001)	0,39 (p=0,019)	0,39 (p=0,001)
IL-12	0,58 (p=0,001)	-	-
Th2			
IL-9	0,78 (p=0,001)	0,47 (p=0,005)	0,69 (p=0,001)
Колонистимулирующие факторы			
G-CSF	0,46 (p=0,005)	0,40 (p=0,018)	-
GM-CSF	0,66 (p=0,001)	0,44 (p=0,008)	0,52 (p=0,003)
Хемокины			
MCP-1	0,41 (p=0,015)	-	-

АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор



Таблица 5. Связь уровней цитокинов с аутоантителами при раннем ревматоидном артрите (n = 37)

Цитокины	IgM РФ	АМЦВ
Провоспалительные		
IL-1 β	0,38 (p=0,019)	0,34 (p=0,042)
IL-6	0,48 (p=0,002)	0,42 (p=0,011)
IL-15	0,43 (p=0,008)	0,36 (p=0,033)
MIP-1 α	0,41 (p=0,012)	-
Антивоспалительные		
IL-1ra	0,59 (p=0,001)	-
IL-10	0,52 (p=0,001)	-
IL-13	0,39 (p=0,017)	-
IL-12	0,49 (p=0,002)	0,35 (p=0,040)
Th1		
IFN- γ	0,53 (p=0,001)	-
IL-2	0,56 (p=0,001)	0,38 (p=0,022)
Th2		
IL-4	0,47 (p=0,003)	-
IL-5	0,46 (p=0,004)	-
IL-9	0,78 (p=0,001)	-
Эотаксин	0,51 (p=0,001)	0,34 (p=0,042)
Th17		
IL-17	0,33 (p=0,050)	-
Колонистимулирующие факторы		
IL-7	0,46 (p=0,004)	-
G-CSF	-	0,45 (p=0,006)
GM-CSF	0,57 (p=0,001)	0,37 (p=0,031)

АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, РФ – ревматоидный фактор

цитокинов [16, 18]. W. Hueber и соавт. [19], проанализировавшие панель из 22 цитокинов в сыворотках 56 больных ранним РА, выявили увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-12, IL-13, TNF- α) и хемокинов (IP-10, MCP-1), эотаксина. Нами обнаружено повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-15, противовоспалительного IL-1ra, Th1 – IL-2 и IFN- γ , Th2 – IL-4, IL-5, IL-9, колонистимулирующего IL-7, хемокинов MIP-1 α , IL-8, MCP-1 и GM-CSF. Следует отметить, что изменения концентраций цитокинов

в крови при раннем РА необязательно напрямую связаны с воспалительными процессами в синовиальной ткани, а в большей степени отражают комплексное взаимоотношение многочисленных медиаторов врожденного и приобретенного иммунитета [12]. При раннем РА мы наблюдали более высокий уровень Th1 (IFN- γ), Th17 цитокинов (IL-17), колонистимулирующих факторов (IL-7, G-CSF), хемокинов (IL-8, IP-10, MIP-1 α) по сравнению с развернутой стадией заболевания. Для более полного понимания роли различных классов цитокинов в патогенезе раннего РА необходимы исследования больших когорт пациентов с ранним РА, а также «преклинических» образцов соответствующего биоматериала [19, 20]. Существует предположение, что повышение не только Th1, но в большей степени Th2 цитокинов в доклинический период может провоцировать появление антител к циклическим цитруллинированным белкам у больных РА. В зарубежной литературе также описаны корреляционные зависимости между содержанием в периферической крови IgM РФ, АМЦВ и концентрациями различных цитокинов (IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , VEGF, MCP-1 и MIP-1 β), что в целом совпадает с результатами настоящей работы [13, 21]. Кроме этого, нами обнаружена взаимосвязь уровней IL-1 β , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, эотаксина, GM-CSF, IFN- γ и IgA РФ при раннем РА.

В литературе приводятся противоречивые данные о взаимосвязи между активностью РА и уровнями отдельных цитокинов. Так, С.А. Hitchon и соавт. [15] выделили группу с «мягким» течением РА, характеризующуюся повышенными уровнями MIP-1 β , IL-8, IL-2, IL-12, IL-17, IL-5, IL-10 и пониженным содержанием IL-6, IL-4, IFN- γ , GM-CSF, и группу с «тяжелым» течением РА, где были повышены уровни IL-13, IL-12, TNF- α и IL-4. Однако непосредственной корреляции концентраций исследуемых биомаркеров со значениями DAS28 авторами обнаружено не было [15]. По нашим данным, при РА лишь уровень IL-6 коррелировал со значениями DAS28 и СРБ. Вместе с тем в работе S.J. Chung и соавт. сывороточная концентрация цитокинов семейства IL-6 (IL-6, IL-11, фактор, ингибирующий лейкозные клетки) коррелирует только с уровнем СРБ [22].

Заключение

Уровни цитокинов в сыворотке крови коррелируют с длительностью РА. Цитокиновый профиль при раннем РА, в отличие от РА длительностью более 6 месяцев, характеризуется более



высокой концентрацией провоспалительных, Th1, Th17 цитокинов, колониестимулирующих факторов и хемокинов. При РА уровни провоспалительных, противовоспалительных, Th1, Th2, Th17 цитокинов и колониестимулирующих факторов положительно коррелируют с концентрацией в сыворотке крови РФ и антител к циклическим цитруллинированным белкам. При развернутом РА имеется прямая взаимосвязь концентрации белков острой фазы воспаления (СРБ)

с провоспалительными, Th1, Th2 цитокинами; активности заболевания – с провоспалительными цитокинами, колониестимулирующими факторами; показателей костного и хрящевого метаболизма – с противовоспалительными цитокинами, Th2 цитокинами и хемокинами. Наряду с этим изменение концентраций цитокинов в крови способно отражать комплексное взаимоотношение многочисленных медиаторов врожденного и приобретенного иммунитета. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы А.А. Новикова «Многопараметрический анализ лабораторных биомаркеров в диагностике ревматоидного артрита», финансирование осуществлялось ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за счет средств на утвержденные НИР.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.А. Новиков – разработка дизайна проекта, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Е.Н. Александрова – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Г.В. Лукина – концепция исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277–89. doi: 10.1056/NEJM199005033221805.
- Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 737 с. [Rheumatology. National guideline. Moscow: Geotar-Media; 2008. 737 p. Russian.]
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965.
- Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201(10):1659–67. doi: 10.1084/jem.20042321.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3537–45. doi: 10.1172/JCI36389.
- Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233–42. doi: 10.1186/ar565.
- Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S81–90. doi: 10.1186/ar575.
- Lally F, Smith E, Filer A, Stone MA, Shaw JS, Nash GB, Buckley CD, Rainger GE. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3460–9. doi: 10.1002/art.21394.
- Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(3 Suppl):S39–44.
- Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–42. doi: 10.1038/nri2094.
- Alex P, Szodoray P, Knowlton N, Dozmorov IM, Turner M, Frank MB, Arthur RE, Willis L, Flinn D, Hynd RF, Carson C, Kumar A, El-Gabalawy HS, Centola M. Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):584–92.
- Meyer PW, Hodgkinson B, Ally M, Musenge E, Wade AA, Fickl H, Tikly M, Anderson R. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:158514. doi: 10.1155/2010/158514.
- Sivalingam SP, Thumboo J, Vasoo S, Thio ST, Tse C, Fong KY. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(2):96–9.
- Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, Wong K, Centola M, El-Gabalawy HS. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2336–46.
- Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):383–91. doi: 10.1002/art.27186.
- Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA, Gilliland WR, Edison JD, Norris JM, Robinson WH, Holers VM. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3161–72. doi: 10.1002/art.27638.
- Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hegdegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, Kvien TK, Wohlfahrt J, Bendtzen K, Frisch M. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premonitory and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):860–6. doi: 10.1136/ard.2007.073825.
- Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF, van Venrooij WJ, Metzger AL, Genovese MC, Robinson WH. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):712–9. doi: 10.1136/ard.2006.054924.
- Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207–14. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470.
- Hughes-Austin JM, Deane KD, Derber LA, Koffenbach JR, Zerbe GO, Sokolove J, Lahey LJ, Weisman MH, Buckner JH, Mikuls TR, O'Dell JR,



Keating RM, Gregersen PK, Robinson WH, Holers VM, Norris JM. Multiple cytokines and chemokines are associated with rheumatoid arthritis-related autoimmunity in first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Stud-

ies of the Aetiology of Rheumatoid Arthritis (SERA). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):901–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201505.

22. Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between in-

creased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J*. 2011;52(1):113–20. doi: 10.3349/ymj.2011.52.1.113.

Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis

A.A. Novikov¹ • E.N. Aleksandrova¹ • G.V. Lukina^{1,2}

Background: An important characteristic of immune pathology in rheumatoid arthritis (RA) is a B-cell tolerance defect, associated with autoantibodies production, and antigen-specific activation of Th-1 CD4⁺ T lymphocytes with an excess production of pro-inflammatory cytokines compared to anti-inflammatory ones. Pro-inflammatory cytokines contribute to the development of local inflammatory effects, induce bone destruction and pannus formation, and contribute to the development of autoimmune abnormalities and systemic manifestations. Anti-inflammatory cytokines are able to reduce the rate of joint destruction. There is evidence of the involvement of Th2 cytokines in the development of early RA. These facts suggest the need for a thorough investigation into the balance between the Th1 and Th2 types of immune response at different stages of the disease. **Aim:** To assess the importance of cytokine profiling in the evaluation of immune abnormalities in RA. **Materials and methods:** In this descriptive, controlled, retrospective study, we examined 118 patients with RA and 33 healthy donors as a control group. Serum IgM rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) levels were measured by immunonephelometry; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin antibodies (anti-MCV) were determined by an enzyme immunoassay, cytokines levels with "xMAP" technique. **Results:** Serum cytokine levels vary depending on RA duration. The cytokine profile in early RA, unlike that in established RA with a duration of more

than 6 months, is characterized by higher levels of pro-inflammatory (MIP-1α), Th1 (IFN-γ), and Th17 (IL-17) cytokines, colony-stimulating factors (IL-7, G-CSF), and chemokines (IL-8, IP-10) ($p < 0.05$ for all parameters). In established RA, the levels of pro-inflammatory (IL-1β, -6, -15, TNF-α), anti-inflammatory (IL-1ra, IL-10, IL-13, IL-5), Th1 (IL-2, IL-12), Th2 (IL-9) cytokines and colony-stimulating factors (G-CSF, GM-CSF) correlate with the concentrations of IgM RF and antibodies to citrullinated proteins (anti-CCP, anti-MCV) (all $p < 0.05$). There was also a correlation between CRP and pro-inflammatory (IL-1β, IL-6, TNF-α), Th1 (IL-12), Th2 (IL-5, IL-9) cytokine levels and between DAS28 and pro-inflammatory cytokine (IL-6) and colony-stimulating factor (G-CSF) levels (all $p < 0.05$). **Conclusion:** In RA, cytokines, chemokines and colony-stimulating factors mirror the inflammatory activity of the disease. Changes in blood concentrations of cytokines enable to get an insight into the complex interplay of numerous mediators of innate and acquired immunity.

Key words: rheumatoid arthritis, pathogenesis, cytokine profile

For citation: Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):393–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058.

Received 22 September 2019; revised 16 October 2019; accepted 28 October 2019; published online 11 November 2019

Funding

The study was conducted as a thesis by A.A. Novikov "Multiple parametric analysis of laboratory biomarkers in the diagnosis of rheumatoid arthritis", financially supported by V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from the approved research budget.

Conflict of interests

All the authors declare no potential conflict of interests that would necessitate any disclosure in this publication.

Authors' contribution

A.A. Novikov, the project design, recruitment of the patient groups, data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing; E.N. Aleksandrova, the design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; G.V. Lukina, the study concept, data collection and management, analysis of the results, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

Aleksander A. Novikov – Doctor of Biol. Sci., PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Immunology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 686 77 22. E-mail: a.novikov@mknc.ru

Elena N. Aleksandrova – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Immunology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>. E-mail: e.aleksandrova@mknc.ru

Galina V. Lukina – MD, PhD, Professor, Head of Rheumatology Department¹; Leading Research Fellow, Safety of Anti-rheumatic Therapy Monitoring Laboratory². E-mail: g.lukina@mknc.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии

Кириллова И.Г.¹ • Новикова Д.С.¹ • Попкова Т.В.¹ • Удачкина Е.В.¹ • Маркелова Е.И.¹ • Горбунова Ю.Н.¹ • Корсакова Ю.О.¹

Кириллова Ирина Геннадьевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1003-2087>
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (962) 995 85 17.
E-mail: dr.i.kirillova@yandex.ru

Новикова Диана Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Удачкина Елена Васильевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3661-6427>

Маркелова Евгения Иннокентьевна – ст. науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Горбунова Юлия Николаевна – науч. сотр., лаборатория системных ревматических заболеваний¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Корсакова Юлия Олеговна – врач, лаборатория инструментальной и ультразвуковой диагностики¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

Цель – оценить влияние противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ранним ревматоидным артритом (РА). **Материал и методы.** В исследование включено 22 пациента (17 (77%) женщин) с ХСН и достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR, 2010), медиана (Ме) возраста – 60 лет, Ме длительности заболевания – 7 месяцев. Десять пациентов (45%) были серопозитивными по ревматоидному фактору класса IgM, 22 (100%) – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Ме и интерквартильный размах DAS28 составили 5,6 [4,8; 6,5]. Диагноз ХСН верифицировали согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (2013). Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Всем пациентам была начата терапия метотрексатом (MT) с быстрым увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности MT через 3 месяца к терапии присоединяли генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), преимущественно ингибитор фактора некроза опухоли-альфа. Через 18 месяцев в ремиссии и низкой активности заболевания находились 10 (45%) больных, из них 6 (60%) пациентам проводилась терапия MT в сочетании с ГИБП. **Результаты.** Исходно у 21 (95%) пациента выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса, у 1 пациента – ХСН со сниженной фракцией выброса. Через 18 месяцев отмечена положительная динамика в виде улучшения клинических симптомов, эхокардиографических

показателей (уменьшение размера левого предсердия и индекса его конечно-систолического объема, IVRT, E' левого желудочка (ЛЖ)), диастолической функции ЛЖ. Отсутствовала декомпенсация ХСН. Диастолическая функция миокарда ЛЖ нормализовалась у 7 (32%) пациентов, достигших целевого уровня артериального давления, ремиссии (n=5) и низкой активности заболевания (n=2), преимущественно на терапии MT и ГИБП. У пациентов с РА и ХСН снизился уровень NT-proBNP со 192,2 [151,4; 266,4] до 114,0 [90,4; 163,4] пг/мл (p<0,001), нормализовался у 16 (73%) из 22 больных (p<0,001) на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА. У 5 (22%) пациентов регрессировали клинические проявления ХСН, нормализовались диастолическая функция ЛЖ и уровень NT-proBNP. **Заключение.** У больных ранним РА с ХСН на фоне противоревматической терапии отмечается улучшение клинического течения ХСН, диастолической функции ЛЖ, а также снижение уровня NT-proBNP.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP

Для цитирования: Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Удачкина ЕВ, Маркелова ЕИ, Горбунова ЮН, Корсакова ЮО. Течение хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):400–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-056.

Поступила 11.10.2019; доработана 21.10.2019; принята к публикации 22.10.2019; опубликована онлайн 25.10.2019

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, поражающее приблизительно 1% взрослого населения [1]. Смертность больных РА на 47% выше, чем в общей популяции, преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Основными причинами преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний становятся прогрессирующий атеросклероз, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), внезапная сердечная смерть [3]. Риск развития ХСН у больных РА в 1,7 раза выше, чем в общей популяции [4]. Хроническое аутоиммунное воспаление – один из ведущих факторов риска возникновения ХСН при РА, так как способствует ускоренному развитию ишемической болезни сердца и оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, а также ускоряет ремоделирование миокарда [5]. Именно поэтому основным элементом профилактики ХСН может стать проведение эффективной противовоспалительной терапии. Тем не менее в предыдущих исследованиях получены противоречивые результаты в отношении влияния противоревматической терапии на функцию сердца. В одной из работ показано, что ранняя агрессивная терапия РА не влияла на частоту возникновения ХСН и ишемической болезни сердца [6]. Однако в 10-летнем проспективном наблюдательном исследовании выявлено, что достижение низкой активности заболевания РА приводило к снижению сердечно-сосудистого риска (острого коронарного синдрома, мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки, заболеваний периферических артерий, ХСН) на 35% [7]. В этой связи представляется необходимым проведение дополнительных исследований для оценки влияния противоревматической терапии на течение ХСН.

Цель – оценить влияние противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» на течение ХСН у больных ранним РА.

Материал и методы

Дизайн работы и исходная характеристика больных описаны ранее [8]. ХСН была выявлена у 24 (33%) больных ранним РА. В данное исследование включено 22 пациента. Двое больных были в связи с отсутствием данных эхокардиографии (ЭхоКГ) в динамике. Большинство больных составили женщины – 17 (77%), медиана среднего возраста и интерквартильный размах – 60 [57; 62]

лет, медиана длительности заболевания – 7 [5; 8] месяцев; преобладали пациенты, серопозитивные по ревматоидному фактору класса IgM – 10 (45%) больных и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – 22 (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: медиана DAS28 – 5,6 [4,8; 6,5] (табл. 1, 2).

Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления (АД), ЭхоКГ, дуплексное сканирование сонных артерий. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества проводилась оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Диагноз ХСН верифицировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Общества специалистов по сердечной недостаточности (2013) при наличии у пациента четырех ключевых критериев: характерных симптомов и/или признаков ХСН (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, отеки лодыжек), объективных признаков дисфункции сердца по данным ЭхоКГ с тканевой доплерографией и по уровню натрийуретического гормона В-типа (N-концевой

Таблица 1. Общая характеристика больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Показатель	Значение
Возраст, годы*	60 [57; 62]
Пол, абс. (%)	
женщины	17 (77)
Длительность заболевания, мес.*	7 [5; 8]
Системные проявления РА, абс. (%)	4 (18)
Активность по DAS28, абс. (%)	
умеренная (3,2–5,1)	9 (41)
высокая (> 5,1)	13 (59)
РФ IgM, абс. (%)	10 (45)
АЦЦП, абс. (%)	22 (100)
DAS28*	5,6 [4,8; 6,5]
СОЭ, мм/ч*	38,5 [15,7; 56]
СРБ, мг/л*	35,7 [13,2; 91,3]
Терапия до включения, абс. (%)	
НПВП	8 (36%)

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

* Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Показатель	Значение
АГ, абс. (%)	18 (82)
САД, мм рт. ст.*	132 [120; 142]
ДАД, мм рт. ст.*	80 [70; 90]
Дислипидемия, абс. (%)	21 (96)
ОХС, ммоль/л*	5,5 [4,9; 5,8]
ХС ЛПНП, ммоль/л*	3,4 [2,9; 4,14]
ХС ЛПВП, ммоль/л*	1,3 [0,9; 1,5]
ТГ, ммоль/л*	1,25 [0,9; 1,8]
Гемоглобин, г/л*	136 [114; 139,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² *	93,0 [76,0; 119,5]
ИМТ, кг/м ² *	28,9 [26; 32]
АО, абс. (%)	22 (100)
СД 2-го типа, абс. (%)	2 (9)
АСА, абс. (%)	20 (91)
Гипертрофия левого желудочка, абс. (%)	17 (77)
ИБС, абс. (%)	9 (41)

АГ – артериальная гипертония, АО – абдоминальное ожирение, АСА – атеросклероз сонных артерий, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИА – индекс атерогенности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ТИМ – толщина интима-медиа, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

*Данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

пропептид (NT-proBNP) более 125 пг/мл) [10]. Кроме того, проводили электрокардиографию и рентгенографию легких. Тест 6-минутной ходьбы не выполнялся по причине ограничения подвижности пациентов с РА.

Эхокардиографическое исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography – ASE) [11, 12]. Диастолическая дисфункция определялась в соответствии с Рекомендациями по определению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [13]. Концентрацию NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесценции с использованием тест-системы Elecsys proBNP II (Roche Diagnostics, Швейцария). Нормальный диапазон для NT-proBNP составляет менее 125 пг/мл.

Согласно принципам стратегии «лечение до достижения цели» всем пациентам была начата терапия метотрексатом (МТ) с быстрым

увеличением дозы до 30 мг в неделю подкожно. При недостаточной эффективности МТ через 3 месяца к терапии присоединяли генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), преимущественно ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). В динамике обследовано 22 пациента с РА, проводился комплекс обследования, аналогичный первичному. Через 18 месяцев в ремиссии и низкой активности заболевания находились 10 (45%) больных, из них 6 (60%) пациентам проводилась терапия МТ в сочетании с ГИБП (адалимумаб, цертолизумаб пэгол). На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты принимали 8 (36%) больных ранним РА. Кардиопротективные препараты регулярно принимали 22 (100%) больных (табл. 3). На амбулаторном этапе кардиопротективная терапия не менялась.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания Комитета по этике при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 25 от 20.10.2009).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Связанные выборки анализировали при помощи критерия Уилкоксона. Взаимосвязь двух признаков определяли с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у 21 (95%) пациента выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ), у 1 пациента – ХСН со сниженной ФВ. У 6 (27%) больных отмечался I функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association Functional Classification – Классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), у 15 (68%) – II ФК, у 1 (5%) – III ФК. Через 18 месяцев наблюдалась положительная динамика в виде улучшения клинических симптомов (уменьшилась выраженность одышки, периферических отеков (табл. 4)), эхокардиографических показателей (уменьшение размера левого предсердия и индекса его конечно-систолического объема, IVRT (isovolumic relaxation time – время изовольюмической релаксации), E' ЛЖ) (табл. 5), диастолической функции ЛЖ. Отсутствовала декомпенсация ХСН. Исходно у 12 больных (55%) были достигнуты

**Таблица 3.** Сердечно-сосудистая терапия до включения в исследование

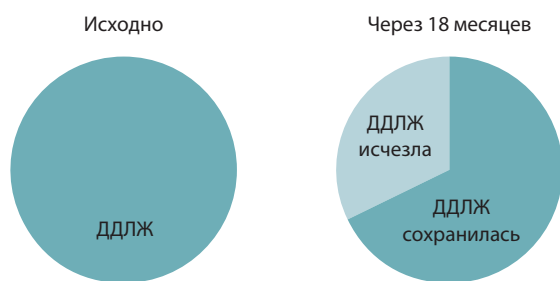
Терапия до включения, абс. (%)	Значение
Нитраты	2 (9)
Бета-блокаторы	16 (72)
Антагонисты кальция	6 (27)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	17 (77)
сартаны	1 (5)
диуретики	7 (32)
блокаторы If-каналов	2 (9)
дезагреганты	10 (45)
статины	13 (59)

Таблица 4. Динамика клинических симптомов, артериального давления и диастолической дисфункции левого желудочка у больных ранним ревматоидным артритом и хронической сердечной недостаточностью (n = 22)

Симптом / показатель	Исходно	Через 18 месяцев
Одышка, абс. (%)	21 (95)	9 (41)
Отеки, абс. (%)	6 (27)	1 (4)
Усталость, абс. (%)	22 (100)	15 (68)
САД, мм рт. ст.*	130 [120; 142]	125 [120; 130]
ДАД, мм рт. ст.*	80 [70; 90]	70 [60; 80]
ДДЛЖ, абс. (%)	22 (100)	15 (68)

ДАД – диастолическое артериальное давление, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление

*Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

**Рис. 1.** Динамика диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) у больных хронической сердечной недостаточностью и ревматоидным артритом на фоне терапии

целевые уровни АД. Через 18 месяцев у 13 (59%) больных уровень систолического и диастолического АД был в целевом диапазоне.

Диастолическая функция миокарда ЛЖ нормализовалась у 7 (32%) пациентов (рис. 1). Во всех наблюдениях был достигнут целевой уровень АД, ремиссия (n = 5) и низкая активность заболевания (n = 2). Пациенты с РА и ХСН с нормализовавшейся

диастолической функцией ЛЖ чаще получали комбинированную терапию МТ и ГИБП – 5 (71%), чем монотерапию МТ (p < 0,05).

У пациентов с РА и ХСН отмечено снижение уровня NT-proBNP со 192,2 [151,4; 266,4] до 114,0 [90,4; 163,4] пг/мл (p < 0,001), нормализация его уровня выявлена у 16 из 22 (73%) больных (p < 0,001) на фоне достижения ремиссии или низкой активности РА (рис. 2). У пациентов с сохраняющимися повышенными значениями NT-proBNP была умеренная или высокая активность заболевания.

У 5 (22%) из 22 пациентов регрессировали клинические проявления ХСН, нормализовались диастолическая функция ЛЖ и уровень NT-proBNP.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые показана положительная динамика клинических проявлений ХСН, диастолической дисфункции ЛЖ и уровня NT-proBNP у больных ранним РА и ХСН на фоне противоревматической терапии согласно стратегии «лечение до достижения цели» в течение 18 месяцев наблюдения.

В отличие от больных ХСН в общей популяции пациенты с РА страдают преимущественно ХСН с сохраненной ФВ, что обусловлено системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [14, 15]. Как известно, ведущим фактором патогенеза РА выступает циркуляция провоспалительных цитокинов с развитием воспаления в суставах [1]. Доказано также, что повышение секреции ФНО-α, интерлейкина 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-18, хемокинов влияет на развитие ХСН, преимущественно с сохраненной ФВ [16]. При РА высокий уровень ФНО-α не только вызывает деструкцию суставов, но также действует системно, влияя на работу сердца и способствуя развитию дисфункции желудочков [17].

Положительное влияние противоревматической терапии на течение ХСН у больных ранним РА может быть обусловлено блокадой «цитокинового шторма». Ряд экспериментальных исследований продемонстрировал, что цитокины могут модулировать функцию миокарда с помощью различных механизмов, включая стимуляцию гипертрофии и фиброза путем прямого воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, нарушение сократимости миокарда, влияя на внутриклеточный транспорт кальция и сигнальную трансдукцию через β-адренергические рецепторы, индукцию апоптоза и стимуляцию генов, участвующих в ремоделировании миокарда [16–18]. К тому же косвенные эффекты медиаторов

**Таблица 5.** Динамика эхокардиографических показателей у больных ранним ревматоидным артритом через 18 месяцев

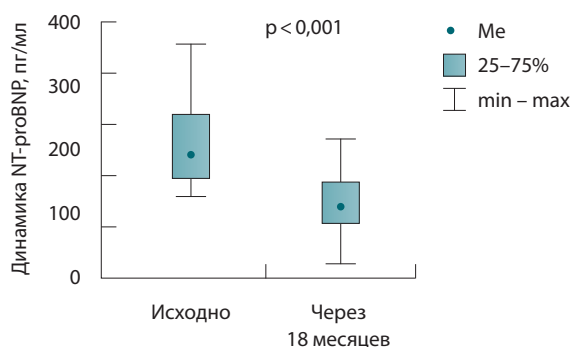
Показатель	Исходно	Через 18 месяцев	Значение <i>p</i> (критерий Уилкоксона)
ЛП, мм	38,0 [34,9; 39,1]	36,9 [33,5; 39,2]	0,02
ИКСО ЛП, см ³ /м ²	38,7 [35,9; 43,2]	36,3 [34,8; 41,2]	< 0,02
КДО ЛЖ, см ³	74,5 [62,7; 87,0]	75,8 [67,7; 88,5]	> 0,05
ТМЖП, мм	10,4 [9,7; 11,9]	9,6 [8,4; 11,3]	> 0,05
ТЗСЛЖ, мм	10,3 [9,6; 11,3]	11,6 [10,3; 11,9]	> 0,05
ФВ ЛЖ, %	63 [58; 68]	67 [62; 69]	> 0,05
Е ЛЖ, м/с	0,65 [0,57; 0,85]	0,7 [0,56; 0,82]	> 0,05
А ЛЖ, м/с	0,8 [0,7; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9]	> 0,05
Е/А ЛЖ, м/с	0,8 [0,7; 1,0]	0,9 [0,7; 1,14]	> 0,05
ДТ ЛЖ, мс	220,5 [191,8; 252,2]	213,5 [199,1; 246,0]	> 0,05
IVRT ЛЖ, мс	100,2 [81,3; 118,3]	90,4 [79,4; 103,28]	< 0,02
Е', м/с	0,09 [0,07; 1,0]	0,13 [0,12; 0,17]	< 0,04
Е/Е'	8,2 [6,0; 10,7]	5,9 [5,1; 7,6]	> 0,05

Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), ИКСО ЛП – индекс конечно-систолического объема левого предсердия, КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ФВ – фракция выброса, ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения, Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального (трикуспидального) клапана, IVRT – время изоволюмической релаксации

Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]

воспаления могут способствовать прогрессированию ХСН через нарушение функции костного мозга и развитие анемии, активацию эндотелиальных клеток и катаболизм скелетных мышц со вторичной индукцией системного воспаления у больных ХСН [16].

Получены положительные результаты применения МТ у больных РА и ХСН. Метотрексат признан золотым стандартом лечения РА,

**Рис. 2.** Динамика NT-proBNP (пг/мл) у больных ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии

благодаря иммуносупрессивным свойствам он приводит к снижению деструктивных процессов в костях, замедлению атеросклеротического процесса и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [19]. На фоне терапии МТ отмечено уменьшение риска всех сердечно-сосудистых осложнений и инфаркта миокарда у больных РА на 28 и 19% соответственно [20]. Е. Myasoedova и соавт. выявили снижение риска развития ХСН у больных РА на фоне терапии МТ по сравнению с пациентами, не получавшими МТ [21]. S. Bernatsky и соавт. показали, что терапия МТ у больных РА приводит к снижению госпитализации по поводу декомпенсации ХСН на 20% [22]. По результатам исследования, проведенного К. Gong и соавт., у больных ХСН без РА на фоне терапии МТ и снижения провоспалительных цитокинов в крови отмечено улучшение ФК по NYHA и теста с 6-ти минутной ходьбой [23].

Ранее предпринимались попытки применения ГИБП для лечения ХСН у больных без РА [24, 25]. Однако использование ингибиторов ФНО-α



в данной когорте больных привело к увеличению декомпенсации ХСН и смертности. Стоит отметить, что в приведенных исследованиях дозы этанерцепта и инфликсимаба были выше рекомендованных для применения у больных РА [24, 25]. По результатам ряда работ у больных РА, получающих терапию блокаторами ФНО- α или другими ГИБП, частота ХСН не увеличивалась или снижалась [26, 27]. В работе Т. Schau и соавт. также не было отмечено ухудшения течения ХСН на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [15]. В нашем исследовании, напротив, отмечается положительная динамика ХСН на фоне противоревматической терапии.

Имеется малое количество работ, где было бы отражено течение ХСН у больных РА. Многие исследователи опирались лишь на динамику эхокардиографических показателей, уровня маркеров воспаления и NT-proBNP.

В нашей когорте больных ранним РА и ХСН на фоне противоревматической терапии, преимущественно МТ в сочетании с ГИБП, отмечено улучшение диастолической функции миокарда. Отсутствовали случаи декомпенсации ХСН. L. Tomáš и соавт. через 12 месяцев лечения инфликсимабом также обнаружили у больных РА тенденцию к повышению показателей E/A, ФВ ЛЖ, а также снижение скорости DT ЛЖ [28]. Н. Kobayashi и соавт. выявили увеличение ФВ у больных РА на терапии тоцилизумабом [29], однако в нашей когорте больных ранним РА достоверной динамики ФВ ЛЖ не установлено. В. Løgstrop и соавт. через 2 года выявили у больных на терапии МТ изменение эхокардиографических показателей (улучшение ФВ ЛЖ, уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объема ЛЖ, улучшение глобальной продольной и поперечной деформации ЛЖ) [6].

В нашем исследовании на нормализацию диастолической функции оказывали влияние не только ремиссия и низкая активность заболевания, но и достижение целевого уровня АД. Диастолическая функция ЛЖ нормализовалась только у пациентов с целевыми уровнями АД. Хорошо известно, что при повышении АД увеличивается нагрузка на миокард ЛЖ, сопровождающаяся гипертрофией кардиомиоцитов, а также повышением содержания коллагена и фиброзом с последующим ремоделированием миокарда, апоптозом его клеток и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ [30]. В литературе встречаются данные о положительном влиянии МТ на АД. J. Baker и соавт. продемонстрировали снижение систолического

и диастолического АД через 6 месяцев терапии МТ у больных РА без предшествующей артериальной гипертензии [31].

Ранее не проводилось работ по изучению динамики NT-proBNP у больных ранним РА с ХСН на фоне противоревматической терапии. В нашем исследовании отмечена нормализация уровня NT-proBNP у $\frac{2}{3}$ больных ранним РА с ХСН, достигших ремиссии на фоне противоревматической терапии. У пациентов с длительным РА M.J. Peters и соавт. также выявили снижение уровня NT-proBNP на 18% на фоне лечения адалимумабом и связь динамики этого показателя со скоростью оседания эритроцитов [27]. Имеется лишь одно исследование, продемонстрировавшее снижение уровня NT-proBNP на 17% на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом у пациентов с РА и исходно низким уровнем NT-proBNP. Кроме того, в нем пациенты не достигли ремиссии РА на фоне терапии [28]. Н. Kobayashi и соавт. обнаружили воспалительные изменения в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием у больных РА с повышенным уровнем NT-proBNP [32]. О. Benacka и соавт. установили корреляционную связь между уровнем NT-proBNP и бессимптомной систолической дисфункцией миокарда по данным “speckle-tracking” ЭхоКГ, но не ФВ и диастолической дисфункцией [33]. Таким образом, воспаление приводит к развитию дисфункции миокарда, которая характеризуется замедленным расслаблением, повышением диастолического давления в ЛЖ, снижением сердечного выброса, вследствие чего повышается секреция NT-proBNP миокардом. Применение противоревматической терапии приводит к снижению активности РА и уменьшению секреции NT-proBNP.

Ограничением нашего исследования является небольшое количество пациентов, отсутствие группы контроля. Вместе с тем следует учитывать, что это больные ранним РА с ХСН на противоревматической терапии, то есть редкая когорта больных. В литературе нет данных о динамике течения ХСН у больных ранним РА, поэтому наше исследование представляет определенную ценность.

Заключение

У больных ранним РА с ХСН отмечается улучшение клинического течения ХСН, диастолической функции ЛЖ, а также снижение уровня NT-proBNP на фоне противоревматической терапии, проводимой согласно стратегии «лечение до достижения цели». ©



Дополнительная информация

Финансирование

Часть работы проводилась в рамках диссертационной работы «Клинико-лабораторные особенности хронической сердечной недостаточности у больных ранним ревматоидным артритом» и является фрагментом научной темы № 338 «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение» (регистрационный номер ГР 0514-2014-0003).

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

И.Г. Кириллова и Д.С. Новикова – концепция и дизайн исследования, набор клинического материала, сбор и статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста, утверждение итогового варианта рукописи; Т.В. Попкова – разработка дизайна проекта, набор клинического материала, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Удачкина, Е.И. Маркелова, Ю.Н. Горбунова, Ю.О. Корсакова – набор клинического материала, анализ полученных данных, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 17–58.
2. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Thorneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL, Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3039–44. doi: 10.1002/art.21349.
3. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):281–6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitaz G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmo-hamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
5. Новикова ДС, Кириллова ИГ, Удачкина ЕВ, Попкова ТВ. Хроническая сердечная недостаточность у больных ревматоидным артритом (часть 1): распространенность, особенности этиологии и патогенеза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):703–10. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
6. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Kjaersgaard A, Bøtker HE, Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
7. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PLCM, Popa CD. Low disease activity (DAS28≤3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1693–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
8. Кириллова ИГ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Маркелова ЕИ, Корсакова ЮО, Волков АВ, Александрова ЕН, Новиков АА, Фомичева ОА, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив.* 2015;87(5):16–23. doi: 10.17116/terarkh201587516-23.
9. Комитет экспертов РКО. Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6). doi: 10.15829/1728-8800-2011-6.
10. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Мареев ЮВ, Овчинников АГ, Беленков ЮН, Васюк ЮА, Галевич АС, Гарганеева АА, Гиляревский СР, Глезер МГ, Козиолова НА, Коц ЯИ, Лопатин ЮМ, Мартынов АИ, Моисеев ВС, Ревизишли АШ, Ситникова МЮ, Скибицкий ВВ, Соколов ЕИ, Сторожаков ГИ, Фомин ИВ, Чесникова АИ, Шляхто ЕВ, Акчурина РС, Аронов ДМ, Архипов МВ, Барт БЯ, Белоусов ЮБ, Бойцов СА, Гендлин ГЕ, Голиков АП, Голицын СП, Гуревич МА, Даниелян МО, Довгалецкий ПЯ, Задионченко ВС, Карпов РС, Карпов ЮА, Кобалава ЖД, Кузнецов ВА, Лазебник ЛБ, Насонов ЕЛ, Недогода СВ, Никитин ЮП, Оганов РГ, Панченко ЕП, Перепеч НБ, Подзолков ВИ, Поздняков ЮА, Раков АЛ, Руда МЯ, Рылова АК, Симоненко ВБ, Сидоренко БА, Староверов ИИ, Сулимов ВА, Тарловская ЕИ, Терещенко СН, Фомина ИГ, Чазова ИЕ, Драпкина ОМ. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7–81):379–472.
11. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(7):625–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165–93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007.
14. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Thorneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2603–11. doi: 10.1002/art.23798.
15. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, Butter C, Zänker M. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2029–37. doi: 10.3899/jrheum.141647.
16. Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, Karper JC, van der Harst P. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(6):369–79. doi: 10.1016/j.tcm.2018.02.003.
17. Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):pii: E1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
18. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular



- function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol.* 2018;270:253–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem.* 2015;22(16):1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
 20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 21. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM 3rd, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1601–6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
 22. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):677–80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
 23. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, Luo Q, Gao Y, Feng Y. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(1):62–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040.
 24. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109(13):1594–602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
 25. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107(25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
 26. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305–11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039.
 27. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, Nurmo-hamed MT. Tumour necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1281–5. doi: 10.1136/ard.2009.119412.
 28. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(9–10):233–8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8.
 29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1916–21. doi: 10.3899/jrheum.131540.
 30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(1):48–54. doi: 10.1161/01.cir.97.1.48.
 31. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, Cannella A, England BR, Michaud K, Caplan L, Davis LA, O'Dell J, Mikuls TR. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(4):203–9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000736.
 32. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1304–11. doi: 10.1002/acr.23138.
 33. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z, Lietava J. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(1):28–33. doi: 10.4149/BLI_2017_006.

References

1. Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. Russian clinical guidelines. In: Nasonov EL, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. p. 17–58. Russian.
2. Crowson CS, Nicola PJ, Kremers HM, O'Fallon WM, Thorneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL, Ballman KV, Gabriel SE. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease? *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3039–44. doi: 10.1002/art.21349.
3. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):281–6. doi: 10.1016/j.autrev.2008.08.004.
4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekecz Z, Sattar N, Nurmo-hamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
5. Novikova DS, Kirillova IG, Udachkina HV, Popkova TV. Chronic Heart Failure in Rheumatoid Arthritis Patients (Part I): Prevalence, Etiology and Pathogenesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):703–10. Russian. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-703-710.
6. Løgstrup BB, Ellingsen T, Pedersen AB, Kjaergaard A, Bøtker HE, Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(5):e12915. doi: 10.1111/eci.12915.
7. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PL, Poppa CD. Low disease activity (DAS28 $\leq$ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1693–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210997.
8. Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova YN, Markelova EI, Korsakova YO, Volkov AV, Alexandrova EN, Novikov AA, Fomicheva OA, Luchikhina EL, Karateev DE, Nasonov EL. Left and right ventricular diastolic dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis before prescribing disease-modifying antirheumatic therapy. *Ter Arkh.* 2015;87(5):16–23. Russian. doi: 10.17116/terarkh201587516-23.
9. Recommendations for cardiovascular prevention. The Committee of experts RKO. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6). Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2011-6.



10. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteyev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Kozioleva NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili AS, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV, Akchurin RS, Aronov DM, Arkhipov MV, Bart BYa, Belousov YuB, Boitsov SA, Gendlin GE, Golikov AP, Golitsyn SP, Gurevich MA, Danielyan MO, Dovgalevsky PYa, Zaidonchenko VS, Karpov RS, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kuznetsov VA, Lazebnik LB, Nasonov EL, Nedogoda SV, Nikitin YuP, Oganov RG, Panchenko EP, Perepech NB, Podzolkov VI, Pozdnyakov YuA, Rakov AL, Ruda MYa, Rylova AK, Simonenko VB, Sidorenko BA, Staroverov II, Sulimov VA, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomina IG, Chazova IE, Drapkina OM. SEHF, RSC and RSMIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2013;14(7–8):379–472. Russian.
11. Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7): 625–7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.058.
12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FM, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2): 79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165–93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007.
14. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum*. 2008;50(9):2603–11. doi: 10.1002/art.23798.
15. Schau T, Gottwald M, Arbach O, Seifert M, Schöpp M, Neuß M, Butter C, Zänker M. Increased Prevalence of Diastolic Heart Failure in Patients with Rheumatoid Arthritis Correlates with Active Disease, but Not with Treatment Type. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2029–37. doi: 10.3899/jrheum.141647.
16. Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, Karper JC, van der Harst P. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):369–79. doi: 10.1016/j.tcm.2018.02.003.
17. Kotyla PJ. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1739. doi: 10.3390/ijms19061739.
18. Ntusi NAB, Francis JM, Sever E, Liu A, Piechnik SK, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, Wordsworth PB, Neubauer S, Karamitsos TD. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases. *Int J Cardiol*. 2018;270:253–9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.
19. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited. *Curr Med Chem*. 2015;22(16):1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039.
20. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
21. Myasoedova E, Crowson CS, Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Davis JM 3rd, Roger VL, Therneau TM, Gabriel SE. The influence of rheumatoid arthritis disease characteristics on heart failure. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1601–6. doi: 10.3899/jrheum.100979.
22. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(5):677–80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
23. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, Luo Q, Gao Y, Feng Y. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):62–8. doi: 10.1016/j.ahj.2005.02.040.
24. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, Djian J, Drexler H, Feldman A, Kober L, Krum H, Liu P, Nieminen M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Waldenström A, Warren M, Westheim A, Zannad F, Fleming T. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (REWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594–602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
25. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
26. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116(5):305–11. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.09.039.
27. Peters MJ, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BA, Sattar N, Nurmohamed MT. Tumor necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1281–5. doi: 10.1136/ard.2009.119412.
28. Tomáš L, Lazúrová I, Oetterová M, Pundová L, Petrášová D, Studenčan M. Left ventricular morphology and function in patients with rheumatoid arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(9–10):233–8. doi: 10.1007/s00508-013-0349-8.
29. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1916–21. doi: 10.3899/jrheum.131540.
30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48–54. doi: 10.1161/01.cir.97.1.48.
31. Baker JF, Sauer B, Teng CC, George M, Cannon GW, Ibrahim S, Cannella A, England BR, Michaud K, Caplan L, Davis LA, O'Dell J, Mikuls TR. Initiation of Disease-Modifying Therapies in Rheumatoid Arthritis Is Associated With Changes in Blood Pressure. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(4):203–9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000736.
32. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1304–11. doi: 10.1002/acr.23138.
33. Benacka O, Benacka J, Blazicek P, Belansky M, Payer J, Killinger Z, Lietava J. Speckle tracking can detect subclinical myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis patients. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(1):28–33. doi: 10.4149/BLL_2017_006.



The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the anti-rheumatic therapy

I.G. Kirillova¹ • D.S. Novikova¹ • T.V. Popkova¹ • H.V. Udachkina¹ • E.I. Markelova¹ • Yu.N. Gorbunova¹ • Yu.O. Korsakova¹

Objective: To evaluate the effect of the “treat to target” anti-rheumatic therapy on the course of chronic heart failure (CHF) in patients with early rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods:** The study included 22 patients (17, or 77% female) with CHF with valid diagnosis of RA (ACR/EULAR criteria, 2010), median (Me) age of 60 years, and median disease duration of 7 months. Ten patients (45%) were seropositive for IgM rheumatoid factor and 22 (100%) had antibodies to cyclic citrulline peptide. Their median (1st; 3rd quartiles) DAS28 was 5.6 [4.8; 6.5]. The diagnosis of CHF was confirmed in accordance with the guidelines on the diagnosis and treatment of CHF by the Russian Society of Specialists in Heart Failure (2013). NT-proBNP levels were measured by electrochemiluminescence (Elecsys proBNP II, Roche Diagnostics, Switzerland). All patients were started on subcutaneous methotrexate (MT) with rapid dose titration to 30 mg weekly. If the MT was insufficiently effective, a biological disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) was added to the therapy after 3 months, mainly a TNF-alpha inhibitor. After 18 months, 10 (45%) patients were in remission and had low disease activity, 6 (60%) patients underwent MT therapy in combination with bDMARDs. **Results:** At baseline, 21 (95%) patients were diagnosed with CHF with preserved ejection fraction and one patient had CHF with reduced ejection fraction. After 18 months there was an improvement of clinical symptoms, echocardiographic parameters (reduction of the left atrium diameter and the left atrium

end-systolic volume index, IVRT, E'LV), and diastolic function of the left ventricle (LV). No episodes of acute CHF deterioration were registered. LV diastolic function normalized in 7 (32%) patients who reached the target level of blood pressure, remission (n=5) and low disease activity (n=2), mainly under the treatment with MT and bDMARDs. In patients with RA and CHF, the NT-proBNP levels decreased from 192.2 [151.4; 266.4] to 114.0 [90.4; 163.4] pg/ml (p<0.001) and became normal in 16 of 22 (73%) patients (p<0.001) with remission or low RA activity. In 5 (22%) patients, clinical CHF manifestations resolved, LV diastolic function and NT-proBNP levels were normalized. **Conclusion:** In the patients with early RA and CHF anti-rheumatic therapy improves the clinical course of CHF, LV diastolic function and reduces NT-proBNP levels.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic heart failure, NT-proBNP

For citation: Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, Udachkina HV, Markelova EI, Gorbunova YuN, Korsakova YuO. The course of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis on the anti-rheumatic therapy. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):400–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-056.

Received 11 October 2019; revised 21 October 2019; accepted 22 October 2019; published online 25 October 2019

Funding

A part of this study was conducted as a thesis “Clinical and laboratory particulars of chronic heart failure in patients with early rheumatoid arthritis” and is a fragment of the research topic No. 338 “Cardiovascular disorders in rheumatic diseases: diagnosis, prevention and treatment” (registration number GR 0514-2014-0003).

Conflict of interests

All the authors declare no potential conflict of interests that would necessitate any disclosure in this publication.

Authors' contribution

I.G. Kirillova and D.S. Novikova, the study concept and design, clinical data collection, statistical management and analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; T.V. Popkova, the development of the project design, clinical data collection, text editing, approval of the final version of the manuscript; H.V. Udachkina, E.I. Markelova, Yu.N. Gorbunova, Yu.O. Korsakova, clinical data collection, data analysis, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

Irina G. Kirillova – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (962) 995 85 17. E-mail: dr.i.kirillova@yandex.ru

Diana S. Novikova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-1549>

Tatiana V. Popkova – MD, PhD, Head of Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Helen V. Udachkina – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3661-6427>

Evgenia I. Markelova – MD, Senior Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Yulia N. Gorbunova – MD, Research Fellow, Systemic Rheumatic Diseases Laboratory¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2024-6927>

Yulia O. Korsakova – MD, Physician, Laboratory of Instrumental and Ultrasonic Diagnostics¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3052-7466>

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами?

Сафарова К.Н.¹ • Дорогойкина К.Д.¹ • Ребров А.П.¹

Сафарова Карина Николаевна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>. E-mail: kn.safarova@yandex.ru

Дорогойкина Ксения Дмитриевна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>
✉ 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (845) 249 14 37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Актуальность. Анемия – частое коморбидное состояние у пациентов со спондилоартритами (СпА). Ее развитие ассоциировано с активностью основного процесса, а в ряде случаев анемия может быть осложнением медикаментозной терапии. Изучение особенностей анемии, ее встречаемости у больных со СпА представляет значительный интерес в связи с длительно сохраняющимся воспалительным процессом, с одной стороны, и высокой частотой применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – с другой. **Цель** – оценить встречаемость НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со СпА и анемией.

Материал и методы. В одномоментное обсервационное исследование включены 107 пациентов с достоверным СпА (средний возраст 44 [36; 53] года, продолжительность СпА – 16 [9; 21] лет, 61,9% мужчин), находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2017–2018 гг. Оценены гемограмма, уровень С-реактивного белка, показатели феррокинетики (железо сыворотки, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом). Анемия устанавливалась согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от наличия признаков абсолютного железодефицита сформированы 2 группы: 1-я группа включала 13 пациентов с анемией хронического заболевания, 2-я группа – 3 больных с железодефицитной анемией и 26 больных с комбинацией анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии. Для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ пациентам с анемией выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). **Результаты.** Анемия выявлена у 42 (39,3%) пациентов, у 38 (90,5%) из них диагностирована анемия легкой степени. Нарастание активности основного процесса по изменению величины лабораторных маркеров системного воспаления (скорость оседания эритроцитов, уровень

С-реактивного белка) статистически значимо коррелировало со снижением концентрации гемоглобина ($r = -0,5715$ и $r = -0,3498$ соответственно, $p < 0,05$). По результатам ЭГДС НПВП-индуцированные эрозии слизистой оболочки пищевода и/или желудка выявлены у 1 (7,7%) пациента 1-й группы и у 1 (3,4%) больного 2-й группы. Эпизод НПВП-индуцированных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе отмечен у 4 (13,8%) больных 2-й группы, на момент исследования при ЭГДС дефектов слизистой оболочки не обнаружено. **Заключение.** Анемия выявлена более чем у трети пациентов со СпА, из них у 29 (69%) обнаружены лабораторные признаки железодефицита, но только у 1 (3,4%) больного при ЭГДС подтверждена НПВП-индуцированная гастропатия. Причиной дефицита железа у этих пациентов может быть НПВП-ассоциированная энтеропатия, что требует дополнительного обследования. Развитие железодефицита может быть патогенетически связано с длительным угнетением абсорбции алиментарного железа на фоне персистирующего системного воспаления и истощением запасов железа в отсутствие желудочно-кишечной кровопотери.

Ключевые слова: спондилоартрит, воспаление, гемоглобин, нарушение метаболизма железа, железодефицитная анемия, нестероидные противовоспалительные препараты, пептическая язва, болезни желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Сафарова КН, Дорогойкина КД, Ребров АП. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? Альманах клинической медицины. 2019;47(5):410–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.

Поступила 20.06.2018; доработана 12.07.2019; принята к публикации 17.07.2019; опубликована онлайн 26.07.2019

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация



Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением крестцово-подвздошных суставов, позвоночника, с частым вовлечением периферических суставов и энтезисов, возможными внескелетными проявлениями в виде увеита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) [1]. Анемия – частое коморбидное состояние у пациентов со СпА. Развитие анемического синдрома ассоциировано с активностью основного заболевания, а в ряде случаев может быть осложнением медикаментозной терапии [2, 3].

Целью фармакотерапии СпА является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются при СпА для уменьшения внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания, а при анкилозирующем спондилите НПВП признаны основным патогенетическим средством лечения в связи с доказанной способностью замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания [4]. Прием НПВП при анкилозирующем спондилите рекомендован в средних и высоких терапевтических дозах в длительном непрерывном режиме.

Наиболее частое осложнение терапии НПВП – развитие гастропатии и/или энтеропатии, что может вносить существенный вклад в патогенез анемии у пациентов со СпА за счет формирования истинного дефицита железа в результате желудочно-кишечной кровопотери. К основным факторам риска НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся язвенный анамнез, включая язвы, осложнившиеся кровотечением и перфорацией, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегационных препаратов, пожилой возраст, курение, прием системных глюкокортикоидов (ГК) [5]. Оценка вклада НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ в формирование железодефицита и последующее развитие анемии представляет значительный интерес в связи с высокой частотой применения препаратов данной группы у больных СпА. Актуальным остается вопрос: всегда ли анемия выступает клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов со СпА?

Цель – оценить частоту встречаемости НПВП-индуцированного поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов со СпА и анемией.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование включены 107 пациентов с достоверным диагнозом СпА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с июня 2017 по январь 2018 г. Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и более, соответствие критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального [6] или периферического [7] СпА, подписание формы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: болезнь Крона, язвенный колит и другие аутоиммунные заболевания; тяжелые инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез); онкологические и лимфопролиферативные процессы; иные хронические заболевания в фазе обострения на момент включения; беременность и лактация; дисфункциональные маточные кровотечения у женщин в течение последнего года.

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 3 от 07.11.2017).

Характеристика группы включенных в исследование пациентов, нозологическая структура СпА и проводимая лекарственная терапия приведены в табл. 1.

Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием С-реактивного белка (СРБ). Высокая активность согласно индексу BASDAI зарегистрирована у 77 (72%) пациентов, у 72 (85,7%) пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным СпА выявлена высокая и очень высокая активность заболевания по индексу ASDAS-СРБ.

У всех пациентов исследованы общий анализ крови с оценкой эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина

**Таблица 1.** Характеристика пациентов и проводимая терапия у больных со спондилоартритами

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	44 [36; 53]
Доля мужчин, %	61,2
Длительность заболевания, годы, Ме [Q1; Q3]	16 [9; 21]
Нозологическая структура СпА, n = 107 (%)	
анкилозирующий спондилит	82 (76,6)
псориатический артрит	23 (21,5)
периферический СпА	1 (0,95)
нерентгенологический аксиальный СпА	1 (0,95)
Внескелетные проявления СпА, n = 107 (%)	
увеит	21 (19,6)
псориаз	20 (18,7)
воспалительное заболевание кишечника	-
BASDAI, Ме [Q1; Q3]	6,05 [4; 7,2]
ASDAS-СРБ, n = 83, Ме [Q1; Q3]	3,49 [2,97; 4,13]
Терапия НПВП и ГК, n = 102 (%)	
НПВП	52 (51,0)
НПВП + ГК	46 (45,1)
ГК	4 (3,9)
Базисная противовоспалительная терапия, n = 61 (%)	
сульфасалазин	20 (32,8)
метотрексат	16 (26,2)
сульфасалазин + метотрексат	4 (6,6)
циклоsporин А	1 (1,6)
ингибиторы ФНО-α	8 (13,1)
ингибиторы ФНО-α + сульфасалазин/метотрексат	12 (19,7)

ГК – глюкокортикоид, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, СпА – спондилоартрит, ФНО – фактор некроза опухоли

в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, мочеви́на, креатинин, общий холестерин,

мочевая кислота, фосфор, кальций, глюкоза, гамма-глутамилтрансептидаза), уровень СРБ, показатели феррокине́тики (железо сыворотки, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом (НТЖ)). Анемия устанавливалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения при снижении уровня гемоглобина (HGB) < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [8]. Дифференциальная диагностика патогенетических вариантов анемии проводилась на основании оценки эритроцитарных индексов, изменений показателей метаболизма железа и уровня СРБ. Диагноз анемии хронического заболевания (АХЗ) устанавливался при уровне ферритина > 100 нг/мл, НТЖ < 20% и/или СРБ > 5 мг/л. Железодефицитная анемия (ЖДА) диагностировалась при уровне ферритина < 30 нг/мл и МСН < 26 пг либо при уровне ферритина < 50 нг/мл и СРБ > 10 мг/л. Анемия смешанного генеза (АХЗ + ЖДА) устанавливалась при уровне ферритина 30 (50) – 100 нг/мл, НТЖ < 20% и/или СРБ > 5 мг/л [9].

Для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ всем пациентам с анемией выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp., США), Statistica 8.0. Характер распределения признака оценивали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Учитывая ненормальное распределение, для описания признака приведены медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1 – 25-й; Q3 – 75-й квартиль). При сравнении количественных переменных использовались критерий Манна – Уитни. Корреляционная связь определялась методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анемия выявлена у 42 (39,3%) пациентов. Из них у 38 (90,5%) диагностирована анемия легкой степени, у 4 (9,5%) – средней степени тяжести, случаев тяжелой анемии не зарегистрировано. Средний возраст больных с анемией составил 38,5 [34; 47] года, среди них преобладали мужчины – 24 (57,1%). Средняя концентрация HGB у женщин была статистически значимо ($p = 0,001$) ниже, чем у мужчин (109 [103; 117] и 125 [115; 127] г/л соответственно).

Сывороточная концентрация СРБ у больных СпА с анемией составила 17,8 [7,5; 36,1] мг/л, у пациентов без анемии – 9,55 [4,8; 14] мг/л ($p = 0,0007$);



среднее значение СОЭ у пациентов с анемией – 20,5 [13; 30] мм/ч, у пациентов без анемии – 10 [6; 15] мм/ч ($p=0,0000$). Таким образом, у больных СпА с анемией активность системного воспаления была достоверно выше. Нарастание активности основного процесса (изменение величины лабораторных маркеров системного воспаления – СОЭ и уровня СРБ) статистически значимо коррелировало со снижением концентрации HGB ($r=-0,5715$ и $r=-0,3498$ соответственно, $p<0,05$) (рисунок). У пациентов со СпА выявлена обратная взаимосвязь между значением индекса ASDAS-СРБ и уровнем HGB ($r=-0,3348$; $p<0,05$).

Все пациенты со СпА и наличием анемического синдрома принимали НПВП, из них 19 (45,2%) больных также получали системные ГК в дозе 2,5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Более половины пациентов (64,3%) указали на практически ежедневный прием НПВП, при этом только четверть пациентов принимали селективные НПВП (табл. 2). Индекс приема НПВП ASAS [10], рассчитанный на период предшествующих 30 дней, составил 71,4% [42,9; 100]. Достоверной взаимосвязи между уровнем HGB и значением индекса приема НПВП ASAS не установлено. Все пациенты принимали НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. В течение 3 месяцев, предшествующих исследованию, пациентам не проводилась антианемическая терапия препаратами железа.

В зависимости от наличия лабораторных признаков абсолютного дефицита железа пациенты

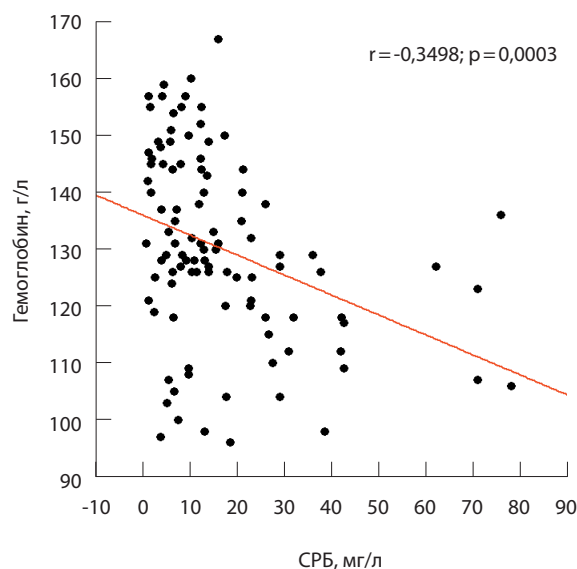
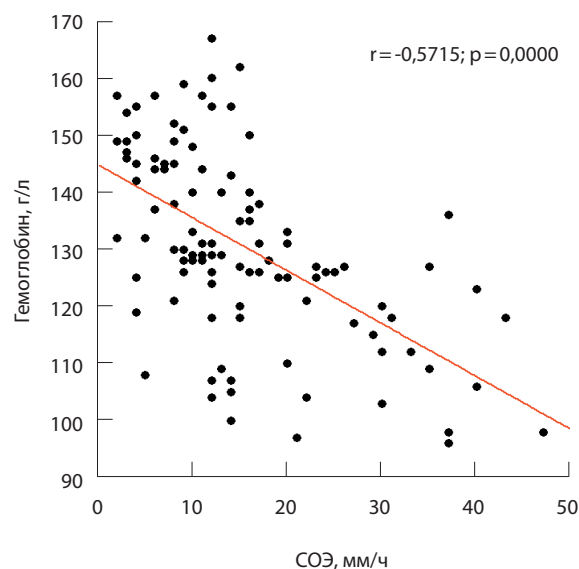
Таблица 2. Режим терапии и группы используемых нестероидных противовоспалительных препаратов у больных спондилоартритом и анемией

Показатель	Значение
Группа НПВП, n (%)	
селективные НПВП	11 (26,2)
НПВП с умеренной селективностью	16 (38,1)
неселективные НПВП ± НПВП умеренной селективности	15 (35,7)
Кратность приема НПВП в течение последнего месяца, n (%)	
5–7 дней в неделю	27 (64,3)
3–5 дней в неделю	4 (9,5)
1–3 раза в неделю	11 (26,2)

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 13 (31%) пациентов с АХЗ, 2-я группа – 26 (61,9%) больных с анемией смешанного генеза (АХЗ + ЖДА) и 3 (7,1%) пациентов с истинной ЖДА.

Среди больных СпА обеих групп отсутствовали люди старше 65 лет, на момент исследования курили 10 (23,8%) пациентов, большинство из них имели умеренный и высокий риски НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ [5]. По результатам ЭГДС поражение верхних отделов ЖКТ зарегистрировано только у 2 больных: у 1 (7,7%) больного 1-й группы выявлены



Взаимосвязь между уровнем гемоглобина и маркерами системного воспаления; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

**Таблица 3.** Риск развития НПВП-индуцированных осложнений и результаты эзофагогастродуоденоскопии у пациентов со спондилоартритом и анемией

Показатель	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 29)
Пол (женщины : мужчины)	15,4 : 84,6	55,2 : 44,8
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	38 [35; 47]	38,5 [31,5; 45,5]
Язвенный анамнез, n (%)	-	3 (10,3)
НПВП-индуцированные эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в анамнезе, n (%)	-	4 (13,8)
Риск НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ, n (%)		
низкий	2 (15,4)	3 (10,3)
умеренный	9 (69,2)	18 (62,1)
высокий	2 (15,4)	8 (27,6)
Результаты ЭГДС, n (%)		
эрозии слизистой оболочки пищевода и/или желудка	1 (7,7)	1 (3,4)
гастрит	8 (61,5)	14 (48,3)
гастродуоденит и/или эзофагит	3 (23,1)	10 (34,5)
рубцовые изменения слизистой оболочки	-	2 (6,9)
без патологии	1 (7,7)	4 (13,8)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

эрозии слизистой оболочки пищевода и желудка, у 1 (3,4%) пациента 2-й группы, имевшего язвенный анамнез, обнаружены эрозии слизистой оболочки желудка. У пациентов, имевших ранее эпизод НПВП-индуцированных эрозий слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (давностью от 3 месяцев до 10 лет), на момент исследования при ЭГДС дефектов слизистой оболочки не обнаружено. У 2 больных, имевших в анамнезе указание на язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, при ЭГДС определена рубцовая деформация пилорoduodenальной зоны (табл. 3).

Следует отметить, что во 2-й группе у 5 (17,2%) пациентов, двое из которых не имели патологических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при ЭГДС, выявлена гипоальбуминемия, что в сочетании с абсолютным железodefицитом свидетельствует о возможном наличии НПВП-энтеропатии. При поиске других возможных причин абсолютного железodefицита у пациентов 2-й группы установлено, что 1 больной

с диагностированной истинной ЖДА имел синдром недостаточности питания, а у пациентки 1-й группы в анамнезе отмечались дисфункциональные маточные кровотечения, однако на момент исследования лабораторные признаки анемического синдрома соответствовали изолированной АХЗ.

Обсуждение

Анемия – частый гематологический синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями. При ревматоидном артрите анемия выступает одним из самых распространенных внесуставных проявлений заболевания, отражает активность основного процесса, достоверно взаимосвязана с рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, признана предиктором неблагоприятного прогноза [11].

Ведущими по механизму развития патогенетическими вариантами анемии при ревматоидном артрите и СПА являются АХЗ и ЖДА либо их комбинация [2, 3, 12]. Железodefицитный компонент в развитии анемии может быть обусловлен неадекватным поступлением железа с пищей, повышенными потребностями организма, поражением ЖКТ с развитием синдрома мальабсорбции или наличием язвенной болезни желудка либо двенадцатиперстной кишки, приемом лекарственных препаратов. Развитие железodefицита может быть патогенетически связано с длительной блокадой абсорбции алиментарного железа в условиях персистирующего системного воспаления и постепенного истощения тканевых запасов железа в организме.

Несмотря на высокую распространенность СПА в популяции, данные о встречаемости и особенностях анемического синдрома у больных СПА ограничены. Установлено, что для СПА характерен цитокиновый дисбаланс со значительным увеличением секреции ряда провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 17A, 23 [13, 14]. В патогенезе АХЗ ведущую роль играет гиперпродукция ИЛ-6, приводящая к увеличению синтеза острофазового белка гепсидина. Гепсидин подавляет абсорбцию пищевого железа в кишечнике и ингибирует высвобождение железа из тканевых депо путем уменьшения экспрессии ферропортина – единственного известного экспортера железа. В результате при АХЗ формируется функциональный перераспределительный дефицит железа, а при длительном течении АХЗ возможно истощение тканевых депо с последующим развитием абсолютного железodefицита [15].



НПВП – один из немногих классов препаратов, способных индуцировать и поддерживать ремиссию у пациентов с аксиальным СпА. Согласно современным рекомендациям, НПВП следует применять длительно в максимальных терапевтических дозировках [16]. В связи с этим важным аспектом представляется осуществление регулярного мониторинга безопасности терапии НПВП, а при наличии анемического синдрома у пациентов со СпА необходим тщательный анализ причин его развития.

При ретроспективном анализе результатов исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой среди 5608 больных ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП в течение не менее 1 месяца, при ЭГДС в 12,6% случаев выявлялись язвы слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки [17]. Согласно результатам нескольких метаанализов, выполненных в 1991–2004 гг., относительный риск развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, был в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не получающими терапию препаратами данной группы [18]. В проспективном исследовании с участием 8843 пациентов с ревматоидным артритом показано, что наличие гастроэнтеропатии или пептической язвы в анамнезе, одновременный прием ГК и снижение функционального статуса пациента, обусловленное тяжелой степенью артрита, увеличивают риск серьезных НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ практически вдвое. Наличие нескольких факторов риска увеличивает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП [19]. Вместе с тем в ходе исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с участием 6431 больного с различными ревматическими заболеваниями, не установлено достоверных различий в частоте НПВП-индуцированных ЖКТ-осложнений у пациентов, принимавших только НПВП и НПВП в комбинации с ГК [20]. Следовательно, вопрос об отрицательном влиянии ГК на слизистую оболочку ЖКТ с развитием осложнений у пациентов, принимающих НПВП, требует дальнейшего изучения.

Среди осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП, поражение тонкой кишки изучено в меньшей степени. В результате отрицательного воздействия НПВП развиваются труднодиагностируемые изменения слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождающиеся повышением проницаемости кишечной стенки, транслокацией бактерий и их компонентов с последующим развитием хронического

воспаления. Наиболее частым проявлением НПВП-индуцированной энтеропатии становится наличие истинной ЖДА в сочетании с гипоальбуминемией, однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может осложняться развитием профузных кровотечений, перфорацией кишки и формированием кольцевидных стриктур [5]. Поражения тонкого отдела кишечника должны верифицироваться с помощью видеокапсульной эндоскопии, исследования маркеров воспаления кишки (фекальный кальпротектин и др.).

Таким образом, применение НПВП нуждается в постоянном мониторинге развития нежелательных реакций проводимой терапии, оценке факторов риска осложнений со стороны ЖКТ перед началом и в процессе медикаментозного лечения СпА. Анемия у пациентов со СпА должна быть вовремя диагностирована, наличие истинного железодефицитного компонента анемического синдрома требует тщательного анализа клинической ситуации и исключения желудочно-кишечной кровопотери. Учитывая результаты проведенного исследования, можно говорить о достаточно высокой безопасности применения НПВП у больных СпА, а также сделать вывод о преобладании воспалительного компонента в патогенезе развития анемического синдрома у пациентов со СпА.

Заключение

В ходе настоящего исследования анемия выявлена более чем у трети пациентов со СпА, из них у большинства (90,5%) зарегистрирована анемия легкой степени. Снижение уровня гемоглобина было существенно связано с увеличением СОЭ и уровня СРБ. У 29 (69%) больных обнаружены лабораторные признаки железодефицита, но только у 1 (3,4%) пациента при ЭГДС подтверждено НПВП-индуцированное эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ. Причиной дефицита железа у пациентов данной группы может быть наличие НПВП-ассоциированной энтеропатии, что указывает на необходимость дополнительного обследования пациентов. Развитие железодефицита может быть патогенетически связано с длительным угнетением абсорбции алиментарного железа на фоне персистирующего системного воспаления и с истощением запасов железа в отсутствие желудочно-кишечной кровопотери. Анемия далеко не во всех случаях является клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со СпА, что необходимо учитывать в клинической практике. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

К.Н. Сафарова – набор клинического материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; К.Д. Дорогойкина – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; А.П. Ребров – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reville J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
- Kim K-J, Cho C-S. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy. *Arch Rheumatol*. 2012;27(2):90–7. doi: 10.5606/tjr.2012.014.
- Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNFα drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
- Blachier M, Canoui-Poitine F, Dougados M, Lethuaut A, Fautrel B, Ferkal S, Le Corvoisier P, Farrenq V, Poulain C, Ghaleh B, Bastuji-Garin S, Claudepierre P. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(9):1686–93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН, Ивашкин ВТ, Чичасова НВ, Алексеева ЛИ, Карпов ЮА, Евсеев МА, Кукушкин МЛ, Данилов АБ, Воробьева ОВ, Амелин АВ, Новикова ДС, Драпкина ОМ, Копенкин СС, Абузарова ГР. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
- World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–47. doi: 10.1111/anae.13773.
- Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):249–51. doi: 10.1136/ard.2010.133488.
- Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):691–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202709.
- Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, Rynne M, Hamilton J, Kelly CA. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J*. 2011;87(1031):596–600. doi: 10.1136/pgmj.2011.117507.
- Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299–307. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307.
- Гайдуюкова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкарян ЭВ. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. Терапевтический архив. 2017;89(4):80–5. doi: 10.17116/terarkh201789480-85.
- Рукавицын ОА. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. Онкогематология. 2016;11(1):37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
- Гайдуюкова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Годзенко АА, Дубиков АА, Дубинина ТВ, Иванова ОН, Коротаева ТВ, Лапшина СА, Несмеянова ОБ, Никишина ИП, Раскина ТА, Румянцева ОА, Смирнов АВ, Ситало АВ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):67–74. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74.
- Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;(3):11–6.
- Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop



2007. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(8):849–56. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.012.
19. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. Dig Liver Dis. 2000;32(2):138–51. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80402-8.
20. Каратеев АЕ, Мороз ЕВ. Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП? Терапевтический архив. 2018;90(5):50–4. doi: 10.26442/terarkh201890550-54.
- ## References
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regele A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
 - Kim K-J, Cho C-S. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy. Arch Rheumatol. 2012;27(2):90–7. doi: 10.5606/tjr.2012.014.
 - Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNFα drugs and therapy-induced changes. Int J Rheum Dis. 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
 - Blachier M, Canoui-Poitaine F, Dougados M, Lethuaut A, Fautrel B, Ferkal S, Le Corvoisier P, Farrenq V, Poulain C, Ghaleh B, Bastuji-Garin S, Claudepierre P. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. Rheumatology (Oxford). 2013;52(9):1686–93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207.
 - Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyeva OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS, Abuzarova GR. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". Modern Rheumatology Journal. 2015;9(1):4–23. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 - Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
 - Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
 - World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
 - Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liunbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. Anaesthesia. 2017;72(2):233–47. doi: 10.1111/anae.13773.
 - Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(2):249–51. doi: 10.1136/ard.2010.133488.
 - Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2014;73(4):691–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202709.
 - Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, Rynne M, Hamilton J, Kelly CA. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? Postgrad Med J. 2011;87(1031):596–600. doi: 10.1136/pgmj.2011.117507.
 - Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(3):299–307. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307.
 - Gaydukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor-α inhibitors during a year. Ter Arkh. 2017;89(4):80–5. Russian. doi: 10.17116/terarkh201789480-85.
 - Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. Oncohematology. 2016;11(1):37–46. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
 - Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Godzenko AA, Dubikov AA, Dubinina TV, Ivanova ON, Korotaeva TV, Lapshina SA, Nesmeyanova OB, Nikishina IP, Raskina TA, Rummyantseva OA, Smirnov AV, Sitalo AV, Erdes ShF. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). Rheumatology Science and Practice. 2016;54(15):67–74. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-15-67-74.
 - Karateev AE, Uspenskiy YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. Use of NSAIDs and pathology of esophagus: association with core symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), frequency and risk factors of erosive esophagitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2008;(3):11–6. Russian.
 - Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(8):849–56. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.012.
 - Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. Dig Liver Dis. 2000;32(2):138–51. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80402-8.
 - Karateev AE, Moroz EV. Do glucocorticoids affect the development of ulcers and erosions of the upper gastrointestinal tract in patients taking NSAIDs? Ter Arkh. 2018;90(5):50–4. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890550-54.



Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis?

K.N. Safarova¹ • K.D. Dorogoykina¹ • A.P. Rebrov¹

Background: Anemia is a frequent comorbid conditions in patients with spondyloarthritis (SpA). Its development is associated with the activity of the underlying disorder, and in some cases can be a complication of medical treatment. Investigation into the particulars of the anemia, its prevalence in SpA patients is of considerable interest due to the long-term inflammatory process, on the one hand, and high frequency of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) usage, on the other. **Aim:** To assess the incidence of NSAID-induced lesions of upper gastrointestinal tract in patients with SpA and anemia. **Materials and methods:** This cross-sectional observational study included 107 patients with proven SpA (mean age, 44 [36; 53] years; SpA duration, 16 [9; 21] years; men, 61.9%) who were treated in the Department of Rheumatology, Saratov Regional Clinical Hospital, from 2017 to 2018. We assessed their blood cell counts, C-reactive protein levels, iron kinetic parameters (serum iron, transferrin, ferritin, transferrin saturation). Anemia was diagnosed according to the World Health Organization criteria. Two groups were formed depending on the presence of absolute iron deficiency: group 1, 13 patients with anemia of chronic disease (ACD), group 2, 3 patients with iron deficiency anemia (IDA) and 26 patients with ACD+IDA. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed to assess mucous membranes of the upper gastrointestinal tract in patients with anemia. **Results:** Anemia was found in 42 (39.3%) patients, 38 (90.5%) of them had mild anemia. The increase in the activity of the underlying disorder judged by changes in the laboratory markers of systemic inflammation (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels) significantly correlated

with a decrease in hemoglobin concentration ($r = -0.5715$ and $r = -0.3498$ respectively, $p < 0.05$). At EGDS, NSAIDs-induced erosions in the esophagus and/or stomach were found detected in 1 (7.7%) patient of the group 1 and in 1 (3.4%) patient of the group 2. A past episode of NSAIDs-induced erosions in the stomach and duodenum was noted in 4 (13.8%) patients of the group 2, whereas at the time of the study no mucous membranes defects were found at EGDS. **Conclusion:** Anemia was found in more than one third of SpA patients, with 29 of them (69%) having laboratory signs of iron deficiency, but only 1 (3.4%) patient had NSAIDs-induced gastropathy confirmed at EGDS. NSAIDs-associated enteropathy could be the cause of iron deficiency in these patients that would require additional patient examination. The development of iron deficiency can be pathophysiologically associated to prolonged inhibition of alimentary iron absorption against the background of persistent systemic inflammation and depletion of the iron pool in the absence of gastrointestinal blood losses.

Key words: spondyloarthritis, inflammation, hemoglobin, iron metabolism disorders, iron deficiency anemia, non-steroidal anti-inflammatory agents, peptic ulcer, gastrointestinal diseases

For citation: Safarova KN, Dorogoykina KD, Rebrov AP. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):410–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.

Received 20 June 2018; revised 12 July 2019; accepted 17 July 2019; published online 26 July 2019

Karina N. Safarova – Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>. E-mail: kn.safarova@yandex.ru

Ksenia D. Dorogoykina – Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Andrey P. Rebrov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

✉ 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (845) 249 14 37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Conflict of interests

Authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contribution

K.N. Safarova, clinical data collection, statistical analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; K.D. Dorogoykina, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.P. Rebrov, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text editing, approval of the final version of the manuscript. All authors have significantly contributed to the study conduct and preparation of the article, have read and approved its final version before the submission.

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, 410012, Russian Federation



Обзор

Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования)

Кильдюшевский А.В.¹ • Молочков В.А.¹ • Митина Т.А.¹ • Мойсюк Я.Г.¹ • Молочков А.В.¹

Цель – презентация известных и обсуждаемых механизмов действия экстракорпорального фотофереза (ЭКФ) при гетерогенных клинических состояниях, а также демонстрация его преимуществ перед традиционной гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапией с рекомендацией широкого внедрения в практику лечения аутоиммунных заболеваний и Т-клеточных лимфом кожи (ТЛК). **Основные положения.** Несмотря на то что были получены убедительные доказательства эффективности ЭКФ в лечении Т-клеточно-опосредованных заболеваний, единая концепция механизма его действия до сих пор не определена. В настоящем обзоре мы постарались определить значение многочисленных, иногда противоречивых и неоднозначных точек зрения на иммунобиохимические процессы восстановления механизмов иммунологической толерантности при некоторых аутоиммунных заболеваниях и ТЛК. Основное внимание уделено собственным клиническим и иммунологическим данным, полученным в результате 20-летнего опыта применения ЭКФ в клинических отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На основании этого показано, что ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях более эффективен, чем традиционные методы лечения с применением гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапии. В отличие от них ЭКФ избирательно направлен на аутореактивные Т-клетки, не индуцируя системную иммуносупрессию. Ведущая роль при этом принадлежит трансформации активированных (иммуногенных) миелоидных дендритных

клеток (ДК) в толерогенные, что сопровождается синтезом ими ингибирующих цитокинов. В контексте присутствия этих цитокинов с антигеном происходит поляризация CD4⁺ Т-лимфоцитов по пути Th2 с восстановлением дисбаланса Th1/Th2 и продуцируемых ими цитокинов. Под влиянием ЭКФ происходит запуск регуляторных антиклональных цитотоксических эффекторных клеток памяти, находящихся в терминальной стадии дифференцировки CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺, которые обеспечивают и поддерживают периферическую иммунологическую толерантность путем делеции клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов, индуцируя в них процессы апоптоза. При аутоиммунных заболеваниях ЭКФ приводит к снижению экспрессии интегриновых молекул адгезии, присутствующих на мембране аутореактивных клеток, в результате чего они теряют способность осуществлять трансэндотелиальную миграцию к клеткам-мишеням, что, в свою очередь, ведет к снижению иммуновоспалительной реакции в очаге поражения. Как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что механизм действия ЭКФ при ТЛК характеризуется активацией апоптоза опухолевых клеток, разблокированием коактивационных рецепторов на антигенпрезентирующих ДК, обеспечивающих реализацию второго сигнального пути активации Т-лимфоцитов. Результатом становится пролиферация клона противоопухолевых эффекторных клеток, продукция ДК активационных цитокинов, участвующих в поляризации CD4⁺ клеток по пути Th1. В данном обзоре обсуждается также

механизм иммуномодулирующего действия ЭКФ с точки зрения его эффекта на уровне транскрипции и трансляции белков, участвующих в патогенезе заболеваний на основе проведения молекулярных иммуногенетических исследований. Таким образом, ЭКФ способен индуцировать антигенспецифическую иммунологическую толерантность путем трансформации антигенпрезентирующих клеток, модуляции цитокинового профиля, молекул адгезии и активации, а также форматировать регуляторные Т-клетки (Tregs). **Заключение.** Несомненно, иммунобиологический метод ЭКФ имеет значительные преимущества перед известными традиционными методами гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапии аутоиммунных заболеваний, а также ТЛК.

Ключевые слова: экстракорпоральный фотоферез, Т-клеточная лимфома кожи, аутоиммунные заболевания, склеродермия, атопический дерматит, красный плоский лишай

Для цитирования: Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Митина ТА, Мойсюк ЯГ, Молочков АВ. Экстракорпоральный фотоферез – неспецифический метод иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и Т-клеточной лимфомы кожи (обзор литературы и собственные исследования). Альманах клинической медицины. 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.

Поступила 01.07.2019; доработана 18.10.2019; принята к публикации 07.11.2019; опубликована онлайн 11.11.2019



Кильдюшевский

Александр

Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Молочков Владимир

Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Митина Татьяна

Алексеевна – д-р мед. наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Мойсюк Ян

Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0002-9183>. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Молочков Антон

Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по науке и международным связям¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: anton.molochkov@gmail.com

Установлено, что в основе системных, или органоспецифических, аутоиммунных заболеваний лежат нарушения тимических, известных как положительная и отрицательная селекция Т-клеток, и внетимических механизмов. Положительной селекции подвергаются только те лимфоциты, у которых их Т-рецептор активно соединяется с молекулами как 1-го, так и 2-го класса главного комплекса гистосовместимости либо вообще не проявляет к ним сродства. Т-лимфоциты, успешно прошедшие позитивную селекцию, подвергаются проверке на способность взаимодействовать с аутоантигенами, и если их рецепторы обнаруживают высокую степень сродства к аутоэпитолам, запускаются процессы апоптоза (отрицательная селекция). В результате двух этапов отбора погибает около 98% Т-клеток. Тем не менее не все Т-лимфоциты могут избежать отрицательной селекции в тимусе. В результате лимфоциты, избежавшие отрицательной селекции, могут сформировать в периферических лимфоузлах клон аутореактивных цитотоксических клеток и Т-хелперов 1-го типа (Th1), синтезирующих провоспалительные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон- γ (IFN- γ) и др.), что усиливает иммуногенные (активационные) процессы над толерогенными. В последующем аутореактивные цитотоксические Т-лимфоциты и Th1-клетки мигрируют через стенки сосудистого эндотелия в пределы паренхимы соответствующего органа, где, взаимодействуя с целевым антигеном, индуцируют процессы апоптоза, сопровождающиеся выбросом Th1-клетками провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад воспалительных реакций, привлекая и активируя макрофаги, дендритные клетки (ДК) и В-лимфоциты.

Для того чтобы минимизировать вероятность развития такого сценария, на периферии циркулируют так называемые Т-регуляторные клетки (Tregs), имеющие фенотип CD4⁺/CD25^{+/high}/CD127⁻/FoxP3⁺, основная задача которых – распознавать и подвергать селекции аутореактивные клетки, индуцируя в них процессы апоптоза и поддерживая таким образом периферическую иммунологическую толерантность. В случае недостаточного количества этих клеток аутоиммунный процесс может прогрессировать. Снижение количества Tregs-клеток – характерная особенность большинства аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, было установлено, что ключевым фактором иммуновоспалительного процесса при аутоиммунных заболеваниях выступает

нарушение механизмов центральной и периферической иммунологической толерантности, приводящее в конце концов к нарушению процессов распознавания и презентации аутоэпитопов непраймированным клеткам иммунной системы со стороны антигенпрезентирующих ДК.

Прогресс в понимании основных иммунологических феноменов в теории аутоиммунных процессов, основанный на дисрегуляции иммуногенных и толерогенных клеток иммунной системы, открывает новые подходы к восстановлению механизмов состоятельности иммунной системы.

Один из таких перспективных и обнадеживающих подходов к лечению данной категории больных – новый иммунобиологический метод адаптивной клеточной иммунотерапии, экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ, синоним: экстракорпоральная фотохимиотерапия). Эффективность и целесообразность применения этого метода в лечении аутоиммунных заболеваний широко обсуждаются в научной медицинской литературе в течение последних двух десятилетий.

Первоначально эта технология была разработана R. Edelson и соавт. (1987) для лечения Т-клеточных лимфом кожи (ТЛК) [1]. В основе метода лежит воздействие ультрафиолетового облучения А (УФО-А) в сочетании с 8-метоксипсораленом (8-МОП) на выделенные из кровотока мононуклеарные клетки.

В 1988 г. ЭКФ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA, США) и признан наиболее эффективным методом иммунотерапии пациентов с прогрессирующей и рефрактерной ТЛК [2]. В дальнейшем ЭКФ применяли при лечении ряда аутоиммунных Т-клеточно-опосредованных заболеваний, таких как пузырчатка обыкновенная [3, 4], склеродермия [5, 6], ревматоидный артрит [7, 8], болезнь Крона [9, 10], рассеянный склероз [11] и др. В последующем, учитывая значимый клинический эффект в лечении аутоиммунных заболеваний, этот метод стали применять для купирования и профилактики реакции острого и хронического отторжения аллотрансплантата солидных органов [12–16], а также с целью купирования острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток у больных гемобластомами, устойчивыми к традиционной цитотоксической химиотерапии [17–23].

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



ЭКФ состоит из трех основных этапов. Первый этап представляет собой сбор мононуклеарных клеток (лимфоцитов и моноцитов) через временный периферический или центральный венозный доступ на клеточном сепараторе. Затем эти аутологичные мононуклеарные клетки *ex vivo* обрабатывают УФО-А (λ – 280–400 нм) в присутствии 8-МОП и, наконец, реинфузируют во время или после суточного инкубационного периода.

Описаны два принципиально разных метода выполнения процедуры ЭКФ. Они различаются устройствами, используемыми для сбора лейкоцитов и проведения УФО-А: «закрытой системой» и «открытой системой». FDA одобрена лишь «закрытая система». «Открытая система» включает ряд сепараторов для разделения клеток с последующим воздействием на них УФО-А на устройствах различного типа. Данная методика в основном применяется за пределами США.

В своей практике выделение и сбор мононуклеарных клеток мы проводили на клеточном сепараторе Haemonetics MCS⁺ (США) по протоколу PBSC (Peripheral Blood Stem Cell) с последующим облучением клеток на отечественном экстракорпоральном облучателе крови ОКУФКЭ-320/400-600/650-01 «Юлия» (ЗАО НПКФ «МЕТОМ», Россия). В качестве фотосенсибилизатора использовали отечественный препарат Аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). При лечении ТЛК выделенные клетки после облучения инкубировали в течение 20 часов при 37 °С, затем реинфузировали. В остальных случаях инкубацию не проводили. Процедуры выполняли через 2 дня в первые 2 недели, затем 1 раз в месяц 2–3 сеанса, далее в случае рецидива заболевания [24]. Несмотря на то что ЭКФ применяется уже в течение 30 лет и проведено более 2 млн процедур, до сих пор не было сообщений о его негативных цитогенетических эффектах. U.M. Peterseim и соавт. (1991), исследовав митотический индекс, тип и количество хромосомных aberrаций после проведения ЭКФ, показали, что эта процедура не связана с повышенным мутагенным риском [25]. Частота побочных реакций составляет менее 0,003%. Как правило, это тошнота, лихорадка или головная боль, носящие спорадический характер и слабо выраженные.

Цель настоящего обзора – на основе многочисленных данных литературы и собственного многолетнего опыта применения ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях и ТЛК обсудить возможные механизмы действия этой процедуры при

гетерогенных клинических состояниях, принципиально различных по своему иммуногенезу, показать неоспоримое преимущество данного метода перед традиционной гормональной, иммуносупрессивной и цитостатической терапией в отношении достижения длительной клинической ремиссии у тяжелых, терапевтически рефрактерных больных в отсутствие нежелательных реакций и осложнений и рекомендовать широко использовать этот биотерапевтический метод адоптивной клеточной иммунотерапии в протоколах лечения аутоиммунных заболеваний и ТЛК.

Экстракорпоральный фотоферез при аутоиммунных заболеваниях

Каким образом ЭКФ может вызывать и противоопухолевый иммунный ответ, и иммунную толерантность, остается открытым вопросом. В отличие от иммуносупрессивных методов лечения, ЭКФ, по-видимому, избирательно нацеливается на алло- и аутореактивные Т-клетки при аутоиммунных заболеваниях, РТПХ и после трансплантации солидных органов, не индуцируя системную иммуносупрессию [26].

Заболевания, при которых с успехом применяется ЭКФ, гетерогенны, однако все они опосредованы популяцией олигоклональных Т-клеток (клоны опухолевых Т-клеток при ТЛК, алло- или аутореактивные олигоклональные Т-клетки при РТПХ и аутоиммунных заболеваниях). Эти Т-клетки имеют уникальный Т-клеточный рецептор (TCR), представляющий собой специфический антиген, на который могут быть впоследствии нацелены индуцированные ЭКФ иммунные ответы в результате запуска антиклонотипических цитотоксических CD8 Т-клеток [27–29].

Вышеприведенные наблюдения согласуются с результатами наших исследований. Так, при изучении механизма действия ЭКФ при ограниченной склеродермии нами было обнаружено, что реинфузия измененных в результате ЭКФ аутореактивных Т-клеток (5–10% от их общего числа) приводит к уменьшению количества аутореактивных Т-клеток, очевидно, путем запуска антиклонотипических цитотоксических CD8 Т-клеток, имеющих регуляторный иммунофенотип CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺. Отсутствие молекул CD27 и CD28 свидетельствует о том, что эти клетки находятся в терминальной стадии дифференцировки, а присутствие на них молекулы CD62L ассоциирует их с эффекторами памяти [30, 31].

Эти клетки узнают специфические патологические клоны эффекторных клеток по их уникальным TCR. Продолжительность клинической

ремиссии после ЭКФ, очевидно, обусловлена длительной циркуляцией клонспецифических эффекторных клеток памяти, контролирующих ауто- или аллореактивные клоны лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях или после трансплантации солидных органов. Увеличение количества этих клеток отражает скорость их миграции в очаг воспаления и усиление апоптоза патологических эффекторных клеток. Таким образом, индуцированные в процессе ЭКФ терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти $CD3^+/CD8^+/CD27^+/CD28^+/CD62L^+$ в периферической крови у пациентов с аутоиммунными заболеваниями обеспечивают и поддерживают периферическую иммунологическую толерантность путем элиминации клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов, индуцируя в них процессы апоптоза (эффект «вето») [32]. По этому же принципу процедура ЭКФ индуцирует специфические $CD8^+$ Tregs, обеспечивающие контроль над аллореактивными Т-клетками, которые, в свою очередь, ответственны за РТПХ и отторжение солидных органов, без необходимости в генерализованной иммуносупрессии путем элиминации конкретного клона патогенных Т-клеток.

Индукция апоптоза активированных клеток в результате ЭКФ с последующей их реинфузией обеспечивает специфическими антигенами ДК, которые способны вызвать антиопухолитический иммунный ответ, направленный на данную популяцию. В связи с этим некоторые авторы рассматривают как гипотезу способность ЭКФ индуцировать иммуногенную, а не толерогенную гибель клеток [33]. Однако следует обратить внимание на то, что одним из механизмов, обеспечивающих иммунологическую толерантность, является процесс делеции ауто- или аллореактивных цитотоксических клеток за счет естественных или индуцированных $CD4^+$ и $CD8^+$ Tregs клеток. Индукция Tregs клеток возможна в результате иммуногенной стимуляции специфическим антигеном, представленным в иммуногенной форме в присутствии цитокинового микроокружения. Таким образом, первоначальная иммуногенная стимуляция в конечном итоге выражается в толерогенном эффекте.

В патогенезе Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний существенная роль отводится aberrации хелперных субпопуляций. $CD4^+$ Т-клетки, экспрессирующие хемокиновый рецептор CXCR3, под воздействием специфических антигенов поляризуются в Th1 тип, смещая равновесие между Th1/Th2 в сторону увеличения количества Th1-клеток, продуцирующих

провоспалительные цитокины IFN- γ , фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и др. Немаловажное значение для формирования иммунного воспаления имеют интегриновые молекулы адгезии, обеспечивающие рекрутинг аутореактивных клеток.

Положительное воздействие ЭКФ на диффузное поражение кожи при рефрактерной склеродермии было продемонстрировано многими исследователями [34–36]. Авторы отмечают уменьшение толщины кожи и улучшение подвижности суставов. При этом восстанавливается соотношение Th1/Th2, Th2/Th17 и увеличивается количество циркулирующих Tregs клеток. Таким образом, авторы приходят к заключению, что ЭКФ способствует купированию аутоиммунных реакций и ослабляет фиброзные процессы, тем самым замедляя прогрессирование заболевания, вследствие чего может быть эффективным методом лечения системной склеродермии. Тем не менее не все полностью согласны с вышеприведенными выводами. Так, S. Reich и соавт. (2018), изучавшие действие ЭКФ при системной склеродермии, подтверждая его эффективность при поражении кожи и суставов, полагают, что его влияние на системный процесс незначительно. В связи с этим авторы рекомендуют проводить регулярный мониторинг функции органов во время ЭКФ с целью выявления прогрессии их поражения и своевременного подключения дополнительной иммуносупрессивной терапии [37]. Наши исследования касаются опыта проведения ЭКФ при ограниченной склеродермии с признаками системности и поражением преимущественно кожи [38]. После комплексного лечения с применением ЭКФ значительное улучшение было достигнуто у 96% пациентов и еще у 4% – улучшение. Наиболее выраженный клинический эффект был получен у пациентов с продолжительностью болезни не более 3 лет и не зависел от распространенности патологического процесса.

Ранее проведенные нами исследования по изучению клинической эффективности ЭКФ у больных распространенным, в том числе резистентным к кортикостероидной терапии типичным красным плоским лишаем показали высокую клиническую эффективность этого метода лечения [39–41]. Красный плоский лишай представляет собой клеточно-опосредованное аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого активно участвуют Th1-клетки. Важная роль при этом отводится иммунным факторам, в частности разрушению аутореактивными Т-клетками базальных кератиноцитов.



В результате применения ЭКФ у рефрактерных больных нам удалось достичь полной клинической ремиссии в 65% случаях при распространенном типичном красном плоском лишае и улучшения в 35% случаев, лишь в одном случае положительного результата отмечено не было.

Было установлено, что в результате ЭКФ у больных подострым типичным красным плоским лишаем происходили изменения, характеризующиеся восстановлением естественных механизмов иммунного ответа, а именно снижением экспрессии интегриновой молекулы CD11b на аутореактивных цитотоксических Т-лимфоцитах, что затрудняло возможность их трансэндотелиальной миграции. При хронической форме наблюдалось как уменьшение количества естественных киллерных клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), так и их активация за счет снижения экспрессии молекул HLA-DR [39].

Очевидно, что благоприятный эффект, сопровождающийся уменьшением экспрессии интегриновых молекул адгезии и снижением аутореактивности клеток адоптивной и врожденной иммунной системы, обусловлен уменьшением влияния на них провоспалительных цитокинов. Из этого можно сделать вывод, что иммуномодулирующее действие ЭКФ при аутоиммунной патологии обеспечивается нормализацией соотношения между Th1/Th2-клетками и синтезируемыми ими цитокинами. Полученные данные косвенно свидетельствуют об активации механизмов периферической иммунологической толерантности к собственным антигенным эпитолам.

В иммуногенезе хронической аллергической реакции при atopическом дерматите (АтД) основная роль также отводится дисбалансу соотношения Th1/Th2, но только в сторону увеличения количества Th2-клеток. При atopии CD4⁺ Т-клетки детерминированы экспрессией рецептора CCR4⁺ и под воздействием сигналов от аллергенов поляризуются в Th2-клетки, смещая равновесие между Th1/Th2 в сторону преобладания Th2-клеток, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ.

При применении ЭКФ в лечении рефрактерных пациентов с АтД также был достигнут клинический эффект, который выражался в значительном уменьшении площади поражения кожи с восстановлением баланса между Th1/Th2-клетками [42–44]. U. Koppelhus и соавт. (2014) при проведении рандомизированного сравнительного исследования эффективности ЭКФ и циклоспорина А (CsA) у больных АтД пришли к заключению, что «общая глобальная оценка» была значительно лучше у пациентов, которым

проводили ЭКФ по сравнению с лечением только CsA. Таким образом, авторы делают вывод о том, что ЭКФ можно признать альтернативой лечения у пациентов с тяжелым АтД, не переносящих или рефрактерных к обычным иммунодепрессантам [45].

При изучении клинической эффективности ЭКФ при АтД мы обратили внимание на повышенную экспрессию интегриновой (CD11b) молекулы адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах, которая обеспечивает возможность перемещения этих клеток через сосудистый эндотелий и дальнейшего взаимодействия с кератиноцитами [46]. Такой исход возможен благодаря присутствию на CD4⁺ Т-лимфоцитах иммуноглобулиновой (CD50) молекулы межклеточной адгезии и соответствующего лиганда на кератиноцитах. Учитывая, что CD4⁺ Т-лимфоциты относятся преимущественно к Th2-клеткам, в результате синтеза цитокинов с гуморальной направленностью происходит активация В-лимфоцитов с трансформацией их в плазматические клетки и продукцией ими IgE и IgG1. Все это сопровождается клиническими проявлениями в виде симптоматики, свойственной АтД.

После проведения ЭКФ нами была отмечена потеря интегриновой и иммуноглобулиновой молекул адгезии на CD4⁺ Т-клетках. Это событие указывало на затруднение трансэндотелиальной миграции активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов и взаимодействия с клетками-мишенями. Данное наблюдение коррелировало со снижением иммунновоспалительного процесса в коже и позволило нам предположить, что в основе иммуномодулирующего действия ЭКФ лежит восстановление рецепторно-лигандных взаимоотношений между иммунокомпетентными клетками и клетками-мишенями – кератиноцитами.

Исходя из анализа литературы и данных собственного исследования влияния ЭКФ на клетки иммунной системы, принимающие участие в аутоиммунных процессах и atopии, можно сделать вывод о том, что в результате ЭКФ происходит сдвиг иммунного ответа, который восстанавливает дисбаланс Th1/Th2 вне зависимости от исходного соотношения между этими клетками. Кажется очевидным, что выравнивание исходного дисбаланса служит следствием интерференции индуцирующих и ингибирующих сигнальных молекул, а также хемокинов, возможно, на уровне их трансляции или транскрипции, и приводит к восстановлению межклеточного взаимодействия в фазе праймирования и в эффекторной фазе. Для окончательного подтверждения

этой гипотезы необходимо проведение молекулярных иммуногенетических исследований. Многие авторы также характеризуют действие ЭКФ как иммунорегуляторное и поэтому считают его эффективным модификатором биологического ответа [47].

Таким образом, данные международного опыта и результаты собственных исследований позволяют рекомендовать ЭКФ при тяжелых и резистентных формах аутоиммунных заболеваний и атопии для широкого применения в клинической практике.

Экстракорпоральный фотоферез при Т-клеточных лимфомах кожи

ТЛК представляют собой группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом клона злокачественных эпидермотропных Т-клеток [48]. Грибовидный микоз и синдром Сезари – наиболее распространенные варианты ТЛК. Синдром Сезари с диффузной эритродермией и наличием клональных злокачественных Т-клеток в крови рассматривается как лейкомический вариант ТЛК [49]. При данном синдроме появляются атипичные мононуклеарные клетки с мозговидным ядром (клетки Сезари), которые можно обнаружить в коже, периферической крови и лимфатических узлах. Синдром Сезари обычно имеет плохой прогноз с 5-летней выживаемостью в среднем 24% [50, 51]. В патогенезе ТЛК важную роль играют хроническое воспаление, иммуносупрессия и нарушение процессов апоптоза злокачественных клеток. Блокада FAS/FAS-лигандной сигнализации служит ранней причиной того, что в злокачественных Т-клетках не запускаются процессы запрограммированной клеточной гибели, что и обуславливает кумуляцию злокачественных клеток в коже [52].

Грибовидный микоз часто напоминает экзему или псориаз в начальной фазе, но характеризуется клональной экспансией Т-клеток. Пациенты часто страдают от зудящих бляшек, однако при прогрессировании заболевания могут появиться узловые образования и опухоли. На начальных этапах заболевания применяют местное лечение. При прогрессировании проводят иммуносупрессивное лечение, химиотерапию.

Первое исследование с использованием ЭКФ показало его высокую клиническую эффективность. Частичный ответ был получен у 55,7% больных, а полная ремиссия – у 17,6% [1]. Наиболее благоприятный клинический

результат лечения отмечен у больных с наименьшим количеством клеток Сезари и низким коэффициентом CD4/CD8. В некоторых случаях, при более тяжелом течении кожного процесса, рекомендуется сочетание ЭКФ с иммуносупрессивным лечением [53, 54].

Ранние исследования объясняли терапевтический эффект ЭКФ индукцией апоптоза в опухолевых лимфоидных клетках [55, 56]. После приема фотосенсибилизатора 8-МОП его молекулы проникают в клетки, находящиеся на стадии митотического деления (опухолевые лимфоциты), и интеркалируют между тиминовыми основаниями двойной спирали ДНК за счет высокой avidности к ним. Под действием УФО-А (λ – 320–400 нм) молекулы 8-МОП приобретают активное состояние, характеризующееся прочной связью с тиминовыми основаниями, торпедируя дальнейший процесс репликации ДНК. Это служит сигналом для запуска каскада биохимических процессов, заканчивающихся апоптозом опухолевых клеток [57].

В то же время в результате воздействия на моноциты УФО-А и/или контакта с поверхностью экстракорпорального контура они подвергаются активации и трансформируются в ранние ДК, способные к фагоцитозу опухолевых лимфоидных клеток с индуцированными в них процессами апоптоза [58]. Ранние ДК экспрессируют на своей поверхности характерные маркеры (CD83, X-11, Alpha-V, Beta-V, CD1a) [59]. В результате фагоцитоза и пиноцитоза с последующим процессингом белковых молекул формируется комплекс, включающий антигенный эпитоп и молекулу главного комплекса гистосовместимости, располагающийся на мембране ДК для последующей презентации его Т-клеточному рецептору на непраймированных Т-лимфоцитах. Зрелая антигенпрезентирующая ДК характеризуется также экспрессией на своей поверхности коактивационных маркеров класса B7 (CD80 и CD86), обеспечивающих реализацию второго коактивационного сигнального пути активации Т-клеток. Эти два сигнала в присутствии ИЛ-2 обеспечивают процесс праймирования наивных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах с индукцией клона специфических противоопухолевых цитотоксических лимфоцитов. При этом необходимо помнить, что коактивационные маркеры класса B7 (CD80 и CD86) на ДК являются лигандом по меньшей мере двух рецепторов на непраймированных Т-лимфоцитах с противоположным результирующим действием. Через взаимодействие с молекулой CD28 реализуются процессы активации,



а через молекулу CTLA-4 (CD152) (цитотоксический лимфоцит-ассоциированный антиген-4) – процессы негативной активации, то есть ингибирование амплитуды активации. Таким образом, находясь в постоянном конфликте, они обеспечивают необходимую выраженность иммунного ответа, создавая тем самым условия для иммунного гомеостаза. При этом если активационный сигнал поддерживается высоким уровнем экспрессии молекулы CD28, то ингибирующий – повышенной в десятки раз avidностью молекулы CTLA-4 к их общему лиганду (CD80 и CD86). Исходя из этого следует, что ключевым регулятором активности иммунного ответа являются коактивационная молекула CD28 и ее лиганд на ДК – молекулы CD80 и CD86, обеспечивающие второй сигнальный путь активации Т-клеток. Существуют также дополнительные (акцессорные) молекулы, осуществляющие контроль и реализацию иммунного ответа, но этот анализ требует отдельного обзорного исследования.

Ранее нами было показано, что больные ТЛК характеризуются низкой экспрессией молекулы CD86 на ДК [60, 61]. Было сделано предположение, что отсутствие экспрессии данной молекулы на ДК обусловлено ее взаимодействием с противовоспалительными (толерогенными) цитокинами ИЛ-10 и трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), вырабатываемыми опухолевыми Th2-клетками, которые обладают высокой avidностью к молекулам этого класса. В результате происходит блокирование как коактивационного, так и коингибирующего сигналов. В отсутствие обоих дополнительных сигналов в микроокружении толерогенных цитокинов происходит патологическая лимфопрролиферация клона Th2-клеток с анергией к презентуемому антигену. В отсутствие ИЛ-2 (продукт Th1-клеток), обладающего не только паракринным, но и аутокринным действием, торпидируется возможность окончательной активации специфических противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов, а Th2-клетки не в состоянии пройти стадии дифференцировки и активации, но сохраняют при этом пролиферативный потенциал. Все это отражается на клинических особенностях проявления заболевания, которое характеризуется благоприятным течением несколько лет, постепенно прогрессируя в лимфому высокой степени злокачественности [62].

В последние годы появились сообщения, свидетельствующие о том, что опухолевым клоном при ТЛК могут быть Tregs-клетки. Так, A.C. Knol и соавт. (2010) показали, что больные ТЛК

характеризуются повышенным по сравнению со здоровыми донорами количеством циркулирующих Tregs-клеток, имеющих фенотип CD4⁺/CD25^{high}/FoxP3⁺ [63]. J.B. Heid и соавт. (2009) представили убедительные доказательства того, что злокачественными Т-клетками в подгруппе больных с синдромом Сезари являются Tregs-клетки [64]. Эти клетки реализуют периферическую иммунологическую толерантность путем супрессии иммунного ответа преимущественно тех клеток, которые избежали положительной селекции в тимусе. Ингибирование активационного сигнала осуществляется благодаря продукции ими цитокинов TGF- β , ИЛ-10, IFN- γ , ИЛ-35, а также прямому взаимодействию с молекулой CTLA-4, которая представлена на ее мембране. Кроме того, как цитокины, так и мембранный рецептор обладают высокой avidностью к своим лигандам на антигенпрезентирующих ДК. Взаимодействуя со своим лигандом – маркерами CD80 и CD86 – они способны блокировать функцию коактивации Т-клеток, подавляя тем самым иммунный ответ [65].

При исследовании эффективности ЭКФ и его модификации – метода трансиммунизации – при лечении 66 больных ТЛК нами был получен клинический эффект различной степени выраженности у всех больных. Диагноз был верифицирован на основании гистологических и иммуногистохимических исследований. ЭКФ проводили по стандартной методике с добавлением 20-часового инкубационного периода после УФО-А воздействия на выделенные мононуклеарные клетки. Процедуру выполняли через 1–2 дня, на курс 4 сеанса. Курс лечения проводили повторно через 1–3 месяца. Эффективность оценивали через 6 месяцев после начала лечения. У большей части пациентов на момент обследования была выявлена классическая форма грибовидного микоза, 45% больных имели инфильтративно-бляшечную и эритематозно-сквамозную стадию, 50% – эритродермическую стадию, у 3 пациентов был диагностирован синдром Сезари. В результате лечения клиническая ремиссия была достигнута у 25% больных, значительное улучшение – у 35% и улучшение – у 40% больных. Наилучшие результаты лечения достигнуты у больных с эритродермией.

В процессе курса ЭКФ нами было отмечено существенное возрастание количества зрелых, функционально активных ДК, имеющих фенотип CD14⁺/CD36⁺/CD1a⁺/CD83⁺/CD86⁺. Полученные данные позволяют считать, что под воздействием ЭКФ в отсутствие растворимых противовоспалительных цитокинов во время инкубационного

периода *ex vivo* создаются благоприятные условия для полноценного созревания иммуногенных ДК, о чем свидетельствует высокая экспрессия на них маркера коактивации Т-клеточного рецептора CD86. Перенос в последующем этих клеток в кровеносное русло больного приводит к снижению относительного количества CD4⁺ Т-лимфоцитов и повышению цитотоксических CD8⁺ клеток. В дальнейшем при уменьшении опухолевой массы происходит нарастание зрелых иммуногенных ДК *in vivo* и снижение уровня нефункциональных неиммуногенных ДК. Учитывая динамику результатов иммунологического обследования и координируя их с клиническими результатами, можно предположить, что под влиянием данной процедуры происходит стимуляция непраймированных CD8⁺ Т-лимфоцитов с дифференцировкой их в специфические противоопухолевые цитотоксические Т-лимфоциты, способные индуцировать гранзимзависимый апоптоз опухолевых клеток.

Снижение в периферической крови CD4⁺ Т-лимфоцитов, косвенно указывающее на уменьшение опухолевого пула, подтверждает данное предположение и может говорить о формировании специфического протективного иммунного ответа, направленного на цитолиз опухолевых клеток.

Существенное значение в патогенезе ТЛК играют также молекулы межклеточной адгезии [66–69]. Многочисленные интегрины как ключевые молекулы адгезии участвуют в трансэндотелиальной миграции и диапедезе Т-клеток [70]. В дальнейшем они инициируют сигнализацию и участвуют в формировании «иммунологических синапсов» между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками [71].

При изучении экспрессии интегриновых и селектиновых молекул адгезии мы обнаружили, что больные ТЛК характеризовались высоким уровнем присутствия интегриновых молекул адгезии LFA-1 (CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18) на всех лимфоцитах периферической крови, то есть имело место повышение их функциональной активности. Экспрессия селектиновой молекулы адгезии (CD62L) на CD4⁺ Т-лимфоцитах, напротив, была крайне незначительна. Известно, что эта молекула кроме участия в трансэндотелиальной миграции обеспечивает активацию второго сигнального пути. Потеря L-селектиновой молекулы адгезии с поверхности CD4⁺ Т-лимфоцитов также может служить фактором негативной регуляции иммунного ответа на стадии праймирования наивных Т-лимфоцитов и расстройства клеточной кооперации при ТЛК [60]. После проведения курса ЭКФ

мы отметили снижение экспрессии интегриновых молекул адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах, что указывало на затруднение трансэндотелиальной миграции этих клеток и инфильтрации ими кожи пациента. Возрастание экспрессии селектиновой молекулы адгезии на CD4⁺ Т-лимфоцитах после ЭКФ происходило достаточно быстро – уже после 2–3-й процедуры. Трудно определить механизм этого возрастания, но было показано, что оно способствовало межклеточному взаимодействию на стадии праймирования Т-клеток.

Таким образом, можно констатировать: ЭКФ имеет явные преимущества перед другими методами лечения ТЛК. В основе его терапевтического действия лежит не непосредственное подавление активности опухолевого клона с разрушением опухолевых клеток, что свойственно современным химиотерапевтическим иммуносупрессивным препаратам, таргетной или checkpoint иммунотерапии на основе моноклональных антител, а разблокирование второго коактивационного сигнального пути между молекулами класса B7 на антигенпрезентирующих клетках и коактивационной молекулой CD28 на непраймированных Т-лимфоцитах с последующим формированием протективного противоопухолевого иммунного ответа. Коррекция экспрессии интегриновых и селектиновой молекул адгезии также может играть существенную роль в восстановлении иммунного гомеостаза.

Заключение и практические рекомендации

Основываясь на анализе литературы и результатов наших собственных исследований, можно прийти к следующему выводу: механизм положительного действия ЭКФ при ТЛК обусловлен активацией апоптоза опухолевых клеток, разблокированием коактивационных рецепторов на антигенпрезентирующих ДК и выпуском ДК-специфических (активационных) цитокинов, участвующих в поляризации непраймированных Т-клеток по пути Th1 типа.

Тем не менее следует заметить, что этот механизм объясняет терапевтический эффект ЭКФ при ТЛК, но не механизм действия при аутоиммунной патологии, а также при трансплантации органов и тканей, где изначально отмечается сдвиг Th1/Th2 в сторону увеличения количества Th1-клеток с нарастанием провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительных.

При аутоиммунных заболеваниях и трансплантации органов и тканей ведущая роль в купировании аутоиммунной агрессии и реакции



отторжения после ЭКФ, напротив, принадлежит трансформации активированных (иммуногенных) миелоидных ДК в толерогенные [72]. В результате наших исследований было сделано предположение, согласно которому толерогенный иммунофенотип ДК приобретают в результате индукции экспрессии поверхностных иммуноглобулинподобных транскрипторов 3 и 4 (ILT-3 и ILT-4, CD56k и CD56n), что сопровождается синтезом ДК толерогенных цитокинов, в том числе ИЛ-12 и IFN- γ . В присутствии этих цитокинов происходит поляризация непраймированных CD4- Т-лимфоцитов по пути Th2.

Решающее значение в механизме действия ЭКФ при аутоиммунных заболеваниях имеют Tregs-клетки. Активация Т-клеток у больных, прошедших процедуру ЭКФ в присутствии поляризующих цитокинов, синтезируемых фагоцитами и ДК, приводит к дифференцировке и пролиферации Tregs-клеток, играющих основную роль в восстановлении и поддержании толерантности на периферии путем делеции клона аутореактивных цитотоксических лимфоцитов при аутоиммунных состояниях и аллореактивных клеток при трансплантации органов и тканей.

Отсутствие специфичности ЭКФ при разного рода патологических процессах объясняется тем обстоятельством, что мишенью его действия могут служить нуклеиновые кислоты, в частности тимин и урацил. Как известно, молекула 8-МОП обладает высокой аффинностью к тимину и урацилу. Наиболее уязвимы эти нуклеотиды в период репликации ДНК (в процессе клеточного митоза) и транскрипции мРНК. Предположительно, в процессе транскрипции мРНК молекула 8-МОП интеркалирует между тиминном со стороны информационной спирали ДНК и урацилом со стороны матричной РНК. Под воздействием УФО-А молекула 8-МОП активируется и вызывает химические изменения в функциональных группах нуклеиновых кислот, повреждая транскрипт соответствующего рецептора. Активированная молекула 8-МОП может влиять на пиримидиновые основания РНК только во время ее ускоренной транскрипции, когда процессы контроля транскрипции ослаблены. В дальнейшем, при формировании вторичной мРНК, сплайсинг интронов может пойти по альтернативному пути: сплайсингу могут быть подвергнуты те экзоны, которые кодируют трансмембранные и/или цитоплазматические домены данных рецепторов. В результате транслируется рецепторная молекула в растворимой форме (без трансмембранного и цитоплазматического доменов), которая, в свою

очередь, будет играть роль цитокина, взаимодействуя со своим лигандом, нарушая при этом процессы активации Т-клеток и уменьшая пролиферацию аутоагрессивных эффекторных клеток.

Все это способствует восстановлению иммунного гомеостаза со стороны процессов активации и ингибирования иммунокомпетентных клеток. Предварительные данные, касающиеся этого механизма действия, были получены нами при изучении процессов индукции иммунологической толерантности у реципиентов почечного трансплантата [73]. Однако в этом обзоре мы не касаемся значения и роли ЭКФ в трансплантологии – это тема для отдельного обсуждения.

Что касается практических рекомендаций, заметим: в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского разработка и клинические исследования ЭКФ ведутся более 20 лет. За это время была показана высокая клиническая эффективность данного метода не только при вышеуказанных заболеваниях, но и при ряде других: вульгарной пузырчатке [24], псориазе [74, 75], саркоме Капоши [76, 77], миастении [78], рассеянном склерозе [79], красной волчанке [80], при трансплантации трупной почки, с целью профилактики острого отторжения аллотрансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [81–83]. Тем не менее данная методика все еще не находит широкого клинического применения в нашей стране. Очевидно, что в первую очередь это связано с недооценкой имеющихся фундаментальных знаний в области иммуногенеза опухолевых процессов и аутоиммунных заболеваний среди практических врачей. Метод ЭКФ – лечебная процедура, которая должна проводиться врачами трансфузиологами-гематологами, имеющими специальную подготовку, в тесном взаимодействии с профильными клиницистами. К сожалению, не всегда и не везде это возможно. Тем не менее исследования в этом направлении за рубежом и в нашем институте перешли от расширения показаний ЭКФ к изучению механизмов его действия на уровне представленности ключевых транскриптов рецепторных молекул и цитокинов, участвующих в формировании иммунного ответа [84]. Исследование факторов, участвующих в активации транскрипции мРНК с последующей трансляцией рецепторных белков, имеющих место в формировании aberrантных межклеточных взаимодействий, приводящих к разнообразным патологическим состояниям, позволит совершенствовать и модифицировать методы адоптивной клеточной иммунотерапии в дальнейших исследованиях.



Это даст возможность как прогнозировать эффективность лечения, так и персонализировать методологические подходы к процедуре и определять потребность в проведении ЭКФ

в отдаленном периоде. Наши рекомендации согласуются с направлением перспективных исследований авторов – основоположников метода ЭКФ [85].

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Кильдюшевский – поиск и анализ литературы, обработка и интерпретация собственного материала, написание текста; В.А. Молочков – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; Т.А. Митина – анализ литературы, написание текста; Я.Г. Мойсюк – сбор, анализ

и интерпретация данных литературы; А.В. Молочков – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам дерматологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (руководитель – проф. В.А. Молочков) О.В. Карзанову, Е.С. Якубовской, М.Г. Карташовой, Ю.В. Молочковой и Т.Е. Суховой за неоценимый вклад в практическое выполнение исследований, а также А.Я. Ольшанскому за помощь в проведении иммунологической части лабораторных исследований.

Литература

1. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med*. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
2. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):659–78. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08415.x.
3. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med*. 1990;112(4):303–5. doi: 10.7326/0003-4819-112-4-303.
4. Saraceno R, Ruzzetti M, Lanti A, Marinacci M, Chimenti S. Therapeutic options in an immunocompromised patient with pemphigus vulgaris: potential interest of plasmapheresis and extracorporeal photochemotherapy. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):354–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0415.
5. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol*. 1992;128(3):337–46. doi: 10.1001/archderm.1992.01680130051005.
6. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmayer M, Rook AH, Braverman I; Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):793–9. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1091.
7. Menkes CJ, Andreu G, Heshmati F, Hilliquin P. Extracorporeal photochemotherapy. *Br J Rheumatol*. 1992;31(11):789–90. doi: 10.1093/rheumatology/31.11.789-a.
8. Macheiner W, Jantschitsch C, Graninger W, Pálóczy K, Bálint G, Marschalkó M, Kainberger F, Breier F, Knobler RM. Sézary syndrome and seronegative polyarthritis: treatment with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):220–6. doi: 10.1067/mjd.2003.11.
9. Reinisch W, Nahavandi H, Santella R, Zhang Y, Gasché C, Moser G, Waldhör T, Gangl A, Vogel-sang H, Knobler R. Extracorporeal photochemotherapy in patients with steroid-dependent Crohn's disease: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(9):1313–22. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01054.x.
10. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of refractory Crohn's disease. *Transfus Apher Sci*. 2007;37(2):171–4. doi: 10.1016/j.transci.2007.08.001.
11. Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, Stanzani L, Tagliabue E, Zoia C, Grimaldi M, Isella V, Rota S, Ferrarese C, Frattola L. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2006;27(1):24–32. doi: 10.1007/s10072-006-0561-7.
12. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *Photopheresis Transplantation Study Group*. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1744–51. doi: 10.1056/NEJM199812103392404.
13. Urbani L, Mazzoni A, Catalano G, De Simone P, Vanacore R, Pardi C, Bortoli M, Biancofiore G, Campani D, Perrone V, Mosca F, Scatena F, Filippini F. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(10):3068–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.071.
14. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher*. 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
15. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, Menichetti F, Brunetto MR, Scatena F, Filippini F. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers. *Transplantation*. 2008;86(12):1666–71. doi: 10.1097/TP.0b013e31818fe505.
16. Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *J Clin Apher*. 2011;26(3):146–51. doi: 10.1002/jca.20274.
17. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Hönigsman H, Ciovia M, Knobler RM. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998;92(9):3098–104.
18. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. *Transfusion*. 2001;41(10):1299–305. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101299.x.



19. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9): 719–25. doi: 10.1038/sj.bmt.1703529.
20. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher.* 2002;6(4):296–304. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00448.x.
21. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1129–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
22. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. *Ther Adv Hematol.* 2013;4(5):320–34. doi: 10.1177/2040620713490316.
23. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion.* 2013;53(10):2340–52. doi: 10.1111/trf.12059.
24. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ. Динамика клеточного иммунитета в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии у больных истинной пузырчаткой. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;4(4):71–6.
25. Peterseim UM, Küster W, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(2):81–5. doi: 10.1007/bf00371613.
26. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3(6): 302–14. doi: 10.1038/nconpc0511.
27. Cohen IR, Quintana FJ, Mimran A. Tregs in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1227–32. doi: 10.1172/JCI23396.
28. Jiang H, Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1198–208. doi: 10.1172/JCI23411.
29. Kumar V. Homeostatic control of immunity by TCR peptide-specific Tregs. *J Clin Invest.* 2004;114(9):1222–6. doi: 10.1172/JCI23166.
30. Молочков ВА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Фомина ОА. Новый иммунологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии при ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(3):13–6.
31. Фомина ОА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении ограниченной склеродермии. *Альманах клинической медицины.* 2014;31:40–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-40-46.
32. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Молочков АВ, Фомина ОА. Роль экстракорпоральной фотохимиотерапии в индукции ингибирующих механизмов иммунного ответа при ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(4):29–34.
33. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? Beyond Current Dogma. *Front Immunol.* 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
34. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol.* 2009;145(2):127–30. doi: 10.1001/archdermatol.2008.547.
35. Pileri A, Raone B, Raboni R, Giudice V, Patrizi A. Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Dermatol Online J.* 2014;20(1):21258.
36. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2012;142(2): 150–9. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.014.
37. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):348–9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.043.
38. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Молочков АВ, Ермилова АИ. Фотоферез при склеродермии с признаками системности. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2002;5(5):4–9.
39. Кильдюшевский АВ, Караулов АВ, Молочкова ЮВ. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии красного плоского лишая. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2014;3(3):14–20.
40. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочкова ЮВ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия типичного и атипичного красного плоского лишая. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(2):213–20. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220.
41. Молочков ВА, Молочкова ЮВ, Кильдюшевский АВ, Перламуртов ЮН, Глазков АА. Фотоферез – высокоэффективный метод лечения атипичного красного плоского лишая. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2017;3(3):22–9.
42. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;215(2):134–8. doi: 10.1159/000104265.
43. Hjulter KP, Vestergaard C, Deleuran M. A retrospective study of six cases of severe recalcitrant atopic dermatitis treated with long-term extracorporeal photopheresis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(6):635–6. doi: 10.2340/00015555-0952.
44. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochem Photobiol Sci.* 2013;12(1): 174–81. doi: 10.1039/c2pp25203a.
45. Koppellhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and Extracorporeal Photopheresis are Equipotent in Treating Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Cross-Over Study Comparing Two Efficient Treatment Modalities. *Front Med (Lausanne).* 2014;1:33. doi: 10.3389/fmed.2014.00033.
46. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Карзанов ОВ, Закария Аль-Бау. Динамика межклеточных взаимодействий у больных атопическим дерматитом в процессе экстракорпоральной фотохимиотерапии. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2007;6(6):20–6.
47. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology.* 1997;92(1):99–103. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00325.x.
48. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willems R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
49. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, Teague JE, Gehad A, Lowry EL, LeBoeuf NR, Krueger JG, Robins HS, Kupper TS, Clark RA. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med.* 2015;7(308):308ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9122.



50. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16; quiz 221–2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
51. Quaglini P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1308–18. doi: 10.1111/ijd.12121.
52. Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to activation-induced cell death and bystander cytotoxicity via the Fas/Fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):741–50. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23657.x.
53. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
54. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, Bonney D, Das-Gupta E, Lawson S, Malladi RK, Douglas KW, Maher T, Guest J, Hartlett L, Fisher AJ, Child F, Scarisbrick JJ. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*. 2017;177(2):287–310. doi: 10.1111/bjh.14537.
55. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol*. 1999;107(4):707–11. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01773.x.
56. Gerber A, Bohne M, Rasch J, Struy H, Ansgore S, Gollnick H. Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photoimmunotherapy as an early marker of apoptosis. *Dermatology*. 2000;201(2):111–7. doi: 10.1159/000018472.
57. Wolnicka-Glubisz A, Fraczek J, Skrzeczynska-Moncznik J, Friedlein G, Mikolajczyk T, Sarna T, Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(1):107–14.
58. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Fabiano S, Bencivelli W, Scatena F, Mosca F. In vitro treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(3):564–72. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03372.x.
59. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00014-9.
60. Кильдюшевский АВ, Ольшанский АЯ, Молочков АВ, Молочков ВА, Гордиевская МС, Аникина ЮА, Мазус АИ. Трансимунизация – новый тренд иммунотерапии Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1): 4–10.
61. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Ольшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1): 4–10.
62. Молочков АВ, Ковригина АМ, Кильдюшевский АВ, Караулов АВ. Лимфома кожи. М.: Бином; 2012. 184 с.
63. Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM, Dréno B. Absence of modulation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in CTCL patients treated with bexarotene. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):e95–102. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00993.x.
64. Heid JB, Schmidt A, Oberle N, Goerdts S, Krammer PH, Suri-Payer E, Klemke CD. FOXP3⁺CD25⁺ tumor cells with regulatory function in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2009;129(12): 2875–85. doi: 10.1038/jid.2009.175.
65. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol*. 2008;9(3):239–44. doi: 10.1038/ni1572.
66. Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J, Suzumiya J, Yoshino T, Kikuchi M. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):553–9.
67. Kallinich T, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 2003;121(5):1045–52. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12555.x.
68. Savvateeva MV, Savina MI, Markusheva LI, Samsonov VA. Relative content of cytokines in different tissues in mycosis fungoides. *Bull Exp Biol Med*. 2002;134(2):175–6. doi: 10.1023/a:1021148601424.
69. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Sato S. Thymic Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res*. 2016;76(21):6241–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0992.
70. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, Xi L, Meng Q, Langridge T, Drummond J, Donehower LA, Doddapaneni H, Muzny DM, Gibbs RA, Wheeler DA, Duvic M. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet*. 2015;47(12): 1426–34. doi: 10.1038/ng.3444.
71. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Saunders; 2007. 572 p.
72. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2002;100(3):941–7. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068.
73. Федулкина ВА, Кофиади ИА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Чуксина ЮЮ, Зулькарнаев АВ. Разработка метода оценки уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата при проведении экстракорпоральной фотохимиотерапии. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(3):173–8.
74. Кильдюшевский АВ, Ермилова АИ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении псориаза. Альманах клинической медицины. 2006;9:183–6.
75. Якубовская ЕС, Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия при псориазе и псориатическом артрите. Альманах клинической медицины. 2016;44(1):18–27. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27.
76. Молочков ВА, Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Малиновская ВВ, Карташова МГ. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоферезом и интерфероном. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008;(1):6–11.
77. Карташова МГ, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ. Иммунотерапевтический метод лечения больных саркомой Капоши. Альманах клинической медицины. 2014;34:71–7. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-71-77.
78. Сидорова ОП, Кильдюшевский АВ, Котов СВ, Неретин ВЯ, Оспельникова ТП. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение лимфоцитов крови – новый метод лечения миастении. Альманах клинической медицины. 2005;8(3):136–43.
79. Котов СВ, Кильдюшевский АВ, Сидорова ОП, Бородин АВ. Динамика уровня мононуклеаров периферической крови у больных рассеянным склерозом при проведении трансимунизации. Практическая медицина. 2018;16(10):70–4. doi: 10.32000/2072-1757-2018-10-70-74.
80. Молочков АВ, Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Багапш ЛС. Клиническая эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при красной волчанке. Альманах



- клинической медицины. 2014;34:15–9. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-15-19.
81. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Ольшанский АЯ, Фаенко АП. Значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в ингибировании процессов отторжения почечного трансплантата. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(2): 46–55. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-46-55.
 82. Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Федулкина ВА, Фаенко АП. Механизмы отторжения почечного аллотрансплантата и иммунологическая толерантность. Нефрология. 2016;20(6):33–41.
 83. Федулкина ВА, Ватазин АВ, Кильдюшевский АВ, Столяревич ЕС, Круглов ЕЕ, Кантария РО. Протокольная биопсия почечного аллотрансплантата как критерий эффективности экстракорпоральной фотохимиотерапии. Нефрология. 2016;20(6):57–66.
 84. Ying Z, Shiue L, Park K, Kollet J, Bijani P, Goswami M, Duvic M, Ni X. Correction: Blood transcriptional profiling reveals IL-1 and integrin signaling pathways associated with clinical response to extracorporeal photopheresis in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. Oncotarget. 2019;10(52):5492. doi: 10.18632/oncotarget.27197.
 85. Edelson R, Wu Y, Schneiderman J. American council on ECP (ACE): why now? J Clin Apher. 2018;33:464–8. doi: 10.1002/jca.21627.
 1. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med. 1987;316(6):297–303. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
 2. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 2008;158(4):659–78. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08415.x.
 3. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditte C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. Ann Intern Med. 1990;112(4):303–5. doi: 10.7326/0003-4819-112-4-303.
 4. Saraceno R, Ruzzetti M, Lanti A, Marinacci M, Chimenti S. Therapeutic options in an immunocompromised patient with pemphigus vulgaris: potential interest of plasmapheresis and extracorporeal photochemotherapy. Eur J Dermatol. 2008;18(3):354–6. doi: 10.1684/ejd.2008.0415.
 5. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. Arch Dermatol. 1992;128(3):337–46. doi: 10.1001/archderm.1992.01680130051005.
 6. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmayer M, Rook AH, Braverman I; Systemic Sclerosis Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol. 2006;54(5):793–9. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1091.
 7. Menkes CJ, Andreu G, Heshmati F, Hilliquin P. Extracorporeal photochemotherapy. Br J Rheumatol. 1992;31(11):789–90. doi: 10.1093/rheumatology/31.11.789-a.
 8. Macheiner W, Jantschitsch C, Graninger W, Pálóczy K, Bálint G, Marschalkó M, Kainberger F, Breier F, Knobler RM. Sézary syndrome and seronegative polyarthritis: treatment with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 2003;48(2):220–6. doi: 10.1067/mjd.2003.11.
 9. Reinisch W, Nahavandi H, Santella R, Zhang Y, Gasché C, Moser G, Waldhör T, Gangl A, Vogelsang H, Knobler R. Extracorporeal photochemotherapy in patients with steroid-dependent Crohn's disease: a prospective pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(9):1313–22. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01054.x.
 10. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of refractory Crohn's disease. Transfus Apher Sci. 2007;37(2):171–4. doi: 10.1016/j.transci.2007.08.001.
 11. Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, Stanzani L, Tagliabue E, Zoia C, Grimaldi M, Isella V, Rota S, Ferrarese C, Frattola L. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurol Sci. 2006;27(1):24–32. doi: 10.1007/s10072-006-0561-7.
 12. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, Dorent R, Rogers JG, Radovancević B, Taylor DO, Jeevanandam V, Marboe CC. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. N Engl J Med. 1998;339(24):1744–51. doi: 10.1056/NEJM199812103392404.
 13. Urbani L, Mazzoni A, Catalano G, De Simone P, Vanacore R, Pardi C, Bortoli M, Biancofiore G, Campani D, Perrone V, Mosca F, Scatena F, Filipponi F. The use of extracorporeal photopheresis for allograft rejection in liver transplant recipients. Transplant Proc. 2004;36(10):3068–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.10.071.
 14. Marques MB, Tuncer HH. Photopheresis in solid organ transplant rejection. J Clin Apher. 2006;21(1):72–7. doi: 10.1002/jca.20089.
 15. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, Menichetti F, Brunetto MR, Scatena F, Filipponi F. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients transplanted with aged livers. Transplantation. 2008;86(12):1666–71. doi: 10.1097/TP.0b013e-31818fe505.
 16. Marques MB, Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. J Clin Apher. 2011;26(3):146–51. doi: 10.1002/jca.20274.
 17. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhart B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, Krutmann J, Hönigsmann H, Ciovița M, Knobler RM. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. Blood. 1998;92(9):3098–104.
 18. Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G, Del Fante C, Bergamaschi P, Maccario R, Pession A, Locatelli F. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHD in childhood. Transfusion. 2001;41(10):1299–305. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41101299.x.
 19. Foss FM, Gorgun G, Miller KB. Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2002;29(9): 719–25. doi: 10.1038/sj.bmt.1703529.
 20. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. Ther Apher. 2002;6(4):296–304. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00448.x.
 21. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(7):1129–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018.
 22. Hart JW, Shiue LH, Shpall EJ, Alousi AM. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease: evidence and opinion. Ther Adv Hematol. 2013;4(5):320–34. doi: 10.1177/2040620713490316.



23. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare (SIdEM); Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2013;53(10):2340–52. doi: 10.1111/trf.12059.
24. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Karzanov OV. Changes in cellular immunity during extracorporeal photochemotherapy in patients with true pemphigus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2008;(4):71–6. Russian.
25. Peterseim UM, Küster U, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(2):81–5. doi: 10.1007/bf00371613.
26. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD – can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(6): 302–14. doi: 10.1038/ncponc0511.
27. Cohen IR, Quintana FJ, Mimran A. Tregs in T cell vaccination: exploring the regulation of regulation. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1227–32. doi: 10.1172/JCI23396.
28. Jiang H, Chess L. An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1198–208. doi: 10.1172/JCI23411.
29. Kumar V. Homeostatic control of immunity by TCR peptide-specific Tregs. *J Clin Invest*. 2004;114(9):1222–6. doi: 10.1172/JCI23166.
30. Molochkov VA, Molochkov AV, Kildyushevsky AV, Fomina OA. A new immunobiological method of extracorporeal photochemotherapy for circumscribed scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(3):13–6. Russian.
31. Fomina OA, Molochkov AV, Kil'dyushevsky AV. Clinical significance of extracorporeal photochemotherapy in complex treatment of localized scleroderma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;31:40–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-31-40-46.
32. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Molochkov AV, Fomina OA. Role of extracorporeal photochemotherapy in induction of the inhibitory mechanisms of immune response regulation in local scleroderma. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(4):29–34. Russian.
33. Hannani D. Extracorporeal Photopheresis: Tolerogenic or Immunogenic Cell Death? Beyond Current Dogma. *Front Immunol*. 2015;6:349. doi: 10.3389/fimmu.2015.00349.
34. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol*. 2009;145(2):127–30. doi: 10.1001/archdermatol.2008.547.
35. Pileri A, Raone B, Raboni R, Giudice V, Patrizi A. Generalized morphea successfully treated with extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Dermatol Online J*. 2014;20(1):21258.
36. Papp G, Horvath IF, Barath S, Gyimesi E, Vegh J, Szodoray P, Zeher M. Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol*. 2012;142(2): 150–9. doi: 10.1016/j.clim.2011.09.014.
37. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):348–9. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.043.
38. Molochkov VA, Kildyushevsky AV, Karzanov OV, Molochkov AV, Emilova AI. Photopheresis in scleroderma with indications of consistency. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2002;(5):4–9. Russian.
39. Kil'dyushevskij AV, Karaulov AV, Molochkova YuV. Clinical and immunological efficiency of extracorporeal photochemotherapy in lichen planus. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2014;(3): 14–20. Russian.
40. Molochkov AV, Kil'dyushevskiy AV, Molochkova YuV. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of typical and atypical lichen planus rubrum. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(2):213–20. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-2-213-220.
41. Molochkov VA, Molochkova UV, Kildyushevsky AV, Perlamutrov UN, Hlazkov AA. Photopheresis is an effective method for the treatment of atypical lichen planus. *Journal of postgraduate medical education*. 2017;(3): 22–9. Russian.
42. Sand M, Bechara FG, Sand D, Radenhausen M, Tomi NS, Altmeyer P, Hoffmann K. Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology*. 2007;215(2):134–8. doi: 10.1159/000104265.
43. Hjulér KP, Vestergaard C, Deleuran M. A retrospective study of six cases of severe recalcitrant atopic dermatitis treated with long-term extracorporeal photopheresis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):635–6. doi: 10.2340/00015555-0952.
44. Wolf P, Georgas D, Tomi NS, Schempp CM, Hoffmann K. Extracorporeal photochemotherapy as systemic monotherapy of severe, refractory atopic dermatitis: results from a prospective trial. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1): 174–81. doi: 10.1039/c2pp25203a.
45. Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, Deleuran MS, Obitz E. Cyclosporine and Extracorporeal Photopheresis are Equipotent in Treating Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Cross-Over Study Comparing Two Efficient Treatment Modalities. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:33. doi: 10.3389/fmed.2014.00033.
46. Kildyushevsky AV, Molochkov VA, Karzanov OV, Zakaria Al-Bau. Changes in intercellular interactions in patients with atopic dermatitis during extracorporeal photochemotherapy. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2007;(6):20–6. Russian.
47. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology*. 1997;92(1):99–103. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00325.x.
48. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willems R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whitaker S; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6): 1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749.
49. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, Teague JE, Gehad A, Lowry EL, LeBoeuf NR, Krueger JG, Robbins HS, Kupper TS, Clark RA. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9122.
50. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16; quiz 221–2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
51. Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1308–18. doi: 10.1111/ijd.12121.
52. Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to cytotoxicity via the Fas/Fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):741–50. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23657.x.
53. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
54. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, Bonney D, Das-Gupta E, Lawson S, Malladi RK, Douglas KW, Maher T, Guest J, Hartlett L, Fisher AJ, Child F, Scaris-



- brick JJ. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol.* 2017;177(2):287–310. doi: 10.1111/bjh.14537.
55. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol.* 1999;107(4): 707–11. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01773.x.
56. Gerber A, Bohne M, Rasch J, Struy H, An-sorge S, Gollnick H. Investigation of annexin V binding to lymphocytes after extracorporeal photopheresis as an early marker of apoptosis. *Dermatology.* 2000;201(2):111–7. doi: 10.1159/000018472.
57. Wolnicka-Glubisz A, Fraczek J, Skrzeczyn-ska-Moncznik J, Friedlein G, Mikolajczyk T, Sarna T, Pryjma J. Effect of UVA and 8-methoxypsoralen, 4, 6, 4'-trimethylangelicin or chlorpromazine on apoptosis of lymphocytes and their recognition by monocytes. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(1):107–14.
58. Legitimo A, Consolini R, Failli A, Fabiano S, Ben-civelli W, Scatena F, Mosca F. In vitro treatment of monocytes with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A light induces dendritic cells with a tolerogenic phenotype. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(3): 564–72. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03372.x.
59. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Girardi M, Edelson RL. Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy. *Transfus Apher Sci.* 2002;26(3):205–16. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00014-9.
60. Kil'dyushevskiy AV, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Molochkov VA, Gordievskaya MS, Anikina YuA, Mazus AI. Transimmunization – a new trend in immunotherapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Novye meditsinskie tekhnologii. Novoe meditsinskoe oborudovanie.* 2008;(10): 17–28. Russian.
61. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. Adaptive immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma on the basis of extracorporeal photopheresis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2010;(1):4–10. Russian.
62. Molochkov AV, Kovrigina AM, Kil'dyushevskiy AV, Karaulov AV. Cutaneous T cell lymphoma. Moscow: Binom; 2012. 184 p. Russian.
63. Knol AC, Quéreux G, Brocard A, Ballanger F, Khammari A, Nguyen JM, Dréno B. Absence of modulation of CD4⁺CD25 regulatory T cells in CTCL patients treated with bexarotene. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e95–102. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00993.x.
64. Heid JB, Schmidt A, Oberle N, Goerdts S, Krammer PH, Suri-Payer E, Klemke CD. FOXP3⁺CD25⁺ tumor cells with regulatory function in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12): 2875–85. doi: 10.1038/jid.2009.175.
65. Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol.* 2008;9(3):239–44. doi: 10.1038/ni1572.
66. Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J, Suzumiya J, Yoshino T, Kikuchi M. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol.* 2003;13(6):553–9.
67. Kallinich T, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2003;121(5):1045–52. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12555.x.
68. Savvateeva MV, Savina MI, Markusheva LI, Samsonov VA. Relative content of cytokines in different tissues in mycosis fungoides. *Bull Exp Biol Med.* 2002;134(2):175–6. doi: 10.1023/a:1021148601424.
69. Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Sato S. Thymic Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res.* 2016;76(21):6241–52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0992.

Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies)

A.V. Kil'dyushevskiy¹ • V.A. Molochkov¹ • T.A. Mitina¹ • Ya.G. Moysyuk¹ • A.V. Molochkov¹

Aim: To present well-known and disputable mechanisms of the effects of extracorporeal photopheresis (ECP) in heterogeneous clinical conditions, as well as to demonstrate its advantages over conventional hormonal, immunosuppressive and cytostatic treatments, with a recommendation to widely implement it into practical management of autoimmune disease and cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs). **Key points:** Despite convincing evidence of the ECP efficacy in the treatment of T-cell mediated disorders, a unifying concept of its mechanism has not been established so far. In this review, we attempted to determine the value of multiple, sometimes contradictory and equivocal points of view to immunobiochemical processes underlying the restoration of mechanism of immune tolerance in some autoimmune diseases and CTCLs. We focused our attention on our own clinical and immunological data obtained during

a 20-years' experience with the use of ECP in clinical departments of MONIKI (Russia). Based on this, we have shown that ECP is more effective in autoimmune diseases than conventional treatment approaches with hormones, immunosuppressants and cytostatics. Unlike them, ECP is selectively targeted to auto-aggressive T-cells without induction of systemic immunosuppression. The leading role is played by the transformation of activated (immunogenic) myeloid dendritic cells (DC) into tolerogenic cell associated with their synthesis of inhibitor cytokines. The interplay of the cytokines with an antigen results in polarization of CD4⁺ T lymphocytes via the Th2 pathway with restoration of the Th1/Th2 balance and their cytokine production. ECP triggers regulatory anti-clonotypic effector memory cells at the end stage of CD3⁺/CD8⁺/CD27⁺/CD28⁺/CD62L⁺ differentiation, that provide and maintain the peripheral immune

tolerance, by deletion of the clone of auto-reactive cytotoxic lymphocytes and inducing their apoptosis. In autoimmune disorders, ECP results in reduction of the expression of integrin adhesion molecules on auto-reactive cell membranes with subsequent loss of their ability to migrate through the endothelium to their target cells. In its turn, it leads to decreasing immunoinflammatory response in the lesion. Both clinical and experimental data indicate that the mechanism of ECP action against CTCLs is characterized by activation of tumor cell apoptosis, unblocking of co-activation receptors on the antigen-presenting DC providing the functioning of the second signaling pathway for T lymphocyte activation. This results in proliferation of anti-tumor effector cells pool, production of DC activating cytokines that participate in the CD4⁺ polarization via Th1 pathway. In addition, this review considers the mechanism of the



70. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, Xi L, Meng Q, Langridge T, Drummond J, Donehower LA, Doddapaneni H, Muzny DM, Gibbs RA, Wheeler DA, Duvic M. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* 2015;47(12): 1426–34. doi: 10.1038/ng.3444.
71. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Saunders; 2007. 572 p.
72. Gorgun G, Miller KB, Foss FM. Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2002;100(3):941–7. doi: 10.1182/blood-2002-01-0068.
73. Fedulkina VA, Kofiadi IA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Chuksina YuYu, Zulkarnaev AB. The development of technique of evaluation of genes' expression level responsible for activation and inhibition of T-cell response in recipients of renal transplant under application of extra-corporeal photochemotherapy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(3): 173–8. Russian.
74. Kil'dyushevskiy AV, Ermilova AI. Extracorporeal photochemotherapy in multimodality therapy of psoriasis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2006;9:183–6. Russian.
75. Yakubovskaya ES, Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. Extracorporeal photochemotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(1): 18–27. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-18-27.
76. Molochkov VA, Molochkov AV, Kildyushevsky AV, Malinovskaya VV, Kartashova MG. Complex treatment for the idiopathic type of Kaposi's sarcoma with photophoresis and interferon. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2008;(1):6–11. Russian.
77. Kartashova MG, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Immunotherapeutic method for treatment of Kaposi's sarcoma. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;34:71–7. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-71-77.
78. Sidorova OP, Kil'dyushevskiy AV, Kotov SV, Neretin VYa, Ospel'nikova TP. Extracorporeal ultraviolet irradiation of peripheral blood lymphocyte – a new method of therapy of myasthenia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2005;8(3):136–43. Russian.
79. Kotov SV, Kildyushevskiy AV, Sidorova OP, Borodin AV. Dynamics of the level of peripheral blood mononuclears in patients with multiple sclerosis during treatment of transimmunisation. *Practical Medicine.* 2018;16(10):70–4. doi: 10.32000/2072-1757-2018-10-70-74. Russian.
80. Molochkov AV, Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV, Bagapsh LS. Clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy in systemic lupus erythematosus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;34:15–9. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-34-15-19.
81. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevsky AV, Olshansky AY, Faenko AP. The value of extracorporeal photochemotherapy in renal transplant rejection inhibition. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2016;18(2): 46–55. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-46-55.
82. Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Fedulkina VA, Faenko AP. Renal allograft rejection mechanisms and immunotolerance. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(6):33–41. Russian.
83. Fedulkina VA, Vatazin AV, Kildyushevskiy AV, Stolyarevich ES, Kruglov EE, Kantariya RO. Protocol renal allograft biopsy as a criterion of extracorporeal photochemotherapy efficiency. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(6): 57–66. Russian.
84. Ying Z, Shiue L, Park K, Kollet J, Bijani P, Goswami M, Duvic M, Ni X. Correction: Blood transcriptional profiling reveals IL-1 and integrin signaling pathways associated with clinical response to extracorporeal photopheresis in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2019;10(52):5492. doi: 10.18632/oncotarget.27197.
85. Edelson R, Wu Y, Schneiderman J. American council on ECP (ACE): why now? *J Clin Apher.* 2018;33:464–8. doi: 10.1002/jca.21627.

immunomodulating effect of ECP in the context of its influence at the levels of transcription and translation of proteins contributing to the pathophysiology of the disorders, based on molecular immunogenetic studies. Thus, ECP is able to induce antigen-specific immunological tolerance through the transformation of antigen-presenting cells, modulation of cytokine profile, adhesion and activation molecules, as well as through formatting of the regulatory T cells (Tregs). **Conclusion:** Undoubtedly, the immunobiological ECP technique has significant advantages over well-known conventional hormonal, immunosuppressive, and cytostatic therapies of autoimmune diseases and CTLs.

Key words: extracorporeal photopheresis, skin T-cell lymphoma, autoimmune diseases, scleroderma, atopic dermatitis, lichen planus

For citation: Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Mitina TA, Moysyuk YaG, Molochkov AV. Extracorporeal photopheresis as a non-specific immune therapy of autoimmune diseases and skin T-cell lymphoma (a review of the literature and own studies). *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):419–34. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-061.

Received 1 July 2019; revised 18 October 2019; accepted 7 November 2019; published online 11 November 2019

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kil'dyushevskiy, literature search and analysis, management and interpretation of his own material, text writing; V.A. Molochkov, the paper concept and design, text editing; T.A. Mitina, literature analysis and text writing; Ya.G. Moysyuk, literature data collection, analysis and interpretation; A.V. Molochkov, editing and approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

Acknowledgments

The authors are sincerely grateful to the staff of Department of Dermatology, MONIKI (Head, Professor V.A. Molochkov) O.V. Karzanov, E.S. Yakubovskaya, M.G. Kartashova, Yu.V. Molochkova, and T.E. Sukhova for their invaluable contribution into the practical study conduct, as well as to A.Ya. Olshansky for his assistance in the immunological laboratory work-up.

Aleksandr V. Kil'dyushevskiy – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7079-8383>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 614 86 65. E-mail: kildushev@yandex.ru

Vladimir A. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: derma@monikiweb.ru

Tatiana A. Mitina – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Hematology and Immunotherapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>. E-mail: mi_69@inbox.ru

Yan G. Moysyuk – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Transplantation¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0002-9183>. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: anton.molochkov@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Обзор

Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы

Алекперов Р.Т.^{1,2}

Системная красная волчанка, системная склеродермия, воспалительные миопатии и ревматоидный артрит – системные заболевания соединительной ткани, характеризующиеся гетерогенной клинической симптоматикой и переменным течением. К настоящему времени предложены обновленные диагностические критерии для ранней диагностики каждого из заболеваний этой группы. Вместе с тем у части пациентов уже в дебюте болезни или с течением времени выявляется сочетание признаков, характерных для разных заболеваний группы. Такие состояния обозначают как смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани или перекрестный синдром, нозологическая идентичность которых остается предметом обсуждения. Ранее была терминологическая путаница, и схожие состояния описывались под разными названиями в зависимости от предпочтений автора. Существовало мнение о том, что эти состояния являются ранней стадией или клинически «неполной» формой того или иного заболевания соединительной ткани. Однако, как показали наблюдения больших групп пациентов, болезнь которых представлена набором отдельных признаков нескольких заболеваний соединительной ткани, у большинства из них клиническая картина остается неизменной на протяжении многих лет. Признанием права на «нозологическую самостоятельность» можно

считать то, что только по *смешанному заболеванию соединительной ткани* разными авторами и группами исследователей предложены четыре варианта диагностических критериев. Эти критерии имеют небольшие различия по количеству клинических признаков, но во всех них обязательным параметром указывается наличие антител к U1-рибонуклеопротейну в высоких титрах. Общими клиническими признаками для этих диагностических критериев являются синдром Рейно, артриты, миозит и отечность пальцев или склеродактилия. Другую категорию составляют пациенты с моно- или олигосимптомными проявлениями, характерными для системных заболеваний соединительной ткани, но без специфических иммунологических маркеров. У части этих больных в достаточно короткое время, обычно от нескольких месяцев до 1–2 лет, развиваются другие клинические симптомы и признаки, соответствующие достоверному диагнозу какого-либо заболевания соединительной ткани. В то же время у значительного числа пациентов с олигосимптомным течением на протяжении длительного времени отмечается стабильное состояние без дальнейшей эволюции болезни. Такие случаи определяют как *недифференцированное заболевание соединительной ткани*. Чтобы избежать ошибочной диагностики транзиторной формы или ранней стадии какого-либо заболевания соединительной ткани, в предложенных классификационных критериях

наряду с критериями включения представлены также клинические и серологические критерии исключения. К отдельной категории отнесены пациенты с сочетанием клинических признаков, достаточных для достоверного диагноза по меньшей мере двух системных заболеваний соединительной ткани. У этих пациентов диагностируется *перекрестный синдром* с указанием в каждом случае составляющих заболеваний соединительной ткани, так как это во многом определяет индивидуальное лечение и прогноз. Выделение таких клинических вариантов системных заболеваний соединительной ткани становится все более обоснованным благодаря концепции полиаутоиммунитетности, привлекающей к себе все больший интерес исследователей.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани, перекрестные синдромы

Для цитирования: Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):435–44. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.

Поступила 30.01.2019; доработана 24.03.2019; принята к публикации 28.03.2019; опубликована онлайн 29.05.2019

Системные заболевания соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которым свойственно полиорганное поражение и широкий спектр аутоантител. Каждое из этих заболеваний имеет характерную клиническую картину и специфические серологические маркеры, на основе которых разработаны классификационные или диагностические критерии.

Вместе с тем не редки случаи, когда у пациента не наблюдается достаточного набора критериев, необходимых для достоверного диагноза, или, наоборот, имеются признаки двух и более системных заболеваний соединительной ткани. Такие случаи могут представлять диагностические трудности, приводящие, в свою очередь, к позднему или неверному диагнозу. У этой категории пациентов диагноз формулируется как смешанное



Алекперов Ризван Таир

оглы – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹, ст. науч. сотр.²
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, каб. 219, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 68 40.
E-mail: ralekperov@list.ru

заболевание соединительной ткани (СЗСТ), недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ) или перекрестный синдром. В этой связи нашей целью стал обзор принципов диагностики этих заболеваний, принятых к настоящему времени.

Смешанное заболевание соединительной ткани

В 1972 г. G.C. Sharp и соавт. [1] впервые описали СЗСТ у группы больных, имеющих признаки разных системных заболеваний соединительной ткани. Тогда же высказано мнение, что СЗСТ представляет собой «...очевидно отдельный ревматический синдром, ассоциирующийся с высоким титром антител к экстрагируемому ядерному антигену», сейчас известному как U1-рибонуклеопротеин (РНП), «...который включает комбинацию клинических признаков, наблюдаемых при системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД) и полимиозите (ПМ)». С тех пор СЗСТ было детально охарактеризовано и сейчас включает следующие основные клинические и лабораторные признаки:

- синдром Рейно;
- отечность пальцев;
- артриты/артралгии;
- акроостеолит;
- дисфункцию пищевода;
- миозит;
- фиброз легких;
- легочную гипертензию;
- высокий уровень антител к U1-РНП;
- антитела к U1 малому ядерному РНП 70 кДа (U1-РНП-70).

При этом диагноз СЗСТ не подразумевает одновременного присутствия признаков СКВ/ССД/ПМ. Эти признаки могут появляться последовательно, а их комбинация нехарактерна для ранней стадии болезни.

Тем не менее вопрос о СЗСТ как об отдельном заболевании остается предметом дискуссии. Некоторые авторы продолжают считать СЗСТ ранней стадией СКВ, ССД или перекрестного синдрома [2]. S. Cappelli и соавт. [3] изучали вопрос нозологической самостоятельности СЗСТ. Авторы анализировали соответствие диагноза СЗСТ трем вариантам классификационных критериев (Sharp, Alarcón-Segovia и Kasukawa) у 160 больных в дебюте болезни и, в среднем, после 8 лет наблюдения, а также клинические и серологические предикторы развития другого заболевания соединительной ткани. За время наблюдения 58% больных соответствовали

классификационным критериям Kasukawa; у 17,3% развилась достоверная ССД, у 9,1% – СКВ, у 2,5% – ревматоидный артрит (РА), в 11,5% случаев установлено НЗСТ и в 1,7% – перекрестный синдром. Как оказалось, наиболее чувствительными были критерии Kasukawa (75%) и Alarcón-Segovia (73%) по сравнению с критериями Sharp (42%). Наличие антител к ДНК ассоциировалось с развитием СКВ, а гипотония, дилатация пищевода и склеродактилия – с развитием ССД. Исследователи пришли к заключению, что СЗСТ – самостоятельная клиническая форма, но у части больных могут развиваться другие формы системных заболеваний соединительной ткани.

Предполагается, что при СЗСТ имеют значение такие патофизиологические нарушения, как гиперактивность В-лимфоцитов, приводящая к повышению уровня анти-U1-РНП и анти-U1-РНП-70 антител; апоптотная модификация U1-70 антигена с развитием иммунного ответа к нему; ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости DRB1*04/*15. В общенациональном исследовании в Норвегии S.T. Flåm и соавт. [4] выявили, что HLA-B*08 и DRB1*04:01 были факторами риска развития СЗСТ и отличались от аналогичных факторов риска при СКВ, ССД и ПМ/дерматомиозите (ДМ). Согласно данным популяционных исследований, заболеваемость СЗСТ составляет 2 случая на 100 тысяч в год в США, 2,7 – в Японии и 2,1 – в Норвегии [5–7].

СЗСТ может проявляться разными клиническими симптомами и признаками, определяемыми при физикальном обследовании. У большинства больных отмечается синдром Рейно, артралгии или артриты, отечность пальцев кистей, склеродактилия или акросклероз, умеренный миозит. Эти признаки с разной частотой наблюдаются в дебюте или на каком-то этапе заболевания. Часто наблюдается вовлечение легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек, периферической нервной системы и гематологические изменения [8]. До настоящего времени представлены 4 варианта диагностических критериев СЗСТ, названные по именам авторов, – критерии Sharp [1], Alarcón-Segovia [9], Kasukawa [10] и Kahn [11]. Эти критерии перекрещиваются по многим параметрам (табл. 1).

Сравнение четырех вариантов показало наибольшую чувствительность и специфичность критериев Alarcón-Segovia (62 и 86% соответственно), а также критериев Kahn [12].

Общим для всех представленных вариантов диагностических критериев является обязательное наличие высоких титров анти-РНП

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

**Таблица 1.** Диагностические критерии смешанного заболевания соединительной ткани

Автор	Критерий	Диагноз
Sharp G.C. и соавт., 1972 [1]	<i>Большие критерии</i> 1. Выраженный миозит 2. Поражение легких (ДСЛ < 70) 3. Синдром Рейно или гипотония пищевода 4. Отечность пальцев или склеродактилия 5. Анти-РНК > 1:10000 [(анти-РНК (+), анти-Sm (-))] <i>Малые критерии</i> 1. Алопеция 2. Лейкопения < $4 \times 10^9/\text{л}$ 3. Анемия 4. Плеврит 5. Перикардит 6. Артрит 7. Тригеминальная невропатия 8. Скуловая сыпь 9. Тромбоцитопения 10. Невыраженный миозит 11. Отечность кистей в анамнезе	<i>Достоверный диагноз:</i> 4 больших критерия, анти-U1-РНП > 1:4000, отсутствие анти-Sm <i>Вероятный диагноз:</i> 3 больших критерия и отсутствие анти-Sm или 2 больших критерия + 1 малый критерий, анти-U1-РНП > 1:1000
Alarcón-Segovia D. и Villareal M., 1987 [9]	1. <i>Серологический критерий</i> Анти-РНП > 1:1600 2. <i>Клинические критерии</i> а) отечность кистей б) синовит в) миозит г) синдром Рейно д) акросклероз с/без проксимальной склеродермии	<i>Достоверный диагноз:</i> 1-й критерий + 3 клинических критерия. Если имеются критерии а), г) и д), требуется наличие критериев б) и в)
Kasukawa R. и соавт., 1987 [10]	1. <i>Общие симптомы</i> а) синдром Рейно б) отечность пальцев 2. <i>Анти-РНП (+)</i> 3. <i>Симптомы</i> Системная красная волчанка а) полиартрит б) аденопатия в) скуловая сыпь Системная склеродермия а) склеродактилия б) фиброз легких или рестриктивные изменения легких в) гипомобильность или дилатация пищевода Полимиозит а) мышечная слабость б) повышение уровня ферментов в) миогенные изменения при электромиографии	<i>Достоверный диагноз:</i> ≥ 1 из 2 общих симптомов + анти-РНП + ≥ 1 признака из 2 и более следующих заболеваний соединительной ткани: системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит
Kahn M.F. и соавт., 1989 [11]	1. <i>Серологический критерий</i> Высокий титр анти-РНП, соответствующий крапчатому АНФ, в титре > 1:2000 2. <i>Клинические критерии</i> а) синдром Рейно б) синовиты в) миозит г) отечность пальцев	<i>Достоверный диагноз:</i> анти-РНП + синдром Рейно + ≥ 2 из остальных 3 критериев

АНФ – антинуклеарный фактор, ДСЛ – диффузионная способность легких, РНП – рибонуклеопротеин; (-) – антитела не выявляются; (+) – антитела выявляются

антител, что указывает на значение, которое при-
дается этим аутоантителам как в диагностике, так
и в патофизиологии СЗСТ. Мишенью анти-РНП
антител становятся частицы U1 экстрагируемо-
го ядерного антигена РНП, который состоит из

малых ядерных РНК U1 и трех и более U1-РНК-
связывающих белков. РНП – часть сплайсосо-
мы и также включает антиген Smith (Sm) – ми-
шень для анти-Sm антител. Чувствительность
анти-РНП антител при отдельных системных

заболеваниях соединительной ткани составляет 95–100% при СЗСТ, 13–44% – при СКВ, 20–30% при дискоидной красной волчанке, 5–30% – при ССД и 10% – при РА [13, 14]. Для СЗСТ характерно значительное повышение титра анти-РНП антител, тогда как низкие титры ассоциируются с другими ревматическими заболеваниями. Применение более специфических маркеров (анти-U1-РНП-70 или анти-Sm-D) позволяет дифференцировать СКВ и СЗСТ. IgM серотип анти-U1-РНП антител чаще выявляется у больных СКВ, тогда как IgG серотип обнаруживают только при СЗСТ. Знание особенностей клинических ассоциаций анти-U1-РНП антител может помочь ранней диагностике редких, но возможных осложнений собственно СКВ (например, легочной артериальной гипертензии) [15].

Недифференцированное заболевание соединительной ткани

Системные заболевания соединительной ткани дебютируют широким спектром различных клинических признаков и лабораторных изменений. Разнообразие признаков и симптомов часто усложняет диагностику ревматических заболеваний. Для многих из них разработаны диагностические и классификационные критерии, отдельные из которых включены в диагностические критерии нескольких заболеваний. В тех случаях, когда имеются клинические симптомы и лабораторные признаки, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, но при этом нет достаточного набора критериев для диагностики конкретной нозологии, диагноз формулируют как НЗСТ. Концепцию недифференцированных соединительнотканых синдромов предложили в 1980 г. Е.С. LeRoy и соавт. [16] для характеристики смешанных или перекрестных синдромов. С этого времени опубликованы многочисленные описания случаев, серий случаев и клинические исследования, в которых были использованы различные критерии для определения НЗСТ. Различия в определении НЗСТ приводят к неоднозначности результатов исследований и трудностям интерпретации выводов и заключений.

В 1999 г. М. Mosca и соавт. [17] разработали предварительные классификационные критерии НЗСТ, которые стали широко использоваться. Авторы отнесли к НЗСТ случаи, в которых признаки и симптомы соответствуют системным заболеваниям соединительной ткани, но при этом не набирается требуемое количество критериев для достоверного диагноза определенного заболевания соединительной ткани – РА, СКВ, ССД,

ПМ или ДМ, СЗСТ, синдрома Шегрена (СШ). Согласно этим критериям, для постановки диагноза НЗСТ требуется наличие антинуклеарного фактора, а длительность болезни должна быть не менее 3 лет. Случаи с меньшей длительностью определяют как раннее НЗСТ. Были предложены и другие дефиниции НЗСТ [18–22]. Однако многие из них имеют ограничения, так как могут включать отдельные заболевания соединительной ткани на ранних стадиях или неполные формы этих заболеваний. В 2008 г. М. Mosca и соавт. [23] признали, что хотя предложенные ими классификационные критерии исключают большинство пациентов с эволюционирующим определенным заболеванием соединительной ткани, в то же время они имеют очевидные ограничения. Эти критерии не позволяют поставить диагноз НЗСТ в самом начале болезни. Кроме того, они не исключают медленно развивающегося заболевания соединительной ткани или неполные формы других заболеваний соединительной ткани. Чтобы избежать ошибочной диагностики транзиторной формы или ранней стадии какого-либо заболевания соединительной ткани, классификационные критерии были дополнены критериями исключения [24] (табл. 2).

Однако все еще не достигнуто единого мнения относительно критериев диагностики НЗСТ [25]. НЗСТ может эволюционировать в какое-либо заболевание соединительной ткани у 20–40% больных, а в 50–60% случаев остается недифференцированным [23]. У 10–20% больных симптомы в конечном итоге ослабевают, и болезнь никогда не трансформируется в определенное заболевание соединительной ткани [26]. В нескольких исследованиях оценивалась трансформация НЗСТ после многолетнего наблюдения. По результатам 5-летнего наблюдения 665 больных НЗСТ в Венгрии Е. Bodolay и соавт. [27] отмечали развитие того или иного заболевания соединительной ткани у 34% больных, в том числе РА – в 13%, СШ – в 7%, СКВ – в 4%, ССД – в 3%, СЗСТ – в 4%, системного васкулита – в 3% и ПМ – в 0,5% случаев. В 12% случаев наступила полная ремиссия. Авторы установили, что наибольшая вероятность эволюции НЗСТ в определенное заболевание соединительной ткани отмечается в первые 2 года после появления симптомов. В другом многоцентровом исследовании, проведенном в США, 213 больных с НЗСТ были повторно обследованы через 10 лет [28]. Пациенты были подразделены на 3 категории: изолированный синдром Рейно (31 больной), неуточненный полиартрит (67 больных) и НЗСТ (115 больных),

**Таблица 2.** Предварительные классификационные критерии недифференцированного заболевания соединительной ткани

Критерии включения	Клинические критерии исключения	Лабораторные критерии исключения
Признаки и симптомы, предполагающие наличие заболевания соединительной ткани, но не отвечающие диагностическим или классификационным критериям какого-либо определенного заболевания* по меньшей мере в течение 3 лет. Если длительность болезни менее 3 лет, может быть установлен диагноз ранее недифференцированного заболевания соединительной ткани	Скуловая сыпь Подострая кожная волчанка Дискоидная волчанка Кожный фиброз Гелиотропная сыпь Папулы Готтрона Эрозивный артрит	Анти-ДНК Анти-Sm Анти-U1-РНП Анти-Scl70 АЦА Анти-La/SSB Анти-Jo1 Анти-Mi2
Наличие антинуклеарных антител в двух анализах		

АЦА – антицентромерные антитела, РНП – рибонуклеопротеин

* Системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, системная склеродермия, полимиозит / дерматомиозит, ревматоидный артрит и синдром Шегрена

которое устанавливалось при наличии не менее 3 из 11 признаков, указывающих на вероятность системного заболевания соединительной ткани. Из 115 больных НЗСТ 47 были из наблюдения, 12 умерли. У 12 больных отмечалась ремиссия, у 6 развился РА, у 11 – СКВ, у 3 – ССД, по одному случаю – псориатический артрит и миастения. В оставшихся 26 случаях диагноз оставался прежним [цит. по 29]. Вероятность эволюции в определенное заболевание соединительной ткани самая высокая в течение первых 3–5 лет заболевания, после этого срока вероятность такой трансформации уменьшается [30, 31]. Отмечается, что у больных с НЗСТ, у которых трансформация в то или иное заболевание соединительной ткани происходит в более поздние сроки, наблюдается менее выраженная клиническая картина с меньшей частотой серьезных осложнений и с лучшим прогнозом [27, 31]. Вместе с тем возможны исключения. Так, при НЗСТ описаны жизнеугрожающие органные поражения и осложнения, включая тромбоцитопеническую пурпуру [32], миокардит [33], неспецифическую интерстициальную пневмонию [34], кардиоваскулярные осложнения [35], васкулит [36], тампонаду сердца [37] и повреждение печени [38]. Выживаемость при НЗСТ сопоставима с РА и СКВ [28].

Подобно многим другим аутоиммунным заболеваниям, НЗСТ значительно чаще диагностируются у женщин, которые, по разным данным, составляют от 78 до 95% больных [18, 27, 31]. НЗСТ, как правило, диагностируется у пациентов на 3–5-й декадах жизни, однако имеются сообщения о заболевании у детей и пожилых [39]. Интересно, что у больных СКВ с предшествующей историей НЗСТ СКВ диагностируется приблизительно на 6 лет позже, чем у больных без предшествующей истории НЗСТ [27]. При НЗСТ могут наблюдаться различные признаки и симптомы. По

обобщенным данным к наиболее частым проявлениям в начале заболевания относятся синдром Рейно (48–59%), артралгия (37–81%), артриты (22–71%), кожно-слизистые симптомы (фоточувствительность, скуловая сыпь, алопеция и язвы слизистой ротовой полости) (23–52%), лихорадка (15–23%), сухой синдром (12–42%), признаки поражения центральной нервной системы (8,5%) [18, 27, 31, 39, 40]. Диагноз НЗСТ может быть установлен только после полного обследования в соответствии с существующими в каждом конкретном случае клиническими признаками и симптомами для исключения других возможных заболеваний со схожими проявлениями. Ранняя диагностика необходима для начала соответствующей терапии, мониторинга и определения прогноза [41]. Например, L.D. Heinlen и соавт. [42] сообщают, что 80% пациентов с СКВ имеют по крайней мере один клинический критерий за 4–5 месяцев до установления диагноза. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование могут выявить многие признаки и симптомы, которые помогут дифференциальной диагностике; соответствующие лабораторные исследования также способствуют определению точного диагноза. Отдельные признаки и симптомы могут прогнозировать эволюцию НЗСТ в определенное заболевание соединительной ткани (табл. 3) [17, 18, 27, 40, 41, 43].

Исходя из этого, дифференциальная диагностика НЗСТ включает широкий спектр заболеваний, а именно: антифосфолипидный синдром, ДМ/ПМ, СЗСТ, перекрестные синдромы, синдром Рейно, РА, ССД, СШ, СКВ. В зависимости от представленного в каждом конкретном случае комплекса клинических симптомов помимо общего набора анализов крови следует провести исследование на наличие соответствующих аутоантител (компоненты комплемента – С3, С4, СН50; антитела к циклическому цитруллинированному

**Таблица 3.** Предикторы прогрессирования недифференцированного заболевания соединительной ткани в определенное заболевание соединительной ткани

Заболевание соединительной ткани	Признаки и симптомы	Лабораторные данные
Системная склеродермия	Склеродактилия, синдром Рейно, сухой синдром, дисфункция пищевода	АНФ: нуклеолярное свечение
Системная красная волчанка	Возраст, лихорадка, фоточувствительность, серозиты, алопеция	АНФ, анти-ДНК, анти-Sm, АКЛ, положительная проба Кумбса, лейкопения
Синдром Шегрена	Ксеростомия, ксерофтальмия, синдром Рейно	анти-SSA, анти-SSB
Ревматоидный артрит	Симметричный полиартрит	РФ, повышение СОЭ (> 70 мм/ч)
Смешанное заболевание соединительной ткани	Пищеводный рефлюкс, полиартрит, синдром Рейно	АНФ, анти-U1-RNP

АКЛ – антитела к кардиолипину, АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

пептиду (АЦЦП), анти-Ro/SSA, анти-La/SSB, анти-Sm, анти-U1-RNP, анти-Jo1, анти-Mi2, анти-Scl70, анти-кардиолипиновые, анти-бета-2-гликопротеин 1, анти-Ku антитела и/или волчаночный антикоагулянт), а также RPR-тест (реакция Вассермана).

Перекрестные синдромы

Перекрестный синдром – термин, используемый для описания гетерогенных состояний, которые характеризуются комбинацией признаков различных заболеваний соединительной ткани. В отличие от СЗСТ и НЗСТ перекрестными синдромами в целом считаются случаи сочетания у одного пациента клинических и серологических признаков, соответствующих достоверному диагнозу двух и более аутоиммунных заболеваний соединительной ткани [44–46]. У больных признаки отдельных заболеваний могут появляться одновременно или последовательно и в разное время. Вопрос о том, почему у одних больных развивается только одно заболевание соединительной ткани, а у других имеется комбинация клинических признаков разных болезней, до сих пор остается без ответа. Возможно, в основе этого перекреста лежит генетическая предрасположенность [47, 48]. Так, Е. Koumakis и соавт. [48] установили, что ген, находящийся в регионе *TNFAIP3*, ассоциируется с повышенным риском перекреста при ССД.

Классификация перекрестных синдромов построена на особенностях комбинации клинической симптоматики. Отдельные специфические

аутоантитела или сочетание антител могут быть полезными в определении варианта перекрестного синдрома и подборе терапии (табл. 4) [45].

Доля пациентов с перекрестным синдромом среди больных с системными заболеваниями соединительной ткани различается в зависимости от популяции. В европейской группе больных ССД перекрестный синдром выявлен у 22% (28 из 126) [49]. Перекрестный синдром при лимитированной форме ССД определяли значительно чаще, чем при диффузной форме, – у 33 и 8% соответственно. Наиболее частым сочетанием была комбинация ССД с синдромом Шегрена, ДМ/ПМ, РА, существенно реже с СКВ. А в бразильской группе из 31 больного с ДМ/ПМ-перекрестными синдромами частота перекреста ДМ/ПМ с другими заболеваниями соединительной ткани составила: 48% с ССД, 29% с СКВ и 23% с РА [50]. В канадской когорте из 100 больных с воспалительными миопатиями признаки ССД отмечались у 29, и эти пациенты составляли 42% из 24 больных с перекрестным синдромом [51]. Признаки миопатии могут появиться одновременно, а также до или на фоне достоверной ССД. При таком перекрестном синдроме преобладала диффузная ССД и наблюдалась ассоциация с кардиомиопатией [52]. Специфическими серологическими маркерами для перекрестного синдрома ССД + ДМ/ПМ являются анти-PM-Scl, анти-Ku, анти-U2-RNP и анти-U5-RNP антитела [53]. Анти-PM-Scl антитела ассоциируются с артритом и доброкачественным течением интерстициального фиброза легких. В отличие от ПМ при ССД + ДМ/ПМ не выявлялись анти-Jo-1 антитела. Кроме того, при перекрестном синдроме ССД + ДМ/ПМ анти-Ku антитела не ассоциировались с опухолями, но не в случае изолированного ДМ/ПМ. По данным одного из исследований, смертность при перекрестном синдроме ССД + ДМ/ПМ составила 21% и была выше, чем у больных с ССД или другими вариантами перекрестных синдромов ССД [54].

Сухой синдром часто развивается при ССД, тем не менее только 14% больных соответствуют диагностическим критериям СШ [55]. Основным признаком первичного СШ является лимфоцитарная инфильтрация слюнных желез. В отличие от СШ в половине случаев ССД наблюдается фиброз слюнных желез, который коррелирует с выраженностью ССД и с более высокой смертностью больных. Титр анти-Ro/SSA и анти-La/SSB антител не коррелирует с выраженностью артритов, нейропатии или криоглобулинемии при перекрестном синдроме ССД + СШ. У больных с перекрестом ССД + СШ отмечается главным



образом лимитированная форма ССД. При данном перекрестном синдроме описано сочетание с первичным билиарным холангитом.

Подобно РА, вовлечение кистей часто бывает первым клиническим проявлением ССД. При ССД может развиваться симметричный полиартрит, который иногда сложно дифференцировать от РА и наличие которого может указывать на перекрестный синдром ССД+РА [56, 57]. Развитие эрозивного артрита у больных с ССД с большой вероятностью указывает на наличие перекрестного синдрома ССД – РА [58, 59]. Как известно, АЦЦП и ревматоидный фактор – основные серологические маркеры РА. Они могут выявляться и при ССД, особенно у больных с поражением суставов [56, 60]. По данным нескольких исследований, АЦЦП определяются у 2,6–13,4% больных ССД [61–63]. Показано, что АЦЦП могут выявляться у больных ССД и без вовлечения суставов [64], но титр антител при этом значительно меньше, чем у больных ССД с поражением суставов [49]. Ревматоидный фактор, по данным отдельных работ, определялся у 12–71% больных ССД и выявлялся также у больных без поражения суставов [58, 65, 66]. Кроме того, ревматоидный фактор при ССД может ассоциироваться с СШ, который часто наблюдается у больных ССД [66]. Точная частота этой комбинации неизвестна. Описано развитие лимитированной ССД у больных с длительно текущим РА. Эрозии суставов могут быть у 20% больных ССД. Частота АЦЦП2 и АЦЦП3 антител составляла, соответственно, 14,8 и 13,5% при ССД по сравнению с 79 и 77% при РА. При ССД АЦЦП2 антитела тесно ассоциировались с артритом и краевыми эрозиями по данным рентгенографии [60]. Титры АЦЦП у больных с перекрестным синдромом ССД+РА были меньше, чем при РА.

В большой когорте больных, включавшей 1252 пациента с ССД, у 86 (6,8%) из них выявлялся перекрестный синдром ССД+СКВ [67]. Возраст начала болезни при перекрестном синдроме ССД+СКВ был значительно меньше, чем при ССД (38 и 48 лет соответственно). Комбинация ССД+СКВ часто имеет неконтролируемое течение и может привести к фатальному исходу. У больных с перекрестным синдромом ССД+СКВ описаны полисерозиты, панкреатит,

Таблица 4. Клинические ассоциации аутоантител при системных заболеваниях соединительной ткани

Аутоантитела	Клинические синдромы
Анти-U1-RNP	Системная красная волчанка + миозит + склеродермия + ревматоидный артрит
Анти-PM-Scl	Миозит + синдром Рейно, артрит
Антисинтетазные (анти-Jo-1 и др.)	Миозит + артрит + интерстициальное поражение легких
Анти-SSA/B + ревматоидный фактор + АЦЦП	Ревматоидный артрит + синдром Шегрена

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РНП – рибонуклеопротеин

аваскулярные некрозы, лейкоэнцефалопатия, которые нехарактерны для изолированной ССД [54]. При перекрестном синдроме ССД+СКВ часто развивается легочная гипертензия, которая может потребовать своевременного начала лечения иммуносупрессорами, глюкокортикостероидами и цитотоксическими препаратами. В случае развития почечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных с перекрестным синдромом ССД+СКВ критическое значение имеет дифференциальная диагностика волчаночного нефрита и острой склеродермической почки, так как лечение этих осложнений имеет принципиально разный подход [68]. При перекрестном синдроме ССД+СКВ выявляются антитела, специфичные для ССД и СКВ, особенно часто анти-ДНК и анти-PM/Scl. Диффузная форма ССД может ограничивать применение высокой дозы глюкокортикостероидов при СКВ и служит основанием для раннего назначения цитотоксических препаратов.

Заключение

По мнению большинства авторов, такие состояния, как СЗСТ, НЗСТ и перекрестные синдромы, являются самостоятельными нозологическими формами. Для диагностики и дифференциальной диагностики каждого из этих заболеваний разработаны соответствующие критерии, основанные на клинических и серологических особенностях, знание которых необходимо для выбора мониторинга и лечения этой категории пациентов. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.



Литература / References

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52(2):148–59. doi: 10.1016/0002-9343(72)90064-2.
2. Martínez-Barrio J, Valor L, López-Longo FJ. Facts and controversies in mixed connective tissue disease. *Med Clin (Barc).* 2018;150(1): 26–32. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.066.
3. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinović D, Tamas MM, Pasalić K, Allanore Y, Mosca M, Talarico R, Opris D, Kiss CG, Tausche AK, Cardarelli S, Riccieri V, Koneva O, Cuomo G, Becker MO, Sulli A, Guiducci S, Radić M, Bombardieri S, Aringer M, Cozzi F, Valesini G, Ananyeva L, Valentini G, Riemekasten G, Cutolo M, Ionescu R, Czirkák L, Damjanov N, Rednic S, Matucci Cerinic M. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(4):589–98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.010.
4. Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T; Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg Ø. The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):528–35. doi: 10.1093/rheumatology/keu310.
5. Ungprasert P, Crowson CS, Chowdhary VR, Ernste FC, Moder KG, Matteson EL. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(12):1843–8. doi: 10.1002/acr.22872.
6. Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R, Tojo T, Homma M, Aoki K. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen disease: Estimation of prevalence rate in Japan. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 9–20.
7. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe IM, Gran JT; PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1047–51. doi: 10.1136/ard.2010.143792.
8. Farhey Y, Hess EV. Mixed connective tissue disease. *Arthritis Care Res.* 1997;10(5):333–42.
9. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 33–40.
10. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, Yoshida H, Tanimoto K, Nobunaga M, Suzuki T, Takasaki Y, Tamura T. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 41–7.
11. Kahn MF, Bourgeois P, Aeschlimann A, de Truchis P. Mixed connective tissue disease after exposure to polyvinyl chloride. *J Rheumatol.* 1989;16(4):533–5.
12. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996;23(12):2055–62.
13. Nicoll D, Lu CM, Pignone M, McPhee SJ. *Pocket Guide to Diagnostic Tests.* 5th edition. McGraw-Hill Medical/Jaypee Brothers Medical Publishers; 2007.
14. Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. *Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests.* Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1035 p.
15. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1169–78. doi: 10.1007/s00296-018-4059-4.
16. LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980;23(3):341–3. doi: 10.1002/art.1780230312.
17. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):615–20.
18. Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, Pietrogrande M, Invernizzi F, Vanoli M, Scorza R, Sabbadini MG, Gerli R, Corvetta A, Farina G, Salsano F, Priori R, Valesini G, Danieli G. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):585–91.
19. Greer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 1989;149(11):2473–6. doi: 10.1001/archinte.1989.00390110061013.
20. Ganczarczyk L, Urowitz MB, Gladman DD. "Latent lupus". *J Rheumatol.* 1989;16(4):475–8.
21. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Dratwanska B, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Granger W, Smolen JS; Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(1):89–94. doi: 10.1093/rheumatology/40.1.89.
22. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, Barros R, Santos MJ, Sousa E, Barcelos A, Inês L. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(8): 915–21. doi: 10.1007/s10067-009-1175-2.
23. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(6):328–32. doi: 10.1038/ncprheum0799.
24. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol.* 2005;32(2):213–5.
25. Conti V, Esposito A, Cagliuso M, Fantauzzi A, Pastori D, Mezzaroma I, Aiuti F. Undifferentiated connective tissue disease – an unsolved problem: revision of literature and case studies. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23(1): 271–8. doi: 10.1177/039463201002300125.
26. Szodoray P, Nakken B, Barath S, Gaal J, Aleksza M, Zeher M, Sipka S, Szilagyi A, Zold E, Szegedi G, Bodolay E. Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *Int Immunol.* 2008;20(8):971–9. doi: 10.1093/intimm/dxn056.
27. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szűcs G, Dankó K, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3):313–20.
28. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, Ziminski CM, Luggen ME, St Clair EW, Willkens RF, Yarboro C, Morgan JG, Egger MJ, Ward JR. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol.* 1999;26(4): 816–25.
29. Pepmueller PH. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology. *Mo Med.* 2016;113(2):136–40.
30. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. *Lupus.* 2008;17(4): 278–80. doi: 10.1177/0961203307088004.
31. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2345–9.
32. Gupta D, Roppelt H, Bowers B, Kunz D, Nataraajan M, Gruber B. Successful remission of thrombotic thrombocytopenic purpura with rituximab in a patient with undifferentiated connective tis-



- sue disorder. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):94–6. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816b4ab1.
33. Martorell EA, Hong C, Rust DW, Salomon RN, Krishnamani R, Patel AR, Kalish RA. A 32-year-old woman with arthralgias and severe hypotension. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1670–5. doi: 10.1002/art.24195.
 34. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018;23(6):600–5. doi: 10.1111/resp.13254.
 35. Deng XL, Liu XY. Comparative study of 181 cases of diffuse connective tissue disease complicated by cardiovascular disease. *Int J Rheum Dis*. 2008;11(Suppl 1):A462.
 36. Oh CW, Lee SH, Heo EP. A case suggesting lymphocytic vasculitis as a presenting sign of early undifferentiated connective tissue disease. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(5):423–7.
 37. Oishi Y, Arai M, Kiraku J, Doi H, Uchiyama T, Hasegawa A, Kurabayashi M, Nagai R. Unclassified connective tissue disease presenting as cardiac tamponade: a case report. *Jpn Circ J*. 2000;64(8):619–22. doi: 10.1253/jcj.64.619.
 38. Zhang Y, Zhang FK, Wu XN, Wang TL, Jia JD, Wang BE. Undifferentiated connective tissue diseases-related hepatic injury. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2780–2. doi: 10.3748/wjg.14.2780.
 39. Alarcón GS, Williams GV, Singer JZ, Steen VD, Clegg DO, Paulus HE, Billingsley LM, Luggen ME, Polisson RP, Willkens RF. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1991;18(9):1332–9.
 40. Danieli MG, Fraticelli P, Salvi A, Gabrielli A, Danieli G. Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):195–201.
 41. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol*. 1996;23(3):469–75.
 42. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, James JA. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2344–51. doi: 10.1002/art.22665.
 43. Mosca M, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases in 2004. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3 Suppl 33):S14–8.
 44. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363–73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
 45. Jury EC, D'Cruz D, Morrow WJ. Autoantibodies and overlap syndromes in autoimmune rheumatic disease. *J Clin Pathol*. 2001;54(5):340–7. doi: 10.1136/jcp.54.5.340.
 46. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005;38(3):219–23. doi: 10.1080/08916930500050145.
 47. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1052–7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.002.
 48. Koumakis E, Dieudé P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y; Association des Sclérodermiques de France. Familial autoimmunity in systemic sclerosis – results of a French-based case-control family study. *J Rheumatol*. 2012;39(3):532–8. doi: 10.3899/jrheum.111104.
 49. Wielosz E, Majdan M, Dryglewska M, Targońska-Stępnia B. Overlap syndromes in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(3):246–50. doi: 10.5114/ada.2018.72662.
 50. Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, Shinjo SK. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(8):1093–8. doi: 10.1007/s10067-014-2730-z.
 51. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):231–49. doi: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0.
 52. Allanore Y, Vignaux O, Arnaud L, Puéchal X, Pavy S, Duboc D, Legmann P, Kahan A. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):249–52. doi: 10.1136/ard.2005.038679.
 53. Mahler M, Rajmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2007;6(7):432–7. doi: 10.1016/j.autrev.2007.01.013.
 54. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):14–20.
 55. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243–9. doi: 10.1002/art.21922.
 56. Marrone M, Chialà A, Tampoia M, Iannone F, Raho L, Covelli M, Grattagliano V, Pansini N, Lapadula G. Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 2007;59(1):20–4. doi: 10.4081/reumatismo.2007.20.
 57. Horimoto AM, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(4):287–98. doi: 10.1016/j.rbre.2014.12.011.
 58. Arslan Tas D, Erken E, Sakalli H, Yucel AE. Evaluating hand in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3581–6. doi: 10.1007/s00296-011-2205-3.
 59. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. 2006;24(5):374–92. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.004.
 60. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, Soldi A, Paresce E, Murgo A, Crapanzano C, Fantini F. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):510–4. doi: 10.1007/s10067-006-0313-3.
 61. Polimeni M, Feniman D, Skare TS, Nisihara RM. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):877–80. doi: 10.1007/s10067-011-1930-z.
 62. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, Batteux F, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and non-rheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2395–402. doi: 10.3899/jrheum.131375.
 63. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):542–7.
 64. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka K, Komura K, Hamaguchi Y, Takehara K, Fujimoto M. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2135–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq205.
 65. Allali F, Tahiri L, Senjari A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Erosive arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health*. 2007;7:260. doi: 10.1186/1471-2458-7-260.
 66. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1347–56. doi: 10.1093/rheumatology/kes041.
 67. Alharbi S, Ahmad Z, Bookman AA, Touma Z, Sanchez-Guerrero J, Mitsakakis N, Johnson SR. Epidemiology and survival of systemic sclerosis-systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2018;45(10):1406–10. doi: 10.3899/jrheum.170953.
 68. Horn HC, Ottosen P, Junker P. Renal crisis in asclerodermic scleroderma – lupus overlap syndrome. *Lupus*. 2001;10(12):886–8. doi: 10.1191/096120301701548382.



Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes

R.T. Alekperov^{1,2}

Systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, inflammatory myopathy and rheumatoid arthritis are systemic connective tissue disorders which are characterized by heterogeneous clinical symptoms and variable course. To date, updated diagnostic criteria for early diagnosis of each of the diseases of this group have been proposed. At the same time, a proportion of patients already have at the onset of the disease or over time, a combination of signs characteristic of different diseases. Such conditions are referred to as mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease or overlap-syndrome, whose nosological identity remains the subject of discussion. Formerly there has been a kind of terminological confusion and similar conditions were described under different names, depending on the author's preferences. It was also believed that these conditions were an early stage or a clinically "incomplete" form of a connective tissue disease. However, as the observations of large patient groups have shown, whose disease was represented by a number of individual signs of several connective tissue diseases, the clinical manifestation remains unchanged for many years in the majority of them. To recognize the right for nosological independence, one should account for the fact that only for a *mixed connective tissue disease* various authors and research groups have proposed four variants of diagnostic criteria. These criteria have small differences in the number of clinical signs; however, all criteria include a mandatory sign, i.e. the presence of antibodies to U1-ribonucleoprotein in high titers. Clinical signs common to all these diagnostic criteria include the Raynaud's syndrome, arthritis, myositis and finger swelling or sclerodactyly. Another patient category includes those with mono- or oligo-symptomatic manifestations characteristic of systemic connective tissue diseases, but without any

specific immunological markers. Some of these patients in a fairly short time, usually from several months to 1–2 years, develop other clinical symptoms and signs corresponding to a reliable diagnosis of a connective tissue disease. At the same time, a significant part of patients with the oligo-symptomatic course demonstrate a long-term stability without any further evolution of the disease. Such cases are defined as an *undifferentiated connective tissue disease*. To avoid the erroneous diagnosis of the transient form or an early stage of any connective tissue disease, the proposed classification criteria, along with the inclusion criteria, also embrace clinical and serological exclusion criteria. A separate category consists of patients with a combination of clinical signs sufficient for a definitive diagnosis of at least two systemic connective tissue diseases. These patients are diagnosed with *the overlap-syndrome* with indication of the components of connective tissue diseases in each individual case, as it largely determines the individual treatment and prognosis. The possibility of such clinical variants of systemic connective tissue diseases is becoming increasingly justified due to the concept of polyautoimmunity, which has attracted great interest of researchers in the last few years.

Key words: mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease, overlap syndromes

For citation: Alekperov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):435–44. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-022.

Received 30 January 2019; revised 24 March 2019; accepted 28 March 2019; published online 29 May 2019

Rizvan Tair oglu Alekperov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, Postgraduate Training Faculty¹, Senior Research Fellow²

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 68 40. E-mail: ralekperov@list.ru

Funding

The literature search and analysis, as well as the preparation of the manuscript were performed without additional financial contribution from any third party.

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Обзор

Скелетно-мышечная боль: выделение клинических фенотипов и рациональный подход к лечению

Каратеев А.Е.¹

Персонализация лечения – один из центральных принципов современной медицины. При проведении терапии следует учитывать индивидуальные особенности пациента, «коморбидный фон» и, самое главное, преобладающие симптомы, а также вариант развития болезни, то есть ее клинический фенотип. Это напрямую относится к проблеме хронической скелетно-мышечной боли (СМБ), которая возникает на фоне наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника. В настоящее время СМБ рассматривается как самостоятельный клинический синдром. Преобладающие механизмы развития СМБ позволяют выделять ее особые фенотипы: «воспалительный», «механический»,

связанный с энтезопатией и центральной сенситизацией. Очевидно, что тактика лечения фенотипов СМБ должна быть дифференцированной и основываться на индивидуальном, патогенетически обоснованном выборе медикаментозных и немедикаментозных средств с разным механизмом фармакологического действия. Для эффективного лечения «воспалительного» фенотипа необходимо применение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальных глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных препаратов, «механического» – коррекция биомеханических нарушений, применение препаратов гиалуроновой кислоты, «энтезопатического» – применение локальной терапии, фенотипа

с центральной сенситизацией – применение препаратов для коррекции нейропатической боли (антиконвульсанты, антидепрессанты).

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, воспаление, центральная сенситизация, фенотипы, лечение

Для цитирования: Каратеев АЕ. Скелетно-мышечная боль: выделение клинических фенотипов и рациональный подход к лечению. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):445–53. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-042.

Поступила 30.07.2019; принята к публикации 09.08.2019; опубликована онлайн 22.08.2019

У каждого пациента развитие болезни – вне зависимости от ее причины – всегда имеет свои индивидуальные особенности клиники, прогрессирования и исхода. Степень нарушения функции органов и систем, возникающего под влиянием патологического процесса, во многом зависит от эффективности «защитных механизмов» макроорганизма, противостоящих повреждению. К ним относится иммунная система, активная репарация ткани, скорость метаболических процессов, баланс работы нервной и эндокринной систем, а также устойчивая психика и способность целенаправленно противостоять болезни [1, 2]. Таким образом, варианты течения болезни определяются индивидуальными особенностями больного человека, его генетикой и выражением наследственной программы, формирующейся в процессе жизни организма, – его фенотипом.

Такой подход указывает на ведущее значение в появлении той или иной «разновидности» заболевания генетических, поведенческих и социальных особенностей конкретного пациента [3]. Для лечащего доктора определение клинического фенотипа болезни дает возможность обеспечить наилучший выбор патогенетической и симптоматической терапии, реализовать истинный «персонализированный» подход.

Данная позиция представлена, в частности, в работе D.T. Felson «Выделение различных фенотипов остеоартрита с помощью эпидемиологии» (“Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology”): «Действительно, при остеоартрите можно выделить сотни фенотипов. Чтобы это имело смысл для клинической практики и эпидемиологических исследований, выделение фенотипов должно ограничиваться теми видами, которые влияют на лечение или профилактику, и теми, которые явно оказывают фундаментальное влияние на наши представления о биологии и/или этиологии болезни» [3].

Определение клинических фенотипов представляется необходимым в отношении не только отдельных нозологических форм, но и наиболее важных клинических синдромов – таких, как скелетно-мышечная боль (СМБ), которая выступает основным проявлением заболеваний опорно-двигательного аппарата [4]. Здесь в первую очередь следует назвать остеоартрит (ОА) и неспецифическую боль в спине (НБС), так как они лидируют среди причин потери трудоспособности и социальной активности в современной популяции [5]. Согласно результатам исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study, 2016), в которое вошли статистические данные о 328 основных болезнях в 195 странах

Каратеев Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 109 29 10.
E-mail: aekarat@yandex.ru

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

мира, наибольшее число случаев инвалидизации (индекс YLDs, число лет в состоянии нетрудоспособности) – суммарно 57,6 млн (95% доверительный интервал (ДИ) 40,8–75,9 млн) – было связано с острой и хронической НБС [6].

По данным американских исследователей, клинически выраженный ОА отмечается у каждого 8-го жителя США, то есть у более чем 27 млн [7]. Суммарно на нашей планете ОА поражает до 250 млн [8]. Эта болезнь становится причиной ежегодного эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов примерно у 900 тыс. жителей США и 180 тыс. – Великобритании [9].

По официальным данным Росстата на 2016 г. в России было зафиксировано 19,2 млн жителей с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс МКБ-10) [10]. Учитывая, что население нашей страны 146,8 млн, можно заключить: серьезные проблемы с суставами и позвоночником имеют 13% наших соотечественников. Очевидно, большая часть из них страдает из-за рецидивирующей или постоянной СМБ.

Значение СМБ при ОА и хронической НБС определяется тем, что боль – их главное проявление и основная «мишень» фармакотерапии [4]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между стойкостью и интенсивностью болевых ощущений, с одной стороны, и прогрессированием ОА – с другой. Это показано, в частности, в работе A.N. Bastick и соавт. [11], представляющей собой метаанализ 79 исследований, где изучались причины рентгенологического прогрессирования ОА. Оценивали следующие факторы риска: присутствие узелков Гебердена, варусной деформации колена, высокого уровня биомаркеров, включая фактор некроза опухоли- α и дериваты гиалуроновой кислоты. В итоге одним из наиболее значимых факторов оказалась выраженность боли по WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index).

Аналогичную работу выполнили M. de Rooij и соавт. [12], но в отношении показателей, влияющих на клиническое обострение ОА. Проведя метаанализ 38 исследований, они отметили значимость таких факторов, как билатеральность поражения суставов, ухудшение боли и рентгенологической картины, низкая мышечная сила, замедление темпа ходьбы, коморбидность. Но, как и в исследовании A.N. Bastick и соавт. [11], одно из ведущих мест среди факторов риска принадлежало выраженности суставной боли.

Патогенез хронической СМБ при заболеваниях опорно-двигательного аппарата носит

комплексный характер. Среди механизмов ее развития следует выделить хроническое катаболическое воспаление: именно низкоинтенсивная персистирующая воспалительная реакция, захватывающая синовию, субхондральную кость и область энтезисов, определяет прогрессирование структурных изменений и вызывает сенситизацию периферических болевых рецепторов. Большое значение имеют дегенеративные изменения, связанные с неполноценной репарацией ткани. Утрата высокоспециализированных клеток и замена их фиброзной тканью, гетеротопическая оссификация, неоваскуляризация и др. значительно изменяют свойства пораженных элементов опорно-двигательного аппарата, делая их более чувствительными к механической нагрузке. Выраженность боли усиливает рефлекторное напряжение мышц. Важную роль в развитии хронической СМБ играют биомеханические проблемы – как исходные, так и связанные с повреждением и дегенеративными изменениями. Происходят изменения ноцицептивной системы – нейропластические процессы, захватывающие задние рога спинного мозга и вышележащие отделы нервной системы. Вызывает их длительная интенсивная стимуляция периферических болевых рецепторов, приводящая к активации ряда трансмембранных каналов и реакции микроглии, сопровождающейся гиперпродукцией цитокинов, медиаторов воспаления (субстанция P, простагландин E₂, брадикинин и др.), нейромедиаторов и нейротрофинов (фактор роста нервов, глутамат, производные аденозина). В итоге это приводит к значительному снижению порога возбудимости болевой системы – развивается феномен центральной сенситизации (ЦС) [4, 13–15].

В развитии картины хронической СМБ принимают участие все указанные выше механизмы. Однако преобладание тех или иных патогенетических процессов в ее формировании позволяет выделить ряд особенных фенотипов СМБ (таблица). Целью данного аналитического обзора стало описание фенотипов СМБ и возможностей индивидуализации терапии в соответствии с отнесением пациента к тому или иному фенотипу.

Фенотип скелетно-мышечной боли, связанный с воспалением («воспалительный»)

Характеристика данного типа СМБ хорошо известна по симптомам заболеваний, патогенез которых связан с выраженным инфекционным, иммунным или метаболическим воспалением [16–18]. «Воспалительная» боль возникает или



усиливается в состоянии покоя и ночью, уменьшается при движении или физических упражнениях. Основные признаки воспалительной боли в спине, возникающей при спондилоартритах, обозначены критериями ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society): возраст начала < 40 лет; постепенное начало; улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения в покое; ночная боль с улучшением при пробуждении. Боль считается «воспалительной» при наличии 4 из данных критериев [19].

Возникновение боли в состоянии покоя может определяться накоплением экссудата и затруднением элиминации медиаторов воспаления из-за микроциркуляторных нарушений, например, за счет нарушения венозного оттока из-за повышения внутритканевого давления в области повреждения. Высокая локальная концентрация провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, фактора некроза опухоли- α , а также медиаторов воспаления (простагландина E $_2$, брадикинина, гистамина, субстанции P и др.) образует «воспалительный суп», который вызывает сенситизацию периферических болевых рецепторов. Усиление боли во вторую половину ночи и ранние утренние часы связано с циркадианными нейроэндокринными ритмами: снижением синтеза кортизола, повышением уровня мелатонина (имеет провоспалительное действие), нарастанием активности иммунокомпетентных клеток под влиянием парасимпатической системы. Движение, напротив, улучшает кровоснабжение и тем самым способствует «вымыванию» из области воспаления цитокинов и провоспалительных медиаторов; кроме этого, движение активирует симпатергическую систему и естественные противовоспалительные, антиноцицептивные механизмы – выработку резолвинов, эндорфинов, эндоканнабиноидов и кортизола [13–18].

Нужно заметить, что воспалительный фенотип боли может наблюдаться и в отсутствие системной воспалительной активности, например, при таких заболеваниях, как ОА и НБС [20–22]. Так, A. Dell'Isola и соавт. [23], проведя анализ 24 исследований, где изучались варианты ОА, дифференцировали 6 типичных фенотипов этого заболевания, в том числе воспалительный. Такой вариант, характеризующийся повышенным уровнем биомаркеров воспаления и интенсивной болью, отмечается у 16–30% больных ОА коленного сустава, а также при эрозивной форме ОА суставов кистей [21, 22, 24]. M. Attur и соавт. [25] описывают при данном фенотипе ОА высокий

Скелетно-мышечная боль: основные клинические фенотипы

Фенотип	Механизм развития	Основные проявления	Лечение
«Воспалительный»	Местная воспалительная реакция с активацией клеток макрофагального ряда и повышенным синтезом цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др., медиаторов воспаления – ПГЕ $_2$, брадикинина, гистамина, субстанции P и др.	Усиление боли в ночное время и в покое, снижение ее интенсивности при разминке и движении	НПВП, локальные инъекции ГК, БПВП, МДПВС
«Механический»	Нарушения биомеханики, персистирующее катаболическое воспаление, дегенеративные процессы (фиброз, остеопороз, неоангиогенез), сенситизация периферических механорецепторов	Усиление боли при физической активности, значительное снижение ее интенсивности в покое	Коррекция биомеханических нарушений, препараты, улучшающие трофику и репарацию пораженной ткани: гиалуроновая кислота, ОТП
«Энтезопатический»	Патология энтезисов и других структур связочного аппарата; ангиофибропластическая трансформация ткани сухожилий, локальное воспаление, дегенеративные процессы, изменение биомеханических свойств ткани и гиперчувствительность рецепторов области энтезиса	Четко локализованная боль с иррадиацией по ходу пораженной мышцы; связь с определенным движением; сочетание воспалительной и механической боли	Противовоспалительная терапия (в начале), местные инъекции ГК, гиалуроновой кислоты, ОТП
СМБ на фоне центральной сенситизации	Длительная активация соматосенсорной системы, реакция микроглии, асептическое нейрональное воспаление, нейропластические процессы, повышающие чувствительность нейронов болевой системы	«Невропатические дескрипторы» (оценка боли как стреляющей, холодовой, разрезающей, как удар током), распространенные боли, гипералгезия, аллодиния	Комбинация противовоспалительной терапии, габипентиноидов или антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин), когнитивно-поведенческая терапия

БПВП – базисные противовоспалительные препараты, ГК – глюкокортикоиды, ИЛ – интерлейкин, МДПВС – медленнодействующие противовоспалительные средства, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма, ПГЕ $_2$ – простагландин E $_2$, СМБ – скелетно-мышечная боль, ФНО – фактор некроза опухоли

уровень цитокинов в синовиальной жидкости, включая воспалительный протеин макрофагов (MIP)-1 α и -1 β , отражающий активацию этих клеток. Важную роль клеток макрофагального ряда в развитии воспалительного фенотипа ОА показали H.N. Daghestani и соавт. [26], определив

повышение концентрации растворимых маркеров макрофагов (CD14 и CD163) при этой форме ОА. W.E. van Spil и соавт. [27] отметили при воспалительном фенотипе ОА более быстрые темпы разрушения структуры суставов. Это сопровождалось повышением плазменного уровня биомаркеров деструкции хряща – проколлагена III типа, гиалуроновой кислоты и s-COMP.

При хронической НБС наблюдается сходная ситуация [22]. Разумеется, воспалительный ритм боли при данной патологии (как упоминалось выше) требует исключения спондилоартрита. Однако достаточно много пациентов с НБС имеют признаки воспалительной боли. D. Poddubnyu и соавт. [28] провели обследование 403 пациентов с хронической воспалительной болью в спине, из которых 67,3% полностью соответствовали критериям ASAS. Но аксиальный спондилоартрит был подтвержден лишь у 44,6% больных. Следует думать, что у оставшегося 281 пациента боль в спине, имевшая признаки воспалительной, носила неспецифический характер. Аналогичные результаты были представлены в недавней работе S. Kivity и соавт. [29], которые обследовали 193 пациентов с хронической воспалительной болью в спине. Диагноз спондилоартрита был подтвержден только у 26,9% пациентов. Очевидно: остальные обследованные имели хроническую НБС.

Тот факт, что у многих пациентов с хронической НБС боль отмечается в покое и ночью и уменьшается после разминки, то есть является воспалительной, может объясняться тем, что причиной ее появления часто становится ОА дугоотростчатых и крестцово-подвздошных суставов, а также остеоит позвонков с формированием изменений по типу Modic I [30–32].

Фенотип скелетно-мышечной боли, связанный с движением («механический»)

Для ОА и хронической НБС наиболее типичны болевые ощущения, появление которых четко связано с механической нагрузкой. Большинство пациентов предъявляют жалобы на боль, возникающую при движении (ходьба, подъем или спуск по лестнице, сгибание, разгибание, ротация позвоночника) и после статической нагрузки (долгого нахождения в вертикальном положении). При этом больные обычно отмечают существенное уменьшение или полное прекращение неприятных ощущений в состоянии покоя [4, 5].

Развитие этого фенотипа СМБ определяется биомеханическими нарушениями, которые вызывают значительное, часто несимметричное повышение нагрузки на пораженный отдел

опорно-двигательного аппарата, что приводит к активации болевых и механорецепторов [20, 21]. Конечно, и в этом случае большое значение имеет локальное воспаление, вызывающее сенситизацию периферических рецепторов. Принципиальное значение приобретает изменение свойств ткани в области повреждения, причиной которого становится неполная репарация и дегенеративные процессы. Так, при ОА и НБС отмечаются нарушения амортизирующих свойств хряща суставов и межпозвонковых дисков, возникающие вследствие разрушения и разволокнения мукополисахаридного комплекса под влиянием матриксных металлопротеиназ-1, 2, 3, 13 и 14, ADAMTS-4/5 [33, 34]. В поврежденные участки хряща вследствие неопангиогенеза прорастают тонкие немиелинизированные нервные волокна, что снижает болевой порог и делает ткани более восприимчивыми к механическому стрессу. В повышении чувствительности ткани к нагрузке значительное место отводится активации транзиторных потенциалзависимых ионных каналов TRPV4 [35, 36].

T.B. Birmingham и соавт. [37] изучили симптоматику у 265 больных ОА коленного сустава и отметили связь между выраженностью нагрузки и интенсивностью боли в суставах. Заметную роль нарушений биомеханики в развитии клиники и прогрессировании ОА коленного сустава показывают результаты масштабных исследований MOST (многоцентровое исследование ОА) и «Инициатива остеоартрита». В ходе данных исследований D. Felson и соавт. [38] проанализировали состояние более чем 11 000 коленных суставов и подтвердили влияние вальгусной деформации на развитие этого заболевания. Существенное влияние биомеханических нарушений на развитие боли при пателлофemorальном ОА было показано в обзоре N. Wyndow и соавт. [39].

Не вызывает сомнений большое значение биомеханических нарушений и при развитии хронической НБС, особенно когда она связана с дегенеративными изменениями межпозвонковых дисков, а также ОА дугоотростчатых и крестцово-подвздошных суставов [30–32].

Следует учитывать, что дисбаланс двигательной активности в одном сегменте опорно-двигательного аппарата будет влиять на всю «ось» пораженной конечности. Именно поэтому нередко приходится наблюдать появление хронической механической СМБ у людей с сочетанием плоскостопия, ОА коленного и тазобедренного сустава, а также боли в спине (так называемый синдром «бедро – спина») [40, 41].



Фенотип скелетно-мышечной боли, связанный с энтезопатией («энтезопатический»)

Связочный аппарат – основная система стабилизации суставов и позвоночника. Ее элементы неизбежно вовлекаются в патологический процесс при заболеваниях скелетно-мышечной системы. Патология околоуставных мягких тканей, прежде всего энтезиса (область соединения сухожилия с надкостницей или хрящом), относится к характерным признакам спондилоартрита. Но при этом поражение энтезиса может быть и самостоятельной патологией, вызванной последствиями травмы, непривычной нагрузки или возникшей на фоне эндокринных заболеваний, в частности, при сахарном диабете [42, 43]. Патология околоуставных мягких тканей может отмечаться во всех отделах опорно-двигательного аппарата, при этом самыми частыми ее формами считаются синдром столкновения ротаторов плеча, латеральный и медиальный эпикондилит, стенозирующий теносиновит (синдром де Кервена, «щелкающий палец», синдром запястного канала), трохантерит, энтезопатия коленного сустава и области «гусиной лапки», ахиллобурсит и плантарный фасциит («пяточная шпора») [44].

Боль при патологии околоуставных мягких тканей связана с местным воспалением (особенно на ранних стадиях) и может иметь явный воспалительный ритм, с усилением в ночные и ранние утренние часы, а также в состоянии покоя. Но при этом болевые ощущения провоцируются нагрузкой, обычно конкретным движением, затрагивающим ту мышцу, сухожилие которой поражено, что приводит к локальным функциональным нарушениям. По ходу затронутой мышцы отмечается широкая иррадиация. Так, в случае поражения сухожилия надостной мышцы в рамках синдрома столкновения ротаторов плеча при пальпации боль определяется в субакромиальной области (область ее энтезиса), при этом отмечается иррадиация боли по всему плечу и ограничение функции – значительное нарушение его отведения [42–44].

Поражение энтезисов нередко возникает при ОА коленного и тазобедренного сустава. По данным D. McGonagle и соавт. [45], энтезопатия при ОА выявляется так же часто, как при псориатическом артрите, что подтверждают результаты инструментальных методов диагностики (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) и морфологических исследований. D.A. Binks и соавт. [46] установили наличие связи между развитием синовита и остеоита и поражением энтезисов

крестообразных связок при раннем ОА коленного сустава. По мнению этих авторов, воспаление в области «синовио-энтезимального комплекса» может считаться ранней стадией развития ОА [47].

В развитии воспаления в области энтезиса особую роль играют ИЛ-17/ИЛ-23, дегенеративных процессов – факторы роста, такие как TGF- β и костные морфогенетические протеины (BMPs), способные вызывать процесс гетеротопической оссификации [48–50]. Неполноценная репарация сухожилия, сопровождающаяся заменой высокодифференцированной ткани грубой фиброзной, неоваскуляризации и нейроваскуляризации («ангиофибропластическая трансформация») способствуют значительному повышению чувствительности энтезиса к физическим воздействиям. Именно поэтому после перенесенного заболевания околоуставных мягких тканей боли в данной области могут персистировать долгое время, а обострения возникают даже при относительно небольшой механической нагрузке [44].

Центральная сенситизация и связанный с ней фенотип скелетно-мышечной боли

Фенотип боли, связанный с ЦС, в последнее десятилетие вызывает большой интерес исследователей и практикующих врачей, прежде всего из-за проблем с точной диагностикой и необходимостью использования специфической терапии.

Нужно отметить, что феномен ЦС является одним из центральных элементов развития хронической СМБ, независимо от ее этиологии и характера первичного повреждения [13, 20, 51]. Патогенез ЦС связан со стойким открытием ряда потенциал- и лигандзависимых катионных и анионных трансмембранных каналов ноцицептивных нейронов под влиянием цитокинов, медиаторов воспаления и нейротрофических факторов. Это приводит к уменьшению трансмембранного потенциала и делает нейроны более чувствительными к периферическим болевым и неболевым стимулам [51–54]. Риск развития ЦС во многом определяется генетической предрасположенностью. Известна связь этого феномена с мутациями в генах, отвечающих за синтез белков трансмембранных каналов, рецепторов, образование и разрушение нейромедиаторов. Так, важное значение в хронизации боли при ОА может иметь полиморфизм генов *P2X7*, *TRPV1*, *TACR1*, μ -, κ -, и λ -опиоидных рецепторов (*OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) и др. [55].

Серьезным фактором риска ЦС представляется ожирение. Жировая ткань – источник провоспалительных гормонов адипокинов, а также

системной воспалительной активности (с повышением уровня ИЛ-6 и С-реактивного белка в плазме), что также способствует развитию «асептического нейронального воспаления» [52, 56].

Вероятность развития ЦС повышают такие психические нарушения, как депрессия и тревожность, поскольку их патогенез также связан с нейрональным воспалением и нарушением баланса нейромедиаторов [52, 57]. Разумеется, принципиальное значение для развития ЦС имеет длительно существующая интенсивная боль в области первичного поражения, сохраняющаяся вследствие неадекватной анальгетической терапии [58].

Развитие ЦС формирует особую, весьма характерную картину СМБ. Болевые ощущения, которые испытывают пациенты, напоминают симптомы невропатической боли, которая возникает при поражении соматосенсорной системы. Появляется «невропатическая окраска» жалоб, когда боль описывается пациентами как «стреляющая», «разрезающая», «как удар током», «зудящая» и др. Характерные симптомы ЦС – гипералгезия и аллодиния – возникают не только в области первичного повреждения, но и на значительно удаленных участках тела. У 15–25% больных с хронической СМБ возникает феномен «распространенной боли» (англ. *widespread pain*) – болевые ощущения в различных областях, которые появляются при небольшом тактильном раздражении или даже самостоятельно. Клиническая картина в этом случае напоминает фибромиалгию. Любопытно отметить, что если популяционная частота фибромиалгии составляет примерно 2%, то ее частота при хронических болезнях суставов и позвоночника достигает 20% [59–61].

Выявление ЦС при хронической СМБ основано на использовании специальных опросников – DN4, PainDETECT, CSI и др., которые выявляют характерные «невропатические дескрипторы» боли. Целесообразно также углубленное неврологическое исследование для диагностики типичных для ЦС симптомов: «взвинчивания» (*wind-up*), гипералгезии и аллодинии [59–61].

Дифференцированный подход к терапии скелетно-мышечной боли

Выделение различных фенотипов СМБ направлено на оптимальный выбор целенаправленного лечебного подхода. В том случае когда патогенез СМБ связан с выраженной воспалительной реакцией, центральное место в терапии будут занимать противовоспалительные средства: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные формы глюкокортикоидов

(ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – как синтетические, так и биологические [62, 63]. Вероятно, применение БПВП может быть целесообразным не только при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, но и при ОА и НБС. Правда, отдельные исследования в этом направлении пока демонстрируют неоднозначные результаты. Тем не менее многие эксперты рассматривают эту область фармакотерапии СМБ как весьма перспективную [64–66].

Медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС, «хондропротекторы») – большая группа препаратов, которые широко используются для лечения ОА, а в последнее время и для комплексной терапии хронической НБС. Действие МДПВС связано с подавлением активации провоспалительных внутриклеточных «сигнальных путей» – процесса, возникающего после контакта различных цитокинов с рецепторами на поверхности клеток, участвующих в воспалительной реакции. МДПВС оказывают мягкое и постепенное противовоспалительное действие, снижая синтез медиаторов воспаления и активность матриксных металлопротеиназ. МДПВС могут рассматриваться как важный элемент действия на «периферическую» составляющую хронической СМБ. Принципиально важным преимуществом этого класса лекарств является хорошая переносимость и относительно низкий риск серьезных нежелательных реакций [4, 62, 63].

При «механическом» фенотипе СМБ кроме использования обезболивающих средств (парацетамол, НПВП) показана активная коррекция биомеханических нарушений с помощью ортезирования, методов реабилитации или микрохирургические вмешательства [62, 63]. Большое внимание следует уделять средствам, снижающим негативное воздействие дегенеративных процессов. При ОА такими методами могут считаться локальные инъекции гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы [62, 67, 68].

При СМБ, ассоциированной с энтезопатией, помимо системной обезболивающей и противовоспалительной терапии показано локальное введение ГК, гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы непосредственно в область энтезиса и прилегающие структуры связочного аппарата [42, 44].

Пациенты, у которых СМБ связана с ЦС, в меньшей степени отвечают на НПВП и локальную инъекционную терапию, чем при других разновидностях СМБ. Это обусловлено нарушением восприятия болевых и неболевых стимулов, связанным с дисфункцией ноцицептивной системы.



Методы фармакологического воздействия на «периферическую» составляющую хронической боли, прежде всего использование НПВП, как и нефармакологическое воздействие, обязательно следует включать в комплекс терапии этого фенотипа СМБ. Но основное место здесь занимает специфическое лечение, направленное на снижение возбудимости соматосенсорной системы. С этой целью назначаются габапентиноиды, антидепрессанты (такие как амитриптилин и дулоксетин), а также «слабые» опиоидные препараты, проявляющие свойства ингибиторов обратного захвата серотонина (трамадол, тапентадол) [51, 52, 61].

Заключение

Терапия скелетно-мышечной боли требует индивидуального подхода. Это связано с различием в клинических проявлениях и преобладающих механизмах развития данной патологии у конкретного пациента. Следует четко понимать, что при одной нозологической форме, например, при ОА, могут отмечаться различные фенотипы СМБ (воспалительный, механический, энтезопатический, связанный с ЦС), что будет определять выбор лечения. Выделение того или иного фенотипа СМБ дает возможность персонализировать терапию и добиться более значимого клинического результата в наиболее сжатые сроки. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Литература / References

- van Meurs JB, Boer CG, Lopez-Delgado L, Riancho JA. Role of Epigenomics in Bone and Cartilage Disease. *J Bone Miner Res*. 2019;34(2): 215–30. doi: 10.1002/jbmr.3662.
- Casanova JL. Human genetic basis of inter-individual variability in the course of infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(51):E7118–27. doi: 10.1073/pnas.1521644112.
- Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(5):601–4. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.007.
- Babatunde OO, Jordan JL, Van der Windt DA, Hill JC, Foster NE, Protheroe J. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178621. doi: 10.1371/journal.pone.0178621.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herretero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):312–26. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.007.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, Pasta DJ, Helmick CG. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):574–80. doi: 10.1002/acr.22721.
- Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Интернет]. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Health care in Russia 2017. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p. [Internet]. Available from: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. Russian.]
- Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(9):2969–89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z.
- de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JF, Häkkinen A, Lems WF, Roorda LD, Veenhof C, Sanchez-Ramirez DC, de Vet HC, Dekker J. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(4):481–92. doi: 10.1002/acr.22693.
- Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:343–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x.
- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):94–101.
- Bidad K, Gracey E, Hemington KS, Mapplebeck JCS, Davis KD, Inman RD. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):410–20. doi: 10.1038/nrrheum.2017.92.
- Straub RH, Bijlsma JW, Masi A, Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases – the 10-year update. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):392–404. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.008.
- Arnbak B, Hendricks O, Hørslev-Petersen K, Jurik AG, Pedersen SJ, Østergaard M, Hermansen LT, Loft AG, Jensen TS, Manniche C. The discriminative value of inflammatory back pain in patients with persistent low back pain. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(4):321–8. doi: 10.3109/03009742.2015.1105289.



20. Pan F, Jones G. Clinical perspective on pain and pain phenotypes in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):79. doi: 10.1007/s11926-018-0796-3.
21. Nees TA, Rosshirt N, Reiner T, Schiltenswolf M, Moradi B. Inflammation and osteoarthritis-related pain. *Schmerz.* 2019;33(1):4–12. doi: 10.1007/s00482-018-0346-y.
22. Ledford C. Spine Conditions: Mechanical and Inflammatory Low Back Pain. *FP Essent.* 2017;461:15–20.
23. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SS, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
24. Haugen IK, Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, Magnusson K, Bøyesen P, Sesseng S, van der Heijde D, Kvien TK, Hammer HB. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(4):647–54. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.014.
25. Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, Krasnokutsky S, Greenberg J, Samuels J, Smiles S, Lee S, Patel J, Al-Mussawir H, McDaniel G, Kraus VB, Abramson SB. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1908–17. doi: 10.1002/art.30360.
26. Daghestani HN, Pieper CF, Kraus VB. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):956–65. doi: 10.1002/art.39006.
27. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PM, Lefeber FP. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(7):745–54. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004.
28. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, Listing J, Braun J, Sieper J, Rudwaleit M. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open.* 2018;4(2):e000825. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000825.
29. Kivity S, Gofrit SG, Baker FA, Leibushor N, Tavor S, Lidar M, Eshed I. Association between inflammatory back pain features, acute and structural sacroiliitis on MRI, and the diagnosis of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(6):1579–85. doi: 10.1007/s10067-019-04432-5.
30. Paholpak P, Dedeogullari E, Lee C, Tamai K, Barkoh K, Sessumpun K, Wang JC, Buser Z. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine. *Eur J Radiol.* 2018;98:193–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.023.
31. O'Leary SA, Paschos NK, Link JM, Klineberg EO, Hu JC, Athanasiou KA. Facet joints of the spine: structure-function relationships, problems and treatments, and the potential for regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018;20:145–70. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924.
32. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(4):216–24. doi: 10.1038/nr-rheum.2012.199.
33. Nguyen QT, Jacobsen TD, Chahine NO. Effects of inflammation on multiscale biomechanical properties of cartilaginous cells and tissues. *ACS Biomater Sci Eng.* 2017;3(11):2644–56. doi: 10.1021/acsbomaterials.6b00671.
34. Boyer KA. Biomechanical response to osteoarthritis pain treatment may impair long-term efficacy. *Exerc Sport Sci Rev.* 2018;46(2):121–8. doi: 10.1249/JES.0000000000000141.
35. Walter BA, Purmessur D, Moon A, Occhiogrosso J, Laudier DM, Hecht AC, Iatridis JC. Reduced tissue osmolarity increases TRPV4 expression and pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc cells. *Eur Cell Mater.* 2016;32:123–36. doi: 10.22203/eCM.
36. O'Connor CJ, Leddy HA, Benefield HC, Liedtke WB, Guilak F. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(4):1316–21. doi: 10.1073/pnas.1319569111.
37. Birmingham TB, Marriott KA, Leitch KM, Moyer RF, Lorbergs AL, Walton DM, Willits K, Litchfield RB, Getgood A, Fowler PJ, Giffin JR. Association Between Knee Load and Pain: Within-Patient, Between-Knees, Case-Control Study in Patients With Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(5):647–50. doi: 10.1002/acr.23704.
38. Felson DT, Niu J, Gross KD, Englund M, Sharma L, Cooke TD, Guermazi A, Roemer FW, Segal N, Goggins JM, Lewis CE, Eaton C, Nevitt MC. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):355–62. doi: 10.1002/art.37726.
39. Wyndow N, Collins N, Vicenzino B, Tucker K, Crossley K. Is There a Biomechanical Link Between Patellofemoral Pain and Osteoarthritis? A Narrative Review. *Sports Med.* 2016;46(12):1797–808. doi: 10.1007/s40279-016-0545-6.
40. Gross KD, Felson DT, Niu J, Hunter DJ, Guermazi A, Roemer FW, Dufour AB, Gensure RH, Hannan MT. Association of flat feet with knee pain and cartilage damage in older adults. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(7):937–44. doi: 10.1002/acr.20431.
41. Miyagi M, Fukushima K, Inoue G, Nakazawa T, Imura T, Saito W, Takahira N, Takaso M. Hip-spine syndrome: cross-sectional study of spinal alignment in patients with coxalgia. *Hip Int.* 2019;29(1):21–5. doi: 10.1177/1120700018803236.
42. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, McGonagle D. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731–41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188.
43. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, Odeh M. Enthesal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol.* 2015;34(12):2001–10. doi: 10.1007/s10067-015-3068-x.
44. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая» ревматология: не-системная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4–15. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15. [Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):4–15. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-4-15.]
45. McGonagle D, Hermann KG, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):29–38. doi: 10.1093/rheumatology/keu328.
46. Binks DA, Bergin D, Freemont AJ, Hodgson RJ, Yonenaga T, McGonagle D, Radjenovic A. Potential role of the posterior cruciate ligament synovio-entheseal complex in joint effusion in early osteoarthritis: a magnetic resonance imaging and histological evaluation of cadaveric tissue and data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(9):1310–7. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.037.
47. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:11–4. doi: 10.3899/jrheum.120233.
48. Mantel PY, Schmidt-Weber CB. Transforming growth factor-beta: recent advances on its role in immune tolerance. *Methods Mol Biol.* 2011;677:303–38. doi: 10.1007/978-1-60761-869-0_21.
49. van Lent PL, Blom AB, van der Kraan P, Holthuysen AE, Vitters E, van Rooijen N, Smeets RL, Nabbe KC, van den Berg WB. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):103–11. doi: 10.1002/art.11422.
50. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(3):287–98. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.02.009.
51. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4.
52. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets – A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag.* 2018;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215.



53. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2): 216–41. doi: 10.1002/ejp.1140.
54. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, Serhan CN, Ji RR. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain. *Neuron*. 2018;100(6):1292–311. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.009.
55. Olesen AE, Nielsen LM, Feddersen S, Erlenwein J, Petzke F, Przemeck M, Christrup LL, Drewes AM. Association Between Genetic Polymorphisms and Pain Sensitivity in Patients with Hip Osteoarthritis. *Pain Pract*. 2018;18(5): 587–96. doi: 10.1111/papr.12648.
56. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, Mera A, Lago F, Gómez R, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(2): 100–9. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.
57. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):732–42. doi: 10.2174/1570159X14666151208113700.
58. Steyaert A, Lavand'homme P. Prevention and treatment of chronic postsurgical pain: A narrative review. *Drugs*. 2018;78(3):339–54. doi: 10.1007/s40265-018-0866-x.
59. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):511–3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001.
60. Lee YC, Lu B, Boire G, Haraoui BP, Hitchon CA, Pope JE, Thorne JC, Keystone EC, Solomon DH, Bykerk VP. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):949–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201506.
61. Walsh DA, Stocks J. New Therapeutic Targets for Osteoarthritis Pain. *SLAS Discov*. 2017;22(8): 931–49. doi: 10.1177/2472555217716912.
62. Favero M, Ramonda R, Goldring MB, Goldring SR, Punzi L. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062.
63. Filardo G, Kon E, Longo UG, Madry H, Marchettini P, Marmotti A, Van Assche D, Zanoni G, Peretti GM. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(6):1775–85. doi: 10.1007/s00167-016-4089-y.
64. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, Caperton AR, Ash ZR, Conaghan PG. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5): 888–92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386.
65. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2018;46(1):326–34. doi: 10.1177/0300060517723182.
66. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, Loeuille D, Kivitz AJ, Silver D, Appleton BE. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):344–52. doi: 10.1002/art.24096.
67. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016;27(4): 825–53. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002.
68. Kuffler DP. Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief. *J Pain Res*. 2018;12:109–16. doi: 10.2147/JPR. S190065.

Musculoskeletal pain: determination of clinical phenotypes and the rational treatment approach

A.E. Karateev¹

Personalized treatment is one of the basic principles of modern medicine. When administering a treatment, one should consider individual patient characteristics, comorbidities and, what is most important, the prevailing symptoms, as well as the clinical phenotype of a disease. This is directly related to chronic musculoskeletal pain (MSP), which occurs with underlying most prevalent joint and vertebral disorders. At present, MSP is considered to be an independent clinical syndrome. Predominant mechanisms of MSP pathophysiology allow for determination of its special phenotypes: “inflammatory”, “mechanical”, related to enthesopathy and central sensitization. Treatment strategies for MSP phenotypes should obviously be differentiated and based on a tailored and pathophysiologically sound of medical agents and non-medical measures with different mechanisms of pharmacological effects. Effective treatment of the “inflammatory” phenotype requires the use of non-steroidal anti-inflammatory

drugs, topical glucocorticoids, disease modifying anti-inflammatory agents. The “mechanical” phenotype necessitates the correction of biomechanical abnormalities, the use of hyaluronic acid containing agents, whereas the “enthesopathic” phenotype is treated with local therapy. Treatment of the phenotype with central sensitization is performed with agents effective for neuropathic pain (anticonvulsants, anti-depressants).

Key words: musculoskeletal pain, inflammation, central sensitization, phenotype, treatment

For citation: Karateev AE. Musculoskeletal pain: determination of clinical phenotypes and the rational treatment approach. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):445–53. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-042.

Received 30 July 2019; accepted 9 August 2019; published online 22 August 2019

Andrei E. Karateev – MD, PhD, Head of the Laboratory of the Pathophysiology of Pain and Polymorphism of Musculoskeletal Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 109 29 10.
E-mail: aekarat@yandex.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Обзор

Анатомическая и ультразвуковая навигация при внутрисуставных инъекциях

Князева Л.А.¹ • Дамьянов Н.² • Князева Л.И.¹ • Харди́кова Е.М.¹ • Мещерина Н.С.¹ •
Степченко М.А.¹ • Горайнов И.И.¹

Князева Лариса Александровна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1¹
✉ 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация.
Тел.: +7 (4712) 35 79 36.
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

Дамьянов Нема́ня – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренней медицины, директор Института ревматологии, медицинский факультет²

Князева Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1¹

Харди́кова Елена Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1¹

Мещерина Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1¹

Степченко Марина Александровна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней № 1¹

Горайнов Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1¹

Одной из актуальных задач современной клинической ревматологии по-прежнему остается оптимизация методов терапии суставного синдрома, в том числе базирующихся на использовании внутрисуставного и периартикулярного введения лекарственных препаратов, выполнении диагностических инвазивных манипуляций. Одним из стимулов к развитию этого направления лечения заболеваний суставов стало внедрение и достаточно широкое применение методов ультразвуковой визуализации. Безусловно, качество выполнения внутрисуставных пункций во многом определяется уровнем профессионализма специалиста, владением манипуляционными навыками. Однако возникает закономерный вопрос, достаточно ли этих условий для обеспечения максимальной точности, безопасности и эффективности внутрисуставных вмешательств. С этих позиций представляет интерес изучение возможности улучшения качественных характеристик результатов локальной терапии суставного синдрома при использовании ультразвуковой навигации. На основании представленных в обзоре литературы данных проведена оценка «слепой» методики инвазивной терапии в сравнении с применением метода ультразвуковой навигации при выполнении внутрисуставных и периартикулярных вмешательств у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Авторы опубликованных исследований указывают на большую безопасность, эффективность, точность выполнения процедуры, более высокое

диагностическое качество получаемой информации при использовании ультразвуковой навигации. В качестве важных преимуществ подчеркиваются широкие возможности и доступность применения этого метода в амбулаторной практике благодаря относительно низкой его стоимости и безопасности для пациента. Содержащиеся в данном обзоре литературы сведения отражают начальный этап исследований по оценке роли, значимости, определения потенциальных возможностей применения методики ультразвукового исследования в целях совершенствования качества диагностики и инвазивной терапии у больных с различным генезом суставного синдрома и минимизации нежелательных эффектов.

Ключевые слова: внутрисуставные инъекции, заболевания суставов, локальная терапия, остеоартрит, синовиальный синдром, синовиальная жидкость, ультразвуковая навигация

Для цитирования: Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ, Харди́кова ЕМ, Мещерина НС, Степченко МА, Горайнов ИИ. Анатомическая и ультразвуковая навигация при внутрисуставных инъекциях. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):454–60. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-051.

Поступила 24.09.2019; доработана 02.10.2019; принята к публикации 03.10.2019; опубликована онлайн 11.10.2019

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3, Российская Федерация

² Белградский университет; 11000, г. Белград, Студентски трг, 1, Стари Град, Сербия



За последнее десятилетие значимо расширились возможности ультразвуковой диагностики костно-мышечной патологии, что связано с накоплением опыта врачами, практикующими этот вид лечения, совершенствованием технической оснащенности (применением современных ультразвуковых аппаратов). К главным преимуществам данной методики относятся безопасность, высокое качество получаемой информации, широкие возможности амбулаторного применения, отсутствие облучения, относительно низкая стоимость исследования [1, 2]. Примеры использования ультразвукового исследования в диагностике ревматологических заболеваний даны на рис. 1–3 (собственные наблюдения профессора Л.А. Князевой).

По современным представлениям, лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата должно быть всеобъемлющим, своевременным, максимально рациональным, последовательным и эффективным [3]. Мини-инвазивные вмешательства под контролем ультразвука (УЗ) активно применяются в рамках комплексной терапии заболеваний суставов и патологии периартикулярных тканей.

В настоящее время в клинической ревматологической практике рутинно используются следующие виды инвазивных процедур:

- внутрисуставные инъекции «вслепую», когда для идентификации траектории вводимой иглы используют анатомические ориентиры (анатомическая навигация);

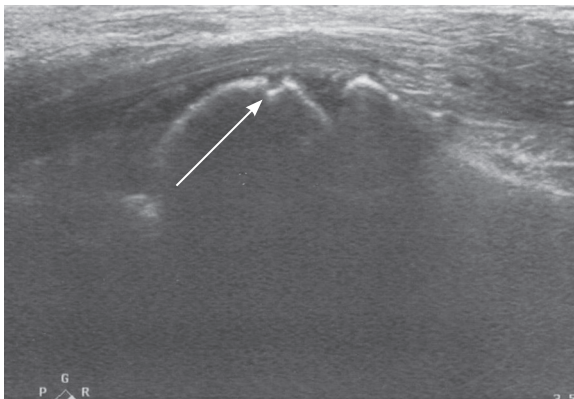


Рис. 1. Эрозия полулунной кости правого лучезапястного сустава (стрелка) у пациентки с ревматоидным артритом, серопозитивным по ревматоидному фактору и антителам к цитруллиновому циклическому пептиду

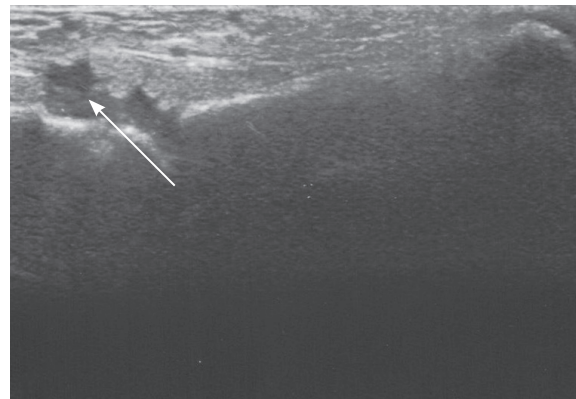


Рис. 2. Гиперплазия синовиальной оболочки с наличием внутрисуставного выпота во II плюсне-фаланговом суставе левой стопы (стрелка) у пациента с псориатическим артритом

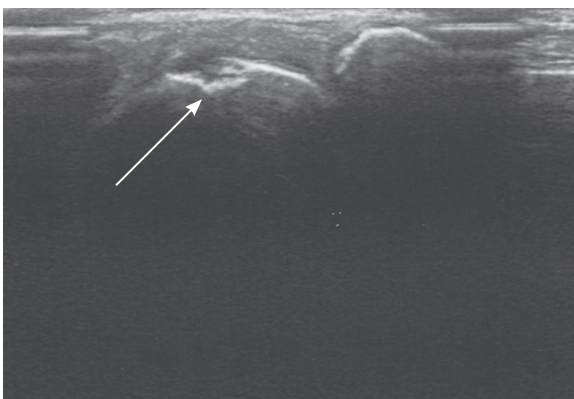


Рис. 3. Эрозия головки V пястной кости (стрелка) у пациентки с ревматоидным артритом, серопозитивным по ревматоидному фактору и антителам к цитруллиновому циклическому пептиду

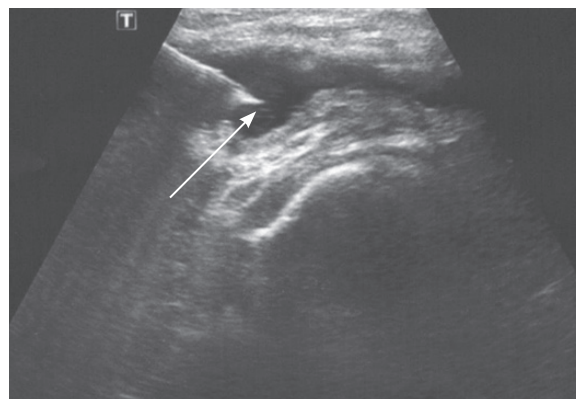


Рис. 4. Пункция кисты Бейкера под контролем ультразвука (стрелка) (выполняет профессор Л.А. Князева)

- внутрисуставные инъекции под контролем УЗ (УЗ-навигация) (рис. 4) [4].

Установлено, что в зависимости от локализации патологического процесса и избранного типа доступа точность манипуляций «вслепую» варьирует от 45 до 85% [5], что представляется клинически значимой проблемой, поскольку таким образом достигается лишь симптоматическое облегчение, возникает необходимость в повторных процедурах или хирургическом лечении [6]. Ультразвуковая визуализация обеспечивает постоянный мониторинг положения кончика иглы в реальном времени, профилактику нейрососудистых поражений, минимизирует травматизацию тканей и возможные риски осложнений.

В этой связи видится целесообразным провести анализ данных литературы. Это позволит ответить на два самых актуальных вопроса: повышается ли точность внутрисуставных инъекций под УЗ-контролем и обладают ли инъекции под УЗ-контролем более значимыми клиническими преимуществами в сравнении с вмешательствами при анатомической навигации. В настоящем обзоре обсуждены современные представления о методах применения анатомической и УЗ-навигации при выполнении инвазивных вмешательств у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Нами проведен анализ зарубежной и отечественной литературы на глубину до 20 лет с использованием электронных баз данных PubMed, MedLine, Web of Science и eLIBRARY.ru, а также актуальных российских клинических рекомендаций.

Оценка результатов применения внутрисуставных инъекций под контролем ультразвука

В 2012 г. D.J. Berkoff и соавт. [7] провели метаанализ исследований, выполненных до декабря 2011 г., с целью сравнения точности и эффективности внутрисуставных инъекций под УЗ-контролем и «вслепую». Надо отметить немногочисленность данных литературы по обсуждаемой проблематике: подобный сравнительный анализ был выполнен лишь в 7 исследованиях [8–14], при этом максимальное количество наблюдений касалось в основном лечения коленных и плечевых суставов. Сравнительная оценка методов лечения по другим группам суставов представлена не была. Результаты анализа показали, что точность размещения иглы при УЗ-контроле варьировала от 63 до 100%, при инъекции «вслепую» – от 39 до 100%. Точность внутрисуставных

инъекций в коленный сустав при УЗ-контроле составила 96,7% против 81,0% без применения УЗ-контроля ($p < 0,001$); для плечевых суставов эти показатели составили соответственно 97,3 и 65,4% ($p < 0,001$) [7].

J.S. Bookman и D.S. Pereira (2013) [15] проанализировали результаты 516 внутрисуставных инъекций с использованием количественного подхода и разделения видов инъекций по локализации. Оказалось, что наиболее часто метод малоинвазивной терапии применялся при заболеваниях коленных ($n = 411$) [8, 11, 16–19] и плечевых суставов ($n = 39$) [14, 20], субакромиальных сумок ($n = 66$) [21, 22]. В 5 клинических исследованиях [8, 11, 16–19] получено достоверное увеличение точности внутрисуставных инъекций при использовании УЗ-контроля в сравнении со «слепым» методом – 92,7 и 77,9% соответственно ($p < 0,001$).

J. Cunningham и соавт. (2010) [11] указывают на повышение точности инъекций под УЗ-контролем в сравнении с таковыми без ультразвуковой навигации: в плечевой сустав с 40 до 63% ($p = 0,137$), локтевые суставы – с 64 до 91% ($p = 0,100$), голеностопные суставы – с 58 до 85% ($p = 0,242$).

В двух исследованиях – B. Dogu и соавт. (2012) [20] и M.J. Rutten и соавт. (2007) [21] – проведено сравнительное изучение методик субакромиальных инъекций. Показатели точности составили 75,8% для инъекций «вслепую» и 78,8% для таковых под УЗ-контролем ($p = 0,999$), что, по мнению авторов, не свидетельствует о преимуществах метода ультразвуковой навигации [21].

В метаанализе, проведенном N. Maricar и соавт. (2013 г.) [22], не выявлено достоверных преимуществ в отношении параметра точности выполнения инъекций в коленный сустав «вслепую» и под УЗ-контролем. Авторы пришли к выводу, что внутрисуставные инъекции «вслепую» могут также выполняться с достаточно высокой точностью (до 95%), которая, однако, зависит от зоны введения препарата – периартикулярно или внутрисуставно, варьируя, соответственно, от 65 до 95%. При этом подчеркивается определяющее влияние опыта врача на качество процедур, выполняемых «вслепую» (от 55% для менее опытных докторов до 100% для более опытных).

Следует отметить, что УЗ-контроль особенно важен при инъекциях в мелкие суставы, где требуется высокая точность проведения процедуры. В этой связи K. Raza и соавт. (2003) [23] проведена интересная работа по оценке точности введения иглы под контролем пальпации



и с использованием ультразвуковой навигации в межфаланговые и пястно-фаланговые суставы у пациентов с ранним ревматоидным артритом. Полученные данные говорят о предпочтительности метода УЗ-контроля.

В. Champs и соавт. (2019) [24] подчеркивают преимущества внутрисуставного введения глюкокортикоидов под ультразвуковой навигацией, обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуронатов, в височно-нижнечелюстной сустав. Была проведена оценка 25 внутрисуставных инъекций под УЗ-контролем, показано достижение 100% точности введения препарата в сустав.

С.Н. Koh и соавт. (2019) [25] оценили эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов (кеторолак) в I запястно-пястный сустав, проведенного под УЗ-контролем. Применение ультразвуковой навигации позволило достичь более выраженного обезболивающего эффекта, значимого улучшения функции пораженного сустава в сравнении с вмешательствами, проведенными под анатомической навигацией. Авторы отметили, что предварительная эвакуация избытка синовиальной жидкости под УЗ-контролем перед введением гиалуроната позволяет достичь оптимального обезболивающего эффекта.

С.М. Hashemi и соавт. (2016) [26] сравнили точность выполнения внутрисуставных инъекций под УЗ-контролем и «вслепую» при проведении пролотерапии у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Установлено, что успех внутрисуставных инъекций «вслепую» зависит от множества факторов, в том числе показателей индекса массы тела, стадии остеоартрита, направления иглы, опыта врача, уровня порога боли пациента, а также вида манипуляции (внутрисуставное или периартикулярное введение лекарственных препаратов). Частота успешных инъекций под УЗ-контролем не зависела от этих факторов, что является бесспорным преимуществом такого вида локальной терапии.

Согласно данным С.Н. Jang и соавт. (2013) [27], у пациентов с остеоартритом коленных суставов внутрисуставные инъекции под УЗ-контролем были успешны в 97% случаев, а инъекции «вслепую» – лишь у 78% пациентов. Аналогичные результаты были получены в работе Y. Vum Park и соавт. (2012) [10]. Проведенный ими сравнительный анализ результатов инъекций под УЗ-контролем и «вслепую» в коленные суставы (через супрапателлярную сумку) показал, что максимальная точность процедуры (96%) была

достигнута в группе УЗ-контроля, точность инъекций «вслепую» составила 83,7% [10].

Сравнительная оценка эффективности влияния внутрисуставных инъекций, проведенных под контролем ультразвука и «вслепую», на клиническую симптоматику и течение заболевания

Поиск источников по этой проблеме показал наличие весьма небольшого числа исследований, выполненных к настоящему времени. В исследовании 2009 г. W.L. Sibbitt и соавт. [12] ставили своей целью ответить на вопрос: влияют ли внутрисуставные инъекции под УЗ-контролем на клинические исходы. Сравнительное исследование результатов инъекций глюкокортикоидов в 148 болезненных суставах при различной патологии под УЗ-контролем и «вслепую» показало уменьшение болезненности внутрисуставных инъекций (оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) при их выполнении под УЗ-контролем на 43,6% ($p = 0,0004$), достоверное обезболивание спустя 2 недели после инъекции (на 30,5%, $p = 0,002$), а также снижение резистентности к терапии (с 28,4 до 10,1%, $p = 0,038$).

Через 3 года после первого исследования W.L. Sibbitt и соавт. (2012) [28] оценили клиническую эффективность инъекций глюкокортикоидов под УЗ-контролем и «вслепую» в 64 коленных суставах у пациентов с синовиальным синдромом. УЗ-контроль в ходе инъекций глюкокортикоида приводил к снижению процедурной боли на 48% ($p = 0,001$), повышал эффективность аспирации синовиальной жидкости (34 против 12 мл, $p = 0,0001$), способствовал уменьшению боли через 2 недели после введения на 46% (2,8 балла по шкале ВАШ против 1,5, $p = 0,034$).

В более ранней работе P.V. Balint и соавт. (2002) [8] показали, что УЗ-контроль при синовите обеспечивал 97% эвакуацию аспирируемой жидкости, тогда как при проведении процедуры под анатомической навигацией – 32%.

Е. Naredo и соавт. (2004) [19] провели сравнительное исследование эффективности инъекций глюкокортикоидов «вслепую» и под УЗ-контролем у 41 пациента с поражением сухожилий ротаторов плечевых суставов. Достоверное уменьшение боли после инъекций, контролируемых УЗ, было отмечено спустя 6 недель (средний балл по ВАШ: 34,9 против 7,1, $p < 0,001$). Отмечено улучшение функции плечевого сустава: средний балл по шкале оценки функции плечевого сустава (Shoulder Function Assessment – SFA) составил 15 против 5,6 ($p < 0,05$).



Сопоставимые результаты получены в исследовании F. Усунси и соавт. (2009) [13].

Исследование Z. Risler и соавт. (2018) [29] показало безопасность и эффективность внутрисуставного введения локальных анестетиков под ультразвуковой навигацией в плечевой сустав при вправлении подвывиха по сравнению с инъекциями «вслепую».

В работе D. Orlandi и соавт. (2013) [30] точность инъекций в лучезапястный сустав при применении УЗ-контроля оказалась выше таковой при использовании «слепого» метода. Ряд авторов подчеркивает, что это имеет важное практическое значение, особенно при использовании гиалуроновой кислоты, поскольку ее эффективность максимальна только при точном введении непосредственно в полости сустава [31, 32].

В публикации Ö.Z. Karaahmet и соавт. (2017) [33], посвященной сравнительному анализу эффективности инъекций глюкокортикоидов при синдроме карпального канала под анатомической и ультразвуковой навигацией, отмечены преимущества последней в виде минимализации травмирующего действия иглы на нерв, возможности прицельного периневрального введения, что повышает эффективность и безопасность терапии.

Ученые из клиники Чжунхон Уханьского университета (Китай) провели метаанализ инъекций глюкокортикоидов под УЗ-контролем и при пальпации в лечении плантарного фасциита [18]. Результаты анализа показали: у пациентов, получавших лечение инъекциями глюкокортикоидов под УЗ-контролем, достижение терапевтического эффекта обычно было быстрее. Визуализация в реальном времени обеспечивала более точное определение локализации поражений, контроль хода и установки иглы, что способствовало достижению большей результативности терапии.

В работе M.A. Danielsen (2018) [34] проведена оценка возможностей использования ультразвукового исследования в диагностике, мониторинге и лечении теносиновитов у пациентов с ревматоидным артритом. Согласно полученным

данным, ремиссия теносиновита отмечалась чаще у пациентов, пролеченных инъекциями глюкокортикоидов под УЗ-контролем; у всех пациентов этой группы также было зарегистрировано достоверное клиническое улучшение.

Заключение

Представленные в литературе данные мета-анализов и исследований отдельных авторов по оценке применения ультразвуковой навигации при выполнении внутрисуставных инъекций показали, что этот метод является значимым компонентом, определяющим эффективность и качество локальной терапии при патологии суставов. Использование ультразвукового исследования в качестве метода визуализации позволяет оценивать корректность выполнения инъекции, свести к минимуму болевые ощущения пациента в ходе процедуры, улучшает эффективность лечения (способствует более быстрому достижению клинического эффекта), снижает резистентность к терапии. Благодаря размещению иглы под УЗ-контролем внутрисуставные инъекции отличаются большей точностью по сравнению с анатомической навигацией [23, 35–37], при которой до 30% внутрисуставных процедур являются малоэффективными или неэффективными [38, 39]. Выполнение инъекций глюкокортикоидов под УЗ-контролем устраняет контакт лекарственного препарата непосредственно с сухожилиями или фасциальными структурами, следовательно, предотвращает их дегенеративные разрывы [40]. Внедрение в повседневную клиническую практику локальной терапии патологии опорно-двигательного аппарата метода навигационного УЗ-контроля позволит увеличить точность и корректность проведения манипуляций, минимизировать болевые ощущения пациента и повысить эффективность данного вида лечения, что определяет значимость и перспективность дальнейшего применения этого метода, а также актуальность продолжения исследований в этом направлении. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.А. Князева, Н. Дамьянов – концепция и дизайн статьи, редактирование, финальное утверждение рукописи; Л.И. Князева – концепция и дизайн статьи, редактирование; Е.М. Хардикова, Н.С. Мещерина – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; М.А. Степченко, И.И. Горяйнов – анализ литературы, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

- Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-media; 2017. 464 p. Russian.]
- Mendonça JA, de Andrade BB, de Aquino JLB, Leandro-Merhi VA, Damian GB. Spectral Doppler and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotid intima-media thickness in spondyloarthritis: is there a correlation with clinical findings? *Drugs Context*. 2018;7:212538. doi: 10.7573/dic.212538.
- Backhaus M, Sandrock D, Schmidt WA. Imaging in rheumatology. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(37):1897–903. doi: 10.1055/s-2002-34064.
- Cecen GS, Gulabi D, Saglam F, Tanju NU, Bekler HI. Corticosteroid injection for trigger finger: blinded or ultrasound-guided injection? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135(1): 125–31. doi: 10.1007/s00402-014-2110-9.
- Daley EL, Bajaj S, Bisson LJ, Cole BJ. Improving injection accuracy of the elbow, knee, and shoulder: does injection site and imaging make a difference? A systematic review. *Am J Sports Med*. 2011;39(3):656–62. doi: 10.1177/0363546510390610.
- Gruson KI, Ruchelsman DE, Zuckerman JD. Subacromial corticosteroid injections. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008;17(1 Suppl):S118–30. doi: 10.1016/j.jse.2007.07.009.
- Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89–95. doi: 10.2147/CIA.S29265.
- Balint PV, Kane D, Hunter J, McInnes IB, Field M, Sturrock RD. Ultrasound guided versus conventional joint and soft tissue fluid aspiration in rheumatology practice: a pilot study. *J Rheumatol*. 2002;29(10):2209–13.
- Bisbinas I, Belthur M, Said HG, Green M, Learmonth DJ. Accuracy of needle placement in ACJ injections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006;14(8):762–5. doi: 10.1007/s00167-006-0038-5.
- Bum Park Y, Ah Choi W, Kim YK, Chul Lee S, Hae Lee J. Accuracy of blind versus ultrasound-guided suprapatellar bursal injection. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(1):20–5. doi: 10.1002/jcu.20890.
- Cunnington J, Marshall N, Hide G, Bracewell C, Isaacs J, Platt P, Kane D. A randomized, double-blind, controlled study of ultrasound-guided corticosteroid injection into the joint of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1862–9. doi: 10.1002/art.27448.
- Sibbitt WL Jr, Peisajovich A, Michael AA, Park KS, Sibbitt RR, Band PA, Bankhurst AD. Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections? *J Rheumatol*. 2009;36(9):1892–902. doi: 10.3899/jrheum.090013.
- Ucuncu F, Capkin E, Karkucak M, Ozden G, Cakirbay H, Tosun M, Guler M. A comparison of the effectiveness of landmark-guided injections and ultrasonography guided injections for shoulder pain. *Clin J Pain*. 2009;25(9):786–9. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181ac0e4.
- Zufferey P, Revaz S, Degallier X, Balague F, So A. A controlled trial of the benefits of ultrasound-guided steroid injection for shoulder pain. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):166–9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.04.001.
- Bookman JS, Pereira DS. Ultrasound guidance for intra-articular knee and shoulder injections: a review. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2014;72(4):266–70.
- Im SH, Lee SC, Park YB, Cho SR, Kim JC. Feasibility of sonography for intra-articular injections in the knee through a medial patellar portal. *J Ultrasound Med*. 2009;28(11):1465–70. doi: 10.7863/jum.2009.28.11.1465.
- Park Y, Lee SC, Nam HS, Lee J, Nam SH. Comparison of sonographically guided intra-articular injections at 3 different sites of the knee. *J Ultrasound Med*. 2011;30(12):1669–76. doi: 10.7863/jum.2011.30.12.1669.
- Bum Park Y, Ah Choi W, Kim YK, Chul Lee S, Hae Lee J. Accuracy of blind versus ultrasound-guided suprapatellar bursal injection. *J Clin Ultrasound*. 2012;40(1):20–5. doi: 10.1002/jcu.20890.
- Naredo E, Cabero F, Beneyto P, Cruz A, Mondéjar B, Uson J, Palop MJ, Crespo M. A randomized comparative study of short term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol*. 2004;31(2): 308–14.
- Dogu B, Yucel SD, Sag SY, Bankaoglu M, Kuran B. Blind or ultrasound-guided corticosteroid injections and short-term response in subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blind, prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(8):658–65. doi: 10.1097/PHM.0b013e318255978a.
- Rutten MJ, Maresch BJ, Jager GJ, de Waal Malefijt MC. Injection of the subacromial-subdeltoid bursa: blind or ultrasound-guided? *Acta Orthop*. 2007;78(2):254–7. doi: 10.1080/17453670710013762.
- Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW. Where and how to inject the knee – a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):195–203. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.010.
- Raza K, Lee CY, Pilling D, Heaton S, Situnayake RD, Carruthers DM, Buckley CD, Gordon C, Salmon M. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(8):976–9. doi: 10.1093/rheumatology/keg269.
- Champs B, Corre P, Hamel A, Laffite CD, Le Goff B. US-guided temporomandibular joint injection: Validation of an in-plane longitudinal approach. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120(1):67–70. doi: 10.1016/j.joramas.2018.10.008.
- Koh SH, Lee SC, Lee WY, Kim J, Park Y. Ultrasound-guided intra-articular injection of hyaluronic acid and ketorolac for osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb: A retrospective comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15506. doi: 10.1097/MD.00000000000015506.
- Hashemi SM, Hosseini B, Zhand M, Pourrosta R. Accuracy of ultrasound guided versus blind knee intra-articular injection for knee osteoarthritis prolotherapy. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2016;5(2):00181. doi: 10.15406/jaccoa.2016.05.00181.
- Jang SH, Lee SC, Lee JH, Nam SH, Cho KR, Park Y. Comparison of ultrasound (US)-guided intra-articular injections by in-plain and out-of-plain on medial portal of the knee. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):1951–9. doi: 10.1007/s00296-012-2660-5.
- Sibbitt WL Jr, Kettwich LG, Band PA, Chavez-Chiang NR, DeLea SL, Haseler LJ, Bankhurst AD. Does ultrasound guidance improve the outcomes of arthrocentesis and corticosteroid injection of the knee? *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):66–72. doi: 10.3109/03009742.2011.599071.
- Risler Z, Magee MA, Mazza JM, Goodsell K, Au AK, Lewiss RE, Pugliese RS, Ku B. A three-dimensional printed low-cost anterior shoulder dislocation model for ultrasound-guided injection training. *Cureus*. 2018;10(11):e3536. doi: 10.7759/cureus.3536.
- Orlandi D, Ferrero G, Fabbro E, Martini C, Sconfienza LM, Silvestri E; Genoa/IT, Genova/IT, Donato S, Milanese/IT. Ultrasound (US) guided interventional procedures around the hand and the wrist. *Scientific Exhibit. ESSR 2013*. P-0034. doi: 10.1594/essr2013/P-0034.
- El Miedany Y. Musculoskeletal US: examining the joints. *Br J Nurs*. 2012;21(6):340–4. doi: 10.12968/bjon.2012.21.6.340.
- Gigante A, Callegari L. The role of intra-articular hyaluronan (Synovial) in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):427–44. doi: 10.1007/s00296-010-1660-6.
- Karaahmet ÖZ, Gürçay E, Kara M, Serçe A, Kırç Ünal Z, Çakıcı A. Comparing the effectiveness of ultrasound-guided versus blind steroid injection in the treatment of severe carpal tunnel syndrome. *Turk J Med Sci*. 2017;47(6): 1785–90. doi: 10.3906/sag-1704-97.
- Danielsen MA. Ultrasonography for diagnosis, monitoring and treatment of tenosynovitis in



- patients with rheumatoid arthritis. *Dan Med J*. 2018;65(3). pii: B5474.
35. Hargreaves BA, Gold GE, Lang PK, Conolly SM, Pauly JM, Bergman G, Vandevenne J, Nishimura DG. MR imaging of articular cartilage using driven equilibrium. *Magn Reson Med*. 1999;42(4):695–703. doi: 10.1002/(sici)1522-2594(199910)42:4<695::aid-mrm11>3.0.co;2-z.
36. Curtiss HM, Finnoff JT, Peck E, Hollman J, Muir J, Smith J. Accuracy of ultrasound-guided and palpation-guided knee injections by

- an experienced and less-experienced injector using a superolateral approach: a cadaveric study. *PM R*. 2011;3(6):507–15. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.02.020.
37. Li Z, Xia C, Yu A, Qi B. Ultrasound-versus palpation-guided injection of corticosteroid for plantar fasciitis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92671. doi: 10.1371/journal.pone.0092671.
38. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am*.

- 2002;84(9):1522–7. doi: 10.2106/00004623-200209000-00003.
39. Jones A, Regan M, Ledingham J, Pattrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*. 1993;307(6915):1329–30. doi: 10.1136/bmj.307.6915.1329.
40. Sofka CM, Collins AJ, Adler RS. Use of ultrasonographic guidance in interventional musculoskeletal procedures: a review from a single institution. *J Ultrasound Med*. 2001;20(1):21–6. doi: 10.7863/jum.2001.20.1.21.

Anatomical and ultrasound navigation of intra joint injections

L.A. Knyazeva¹ • N. Damjanov² • L.I. Knyazeva¹ •
E.M. Khardikova¹ • N.S. Meshcherina¹ • M.A. Stepchenko¹ •
I.I. Goryainov¹

Optimization of joint syndrome treatment methods, including those based on the intra- and peri-articular drug administration and invasive diagnostic techniques, remains high on the agenda of modern clinical rheumatology. The implementation and quite widely spread use of ultrasonographic visualization has been an impetus to the development of this type of treatment for joint diseases. Without any doubt, the quality of intra-articular injection performance mainly depends on the professional level of the specialist and his/hers procedural skills. However, here comes a predictable question: are these conditions sufficient to enable maximal precision, safety, and efficacy of intraarticular interventions? From this perspective, it is interesting to study the possibilities to improve the results of local treatments for the joint syndrome by means of the ultrasound navigation technique. Based on data presented in the literature review, we compared a “blind” invasive treatment method to the ultrasound navigation-guided intra- and periarticular interventions in patients with skeletomuscular and connective tissue disorders. The authors of the studies published point to higher safety, efficacy, procedure precision, and diagnostic quality of the information obtained by

the ultrasound navigation. Its important advantages include wider possibilities and availability of this method in outpatient settings, due to its rather low costs and patients' safety. The information from the current literature review reflects an initial stage of studies on the evaluation of the role, significance, determination of potential of the ultrasound navigation to enhance the quality of diagnosis and invasive treatment in patients with joint syndromes of various origins and to minimize adverse effects.

Key words: intraarticular injection, joint disease, local treatment, osteoarthritis, synovial syndrome, synovial fluid, ultrasound navigation

For citation: Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, Khardikova EM, Meshcherina NS, Stepchenko MA, Goryainov II. Anatomical and ultrasound navigation of intra joint injections. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):454–60. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-051.

Received 24 September 2019; revised 2 October 2019; accepted 3 October 2019; published online 11 October 2019

Larisa A. Knyazeva – MD, PhD, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1¹
✉ 3 K. Marks ul., Kursk, 305041, Russian Federation. Tel.: +7 (4712) 35 79 36.
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

Nemanja Damjanov – MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine; Director, Institute of Rheumatology, School of Medicine²

Larisa I. Knyazeva – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1¹

Elena M. Khardikova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases No. 1¹

Natalia S. Meshcherina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases No. 1¹

Marina A. Stepchenko – MD, PhD, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1¹

Igor I. Goryainov – MD, PhD, Professor of the Department of Internal Diseases No. 1¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

L.A. Knyazeva, N. Damjanov, the paper concept and design, text editing and final approval of the manuscript; L.I. Knyazeva, the paper concept and design, text editing; E.M. Khardikova, N.S. Meshcherina, literature search and analysis, data management, text writing; M.A. Stepchenko, I.I. Goryainov, literature analysis and text writing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Kursk State Medical University; 3 K. Marks ul., Kursk, 305041, Russian Federation

² University of Belgrade; 1 Studentski trg, Belgrade, 11000, Serbia



Обзор

Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб

Каратеев Д.Е.¹ • Лучихина Е.Л.¹

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека. В Российской Федерации признан серьезной медико-социальной проблемой. В лечении РА большую роль играют современные таргетные синтетические и биологические препараты, оказывающие целенаправленное воздействие на конкретные молекулярные мишени. Ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 (ИЛ-6) в последние несколько лет привлекают все большее внимание, занимая место среди препаратов первого выбора биологической терапии, особенно при необходимости применения в монотерапии. ИЛ-6 – плеiotропный цитокин с широким биологическим действием на иммунные клетки, такие как В- и Т-лимфоциты, на гепатоциты, кроветворные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и многие другие. Благодаря этому ИЛ-6 является хорошей терапевтической мишенью при РА. В течение ряда лет группа ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом. Новый препарат из этой группы сарилумаб – человеческое

моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору ИЛ-6. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (IL-6Ra) и подавляет ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3. Имеются данные, что сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания рецептора ИЛ-6, а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб. Сарилумаб одобрен для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько синтетических базисных препаратов, в дозировке 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). Его также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно. Сарилумаб – высокоактивное терапевтическое средство. Препарат показал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с адалимумабом. В связи с этим

сарилумаб может позиционироваться как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к ингибиторам фактора некроза опухоли-α. Профиль безопасности сарилумаба сходен с таковым у тоцилизумаба; по-видимому, имеет место несколько более высокий риск нейтропении, но меньший риск развития дислипидемии, реакций в месте инъекции и желудочно-кишечной перфорации, чем для тоцилизумаба.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сарилумаб, интерлейкин-6

Для цитирования: Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Новые возможности медикаментозной терапии ревматоидного артрита: фокус на сарилумаб. Альманах клинической медицины. 2019;47(5):461–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-059.

Поступила 06.10.2019; доработана 21.10.2019; принята к публикации 28.10.2019; опубликована онлайн 11.11.2019

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний человека, характеризующееся тяжелым эрозивным повреждением суставов, а также внесуставными проявлениями и вовлечением многих органов и систем. Поражает примерно 0,5–1% взрослого населения мира [1, 2]. В Российской Федерации РА признан серьезной медико-социальной проблемой [3]. Обязательный компонент лечения РА – базисные противовоспалительные препараты (БПВП), среди которых в последние годы все большую роль играют таргетные синтетические и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), оказывающие целенаправленное воздействие на конкретные молекулярные мишени. Цели ГИБП включают цитокины и клетки, непосредственно участвующие в развитии иммуновоспалительного процесса при РА, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6),

Т-лимфоциты и В-лимфоциты [4]. В связи с особенностями механизма действия ГИБП с начала 2000-х гг. за этой группой препаратов закрепился термин «антицитокиновая терапия», хотя он не полностью описывает спектр действия биологических препаратов [5]. В то же время большинство ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, да и других ревматических болезней, действительно ингибируют действие провоспалительных цитокинов. При РА в нашей стране широко применяются 2 класса «антицитокиновых» препаратов – ингибиторы ФНО-α и ингибиторы биологических эффектов ИЛ-6. Последняя группа в последние несколько лет привлекает все большее внимание, занимая наряду с ингибиторами ФНО-α место препаратов первого выбора биологической терапии, особенно при необходимости применения в монотерапии [2, 4]. ИЛ-6 обладает широким спектром провоспалительных биологических эффектов, имеющих



несомненное патогенетическое значение при РА. Тот факт, что у многих больных, резистентных к стандартным БПВП и ингибиторам ФНО- α , лечение препаратами, подавляющими эффекты ИЛ-6, приводит к снижению воспалительной активности болезни [6–8], свидетельствует о существовании независимых от ФНО- α механизмов патогенеза РА [5].

ИЛ-6 – плеiotропный цитокин с широким биологическим действием на иммунные клетки (В- и Т-лимфоциты), гепатоциты, кроветворные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки и многие другие. ИЛ-6 играет решающую роль в регуляции иммунных реакций, кроветворения и воспаления [9]. Он влияет на такие процессы, как пролиферация, дифференцировка, выживаемость и апоптоз клеток, активирует высвобождение белков острой фазы воспаления в гепатоцитах, включая С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А. При РА наблюдается гиперпродукция ИЛ-6 [10], сывороточные уровни ИЛ-6 хорошо коррелируют с комбинированными показателями активности болезни [11], а также с развитием деструкции костной ткани [12]. В связи с этим ИЛ-6 представляет собой хорошую терапевтическую мишень при РА. Создан целый ряд препаратов моноклональных антител, направленных на сам ИЛ-6 (сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб), а также на его рецепторы (тоцилизумаб, сарилумаб) [13]. В настоящее время именно ингибиторы рецепторов ИЛ-6 получили регистрацию и за рубежом, и в Российской Федерации. В течение нескольких лет группа ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 была представлена одним препаратом – тоцилизумабом [14], в отношении которого накоплен значительный международный и отечественный опыт клинических исследований и применения в клинической практике [15–17].

Данный обзор посвящен новому препарату из группы ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 – сарилумабу.

Характеристика препарата сарилумаб

Сарилумаб* – человеческое моноклональное антитело (подтип IgG1) к рецептору ИЛ-6. Препарат по анатомотерапевтической химической классификации имеет код L04AC14, относится к фармакотерапевтической группе «иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейкина» [18]. Сарилумаб специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 (IL-6R α) и подавляет ИЛ-6-опосредованную передачу сигнала с вовлечением широко представленного

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д-р мед. наук, заведующий отделением ревматологии, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 74 16. E-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ревматологии, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elcheluch@yandex.ru

в тканях сигнального белка – гликопротеина 130 (gp130) и сигнальных белков STAT-3 [18]. Прерывание сигнального пути, связанного с ИЛ-6, путем блокады его рецепторов приводит к снижению продукции других провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации иммунорегляторных клеток, а также к повышению экспрессии генов, ассоциированных с восстановлением синовиальной оболочки и костной ткани [14]. Сарилумаб по своим характеристикам близок к тоцилизумабу, хотя имеются и значимые различия (табл. 1). Так, сарилумаб – это антитело, идентичное человеческому, тогда как тоцилизумаб – гуманизированное антитело, то есть содержащее некоторое количество мышиного белка.

Активность сарилумаба не зависит от цитотоксичности, опосредованной клетками комплемента или антителами [21]. Сарилумаб имеет $t_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) от 2 до 4 дней и достигает устойчивого состояния в течение 14–16 недель. Метаболизм сарилумаба осуществляется катаболическими путями, а не ферментативным процессом цитохрома P450. Период полувыведения зависит от концентрации и составляет до 8 дней для дозы 150 мг и до 10 дней для дозы 200 мг. После достижения устойчивой концентрации прекращение приема препарата приводит к выведению до необнаружимого уровня через 28 и 43 дня для доз 150 и 200 мг соответственно. Сарилумаб не выводится почечной или печеночной системами, поэтому не требуется коррекции дозы для нарушений в любой из этих систем [18, 20]. Имеются данные, что сарилумаб отличается более выраженной аффинностью в отношении связывания человеческого рецептора ИЛ-6 [22], а также связывает рецептор более стабильно, чем тоцилизумаб, по причине чего сарилумаб способен снижать уровень СРБ более эффективно и в меньших концентрациях [23].

Сарилумаб был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита на 9–10 лет позже тоцилизумаба: в США и Евросоюзе – в 2017 г., в Российской Федерации – в конце 2018 г. [18, 24]. Сарилумаб одобрен для лечения РА с умеренной и высокой активностью у взрослых пациентов, которые неадекватно отреагировали или не переносят один или несколько БПВП, в дозировке 150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом (МТ). Сарилумаб также можно назначать в качестве монотерапии в случае непереносимости МТ или когда лечение МТ нецелесообразно. Существенные лекарственные взаимодействия между сарилумабом и МТ или

* ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

* Кевзара®. Рег. уд. ЛП-005185 от 19.11.2018, АО «Санофи-авентис групп», Франция.



другими синтетическими БПВП не наблюдались [18, 24].

Эффективность сарилумаба при ревматоидном артрите

К моменту регистрации препарат был достаточно хорошо изучен и подтвердил свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II–III фаз клинических испытаний по программам MOBILITY, TARGET, MONARCH [25, 26]. В дальнейшем были получены новые данные по применению сарилумаба у разных категорий пациентов в отношении различных компонентов оценки их здоровья, в том числе качества жизни. Основные данные по эффективности сарилумаба в РКИ при РА обобщены в табл. 2.

Исследования II–III фазы однозначно продемонстрировали эффективность сарилумаба в разных группах больных РА. В исследовании MOBILITY [27] у пациентов, получавших 150 и 200 мг сарилумаба, наблюдались статистически значимые улучшения по сравнению с группой, принимавшей плацебо: частота ответа ACR20 (20% улучшение по критериям American College of Rheumatology [2]) на 24-й неделе составила 58, 66,4 и 33,4% соответственно ($p < 0,0001$), среднее изменение индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья [2]) к 16-й неделе было -0,53, -0,55 и -0,29 соответственно ($p < 0,0001$)

Таблица 1. Сопоставление основных фармакодинамических и фармакокинетических характеристик тоцилизумаба и сарилумаба [14, 18–20]

Характеристика	Тоцилизумаб	Сарилумаб
Тип антитела	IgG1, гуманизированное	IgG1, человеческое
Терапевтическая мишень	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6
Путь введения	Внутривенно, подкожно	Подкожно
Стандартный режим дозирования	8 мг/кг массы тела внутривенно ежемесячно либо 162 мг подкожно еженедельно	150 мг или 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели
Время достижения максимальной концентрации при подкожном введении	2,8 дня	2–4 дня
Кажущийся объем распределения при подкожном введении	6,4 л	8,3 л
Время полужизни	≤ 12 дней	≤ 10 дней

и среднее изменение по шкале Шарпа (рентгенологический счет Sharp-van der Heijde [2]) на 52-й неделе – 0,9, 0,25 и 2,78 соответственно ($p < 0,0001$). Биомаркеры разрушения тканей, дегенерации хряща и синовиального воспаления измерены в исследовании MOBILITY A; оценка

Таблица 2. Основные данные по эффективности сарилумаба при ревматоидном артрите согласно результатам рандомизированных клинических исследований

Исследование	Фаза	Дизайн исследования	Популяция и число больных, длительность лечения	Основные результаты
MOBILITY A [21] (NCT01061736)	II	Сарилумаб в разных дозах (100, 150, 200 мг) + МТ против плацебо + МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; $n = 306$; 22 недели	Ответ ACR20 к 12-й неделе статистически значимо выше на сарилумабе в дозе ≥ 150 мг 1 раз в 2 недели ($p = 0,0203$)
MOBILITY B [27–30] (NCT01061736)	III	Сарилумаб 150 и 200 мг + МТ против плацебо + МТ	Больные РА с недостаточным ответом на МТ; 2 когорты: $n = 172$ и $n = 1197$, 52 недели + 6 недель наблюдения после лечения	Сарилумаб превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, влиянию на ООЗБ, ВАШ боли, HAQ, SF-36, FACIT-F ($p < 0,0001$), тормозил рентгенологическое прогрессирование, снижал уровни биомаркеров деструкции хряща и кости
TARGET [31, 32] (NCT01709578)	III	Сарилумаб 150 и 200 мг + сБПВП против плацебо + сБПВП	Больные РА с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНО- α ; $n = 546$; 24 недели + 6 недель наблюдения после лечения	Сарилумаб превосходил плацебо по достижению ответа ACR20, снижению индекса HAQ ($p < 0,001$), а также снижал уровни биомаркеров иммунного воспаления и повреждения тканей
MONARCH [33, 34] (NCT02332590)	III	Сарилумаб 200 мг + плацебо против адалимумаба 40 мг + плацебо	Больные РА с недостаточным ответом на терапию МТ; $n = 369$; 24 недели	Сарилумаб в монотерапии превосходил монотерапию адалимумабом по динамике DAS28 – СОЭ и индекса HAQ ($p < 0,005$), ООЗБ ($p < 0,001$), ВАШ боли ($p < 0,001$) и физических компонентов SF-36 ($p < 0,001$)

ACR20 – 20% улучшение по критериям American College of Rheumatology, DAS28 – СОЭ – счет активности болезни с применением скорости оседания эритроцитов, FACIT-F – опросник по оценке утомляемости, HAQ – опросник оценки здоровья, SF-36 – опросник качества жизни, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, МТ – метотрексат, ООЗБ – общая оценка здоровья больным, РА – ревматоидный артрит, сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа



этих маркеров была повторена в исследовании MOBILITY B и включала дополнительный анализ биомаркеров образования и резорбции кости, в том числе растворимый активатор рецептора лиганда ядерного фактора κ B (sRANKL) [30]. Терапия сарилумабом 150 или 200 мг подкожно каждые 2 недели значительно снижала биомаркеры разрушения тканей, дегенерации хряща и синовиального воспаления как через 2, так и через 12 недель после лечения ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). Кроме того, сарилумаб в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели значительно снизил соотношение sRANKL и sRANKL/остеопротегерин на 24-й неделе ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо), что говорит о позитивном влиянии препарата на метаболизм костной ткани при РА.

В РКИ MOBILITY пациенты с недостаточным ответом на МТ получали подкожно сарилумаб (150 или 200 мг) или плацебо каждые 2 недели в комбинации с МТ на срок до 1 года. По завершении исследования пациенты могли быть включены в открытую продленную фазу исследования (протокол EXTEND, NCT011046652), в котором все пациенты получали сарилумаб 200 мг в сутки плюс МТ [35], снижение дозы до 150 мг в сутки предусматривалось при изменении лабораторных показателей и по усмотрению исследователя. Из 1197 пациентов, участвовавших в РКИ MOBILITY, 901 вошел в EXTEND. После 1 года длительного открытого периода активность заболевания снизилась до уровней, аналогичных полученным на активной терапии в основной фазе исследования, независимо от начального лечения. Динамика рентгенологических изменений по шкале Шарпа, зафиксированная на 1-м году исследования, сохранялась в течение 2-го года, при этом лучшие рентгенологические результаты наблюдались у пациентов, которые были изначально рандомизированы на 200 мг сарилумаба 1 раз в 2 недели.

В РКИ TARGET [31] больные РА с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α были случайным образом распределены на прием сарилумаба по 150 мг, 200 мг или плацебо каждые 2 недели в течение 24 недель в комбинации со стандартными синтетическими БПВП. Частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше при приеме сарилумаба 150 мг и сарилумаба 200 мг каждые 2 недели по сравнению с плацебо (55,8, 60,9 и 33,7% соответственно; $p < 0,0001$). Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем индекса HAQ на 12-й неделе было значительно больше в группе приема сарилумаба: для 150 мг оно составило -0,46 ($p = 0,0007$), для

200 мг – -0,47 ($p = 0,0004$) по сравнению с плацебо (-0,26).

При изучении биомаркеров на материале исследования TARGET [32] было показано, что сарилумаб значительно снижает уровни маркеров активного синовита – матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3), расщепленные металлопротеиназами фрагменты коллагенов 1 и 3 (C1M, C3M), маркеров лимфоидной активации (CXCL13) и ремоделирования костной ткани (RANKL).

В исследовании MONARCH [33] у пациентов с РА с недостаточным ответом на МТ сарилумаб превосходил представителя класса ингибиторов ФНО- α (адалимумаб) в отношении изменения по сравнению с исходным уровнем индекса активности болезни DAS28 – СОЭ (-3,28 против -2,20; $p < 0,0001$). Пациенты, получавшие сарилумаб, достигли значительно более высоких показателей ответа по критериям ACR 20/50/70 (сарилумаб: 71,7%/45,7%/23,4%; адалимумаб: 58,4%/29,7%/11,9%; $p \leq 0,0074$ во всех случаях) и имели значительно более выраженное улучшение по индексу HAQ ($p = 0,0037$). При этом на 24-й неделе больше пациентов, получавших сарилумаб, по сравнению с адалимумабом достигли и низкой активности заболевания (41,8% против 24,9%; $p = 0,0005$). К 24-й неделе лечение сарилумабом [34] привело к более значительным изменениям по сравнению с исходным уровнем, чем монотерапия адалимумабом, по показателям самооценки пациентов: общей оценке состояния здоровья больным ($p < 0,001$), оценке боли по визуальной аналоговой шкале ($p < 0,001$) и физическим компонентам опросника качества жизни SF-36 ($p < 0,001$).

В недавнем анализе L. Gossec и соавт. [36] исследований TARGET и MONARCH применялся новый инструмент оценки повреждений, нанесенных болезнью, специфичный для РА, – 7-доменная шкала “RA Impact of Disease scale” (RAID). Сарилумаб 150 и 200 мг в сочетании с синтетическими БПВП (сБПВП) был эффективнее ($p < 0,05$) плацебо в комбинации с сБПВП, а сарилумаб 200 мг был эффективнее адалимумаба 40 мг в отношении снижения общего счета RAID к 12-й неделе (-0,93 и -1,13; -0,49 соответственно) и к 24-й неделе (-0,75 и -1,01; -0,78 соответственно).

Японское 52-недельное РКИ HARUKA [37] было посвящено сравнению эффективности и безопасности сарилумаба в монотерапии ($n = 61$) и в сочетании с сБПВП ($n = 30$). Улучшение по критериям ACR 20/50/70, индексам DAS28 – СОЭ и HAQ было сопоставимо независимо от применявшейся схемы лечения сарилумабом.



Сетевой метаанализ опубликованных исследований [38], при проведении которого авторы отобрали 53 публикации по применению таргетных БПВП и ГИБП (в том числе биосимиляров) при РА, включая материалы исследований MOBILITY A, MOBILITY B и TARGET, показал, что в популяции больных, недостаточно отвечавших на сБПВП, при применении сарилумаба в дозе 200 мг не было найдено статистически значимых различий по эффективности с большинством таргетных препаратов, за исключением превосходства над барицитинибом в дозе 2 мг, тофацитинибом и цертолизумабом к 24-й неделе по влиянию на рентгенологический счет Шарпа. Сарилумаб 150 мг был сопоставим по эффективности со всеми таргетными препаратами. В группе пациентов, не ответивших на ингибиторы ФНО- α , сарилумаб 200 мг был аналогичен по эффективности абатацепту, голимумабу, тоцилизумабу 4 мг и 8 мг/кг внутривенно и ритуксимабу в отношении достижения ответа по критериям ACR 20/50/70, превосходил барицитиниб 2 мг в сутки по ACR50 и достижению ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла) и абатацепт, голимумаб, тоцилизумаб 4 мг/кг внутривенно, а также ритуксимаб в отношении достижения ремиссии по индексу DAS28 ($< 2,6$ балла). Сарилумаб 150 мг был аналогичен по эффективности большинству таргетных препаратов, но превосходил барицитиниб 2 мг и ритуксимаб в отношении ремиссии по DAS28 и уступал тоцилизумабу 8 мг в отношении достижения ответа по ACR20 и DAS28 ($< 2,6$ балла).

На основании результатов исследований MONARCH и MOBILITY был проведен фармако-экономический анализ применения сарилумаба с помощью методики 6-месячного дерева решений и Марковской модели с микросимуляцией профилей пациентов [39, 40]. Ответ на лечение через 6 месяцев определялся с учетом данных сетевого метаанализа. Для сарилумаба и адалимумаба соответственно 24-недельные затраты на лекарства составили 18 954 долл. США и 29 232 долл. США, а затраты на респондента были 26 435 долл. США против 50 055 долл. США при уровне ответа на лечение ACR20; 41 475 долл. США против 98 425 долл. США при ответе ACR50. Базовые результаты за 10 лет для общих затрат и QALY составили 176 977 долл. США и 2,75 долл. США для сарилумаба и 212 136 долл. США и 2,61 долл. США для адалимумаба соответственно. Сарилумаб оказался более эффективным и экономически выгодным методом лечения во всех краткосрочных и долгосрочных пошаговых анализах, был

рентабельным по сравнению с тоцилизумабом и другими препаратами.

Основные данные по безопасности лечения сарилумабом при ревматоидном артрите

В целом безопасность и переносимость сарилумаба оценивалась во всех вышеперечисленных публикациях, и профиль безопасности был стабильным во всех исследованиях. Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями (НЯ) были: нейтропения, серьезные инфекции, реакции гиперчувствительности и желудочно-кишечные перфорации [41]. Нейтропения наблюдалась у значительного процента пациентов с различной степенью тяжести, хотя никакой связи между нейтропенией и риском развития инфекций установлено не было. Наряду с этим фиксировали нарушения функции печени – повышение трансаминаз > 3 верхних границ нормы (ВГН) у 3–8% пациентов, а также дислипидемию, частота которой близка к таковой для тоцилизумаба [41]. Данные сетевого метаанализа [38] показывают, что серьезные побочные эффекты, в том числе серьезные инфекции, развивались на фоне терапии сарилумабом приблизительно одинаково часто в сравнении с аналогами.

В исследовании MOBILITY A частота НЯ и лабораторных изменений (нейтропения, повышение трансаминаз и дислипидемия) соответствовала сообщениям о применении других ингибиторов рецепторов ИЛ-6 [21]. В исследовании MOBILITY B [27] наиболее распространенным побочным эффектом, возникавшим при лечении, была инфекция. В группах сарилумаба 150 мг, сарилумаба 200 мг и плацебо частота серьезных инфекций составила 2,6, 4 и 2,3% соответственно. Повышение уровня аланинаминотрансферазы > 3 ВГН было у 9,5, 8 и 2,1% пациентов соответственно; у 24 пациентов это привело к прекращению лечения. Повышенные уровни общего холестерина наблюдались у 36,8, 43 и 18,3% пациентов соответственно. У пациентов, получавших 150 и 200 мг сарилумаба, количество нейтрофилов от $0,5$ до $< 1,0 \times 10^9$ наблюдалось у 5,1 и 7,8% пациентов соответственно, тогда как количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$ отмечено у 0,9 и 0,7% пациентов соответственно; ни у одного из пациентов, получавших плацебо, не было изменений количества нейтрофилов. Нежелательные явления, наблюдаемые в этом исследовании, соответствовали эффектам блокады передачи сигналов ИЛ-6. В продленной



фазе РКИ MOBILITY (исследование EXTEND) в течение двухлетнего периода возникающие при лечении НЯ и серьезные НЯ происходили с частотой 279,6 события на 100 пациенто-лет и 16,6 события на 100 пациенто-лет соответственно. Наиболее распространенными НЯ были нейтропения, эритема в месте инъекции, повышение аланинаминотрансферазы и инфекции верхних дыхательных путей [35].

При проведении РКИ TARGET [31] инфекции также были наиболее частыми НЯ, возникающими при лечении. Серьезные инфекции возникли у 1,1, 0,6 и 1,1% пациентов, получавших плацебо, сарилумаб 150 мг и сарилумаб 200 мг соответственно, частота серьезных НЯ в целом составила 3,3, 3,3 и 5,4%. Лабораторные отклонения включали снижение абсолютного количества нейтрофилов и повышение уровня трансаминаз в обеих группах сарилумаба по сравнению с плацебо. В этом исследовании также снижение абсолютного количества нейтрофилов не было связано с увеличением частоты инфекций или серьезных инфекций.

При прямом сравнении сарилумаба и адалимумаба в исследовании MONARCH [33] нейтропения и реакции в месте инъекции чаще встречались на фоне сарилумаба, в то время как головная боль чаще встречалась на фоне адалимумаба. Нежелательные явления в целом имели место у 63,6% пациентов на терапии адалимумабом и 64,1% – сарилумабом. Частота развития инфекций (сарилумаб – 28,8%, адалимумаб – 27,7%), в том числе серьезных инфекций (1,1% для обоих препаратов), была практически одинаковой, несмотря на различия в частоте нейтропении.

В исследовании HARUKA [37] наиболее частыми НЯ были назофарингит и нейтропения. По одному случаю серьезных инфекций наблюдалось в группах монотерапии сарилумабом и комбинации сарилумаба и сБПВП. Не было зафиксировано ни одного случая тяжелой нейтропении (4-й степени); среди больных с нейтропенией 3-й степени не было случаев серьезных инфекций.

Исследование ASCERTAIN [42] – двойное слепое плацебоконтролируемое 24-недельное международное РКИ – было специально проведено для прямого сопоставления безопасности и переносимости сарилумаба и тоцилизумаба в комбинации с сБПВП у пациентов с РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО-α или их непереносимостью. Двести два пациента с РА были рандомизированы в соотношении 1:1:2 на прием сарилумаба 150 или 200 мг

каждые 2 недели или тоцилизумаба 4 мг/кг каждые 4 недели внутривенно, с возможностью увеличения дозы до 8 мг/кг по клиническим показаниям. В результате частота возникновения побочных эффектов на фоне терапии была одинаковой для сарилумаба и тоцилизумаба. Наиболее распространенными НЯ, возникшими при лечении, были следующие: на фоне терапии сарилумабом нейтропения составила 12,2% в группе 150 мг и 15,7% в группе 200 мг, назофарингит – 12,2 и 5,9% и эритема в месте инъекции – 8,2 и 7,8% соответственно; на фоне терапии тоцилизумабом случайная передозировка составила 8,8%, инфекция верхних дыхательных путей – 6,9% и тошнота – 6,9%. Частота значимого снижения абсолютного количества нейтрофилов была близкой для сарилумаба и тоцилизумаба и встречалась чаще в группах с более высокими дозами. Не было обнаружено связи между снижением абсолютного количества нейтрофилов и увеличением частоты инфекций. Статистически значимых различий в эффективности между группами найдено не было.

Заключение

На данный момент имеется достаточно клинических данных, чтобы заключить, что сарилумаб как новый представитель класса ингибиторов биологических эффектов ИЛ-6 имеет значительные перспективы для широкого внедрения в практику лечения больных РА. Сарилумаб является высокоактивным терапевтическим средством. Фармакологические данные демонстрируют, что сарилумаб обладает более высокой аффинностью к целевому рецептору, чем тоцилизумаб. Имеющиеся клинические результаты позволяют предположить, что профили эффективности и побочных эффектов сходны для обоих препаратов [43]. В отношении безопасности лечения, суммируя имеющиеся данные, можно заключить, что для сарилумаба имеет место более высокий риск нейтропении, чем для тоцилизумаба, но меньший риск развития дислипидемии, реакций в месте инъекции и желудочно-кишечной перфорации [25]. Сарилумаб однозначно доказал более высокую эффективность в монотерапии по сравнению с адалимумабом [44, 45]. В связи с этим сарилумаб может позиционироваться как препарат первого ряда биологической терапии у больных с высокой воспалительной активностью, а также у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО-α. Для более точного определения места сарилумаба в арсенале ревматолога необходимо накопить данные из реальной клинической практики. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Д.Е. Каратеев получал исследовательские гранты от компаний Pfizer, Abbvie; вознаграждения за консультации – Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, R-Pharm; вознаграждения за лекции – Abbvie,

BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Биокад, Евросервис, ОАО Фармстандарт-Лексредства, Roche, Celgene, Bayer, Berlin-Chemie. Е.Л. Лучихина получала исследовательские гранты от компаний Pfizer, Biocad, вознаграждения за лекции – Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Участие авторов

Авторы внесли равный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15–25. doi: 10.1002/art.23177.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. В: Насонов ЕЛ, ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, Karateev DE. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. Russian clinical recommendations. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. Russian.]
- Pedersini R, Karateev DE, Vasilescu RS, Alvir JM, Spurdin D, Smolen JS. The burden of rheumatoid arthritis in Russia. *Value Health.* 2015;18(7):A651. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2344.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2): 163–9. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163–9. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-645.]
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Александрова ЕН, Губарь ЕГ, Лукина ГВ, Лучихина ЕЛ, Цветкова ЕС, Гавва ТН, Федоренко ЕФ, Авдеева АС, Климова НВ, Насонов ЕЛ. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):11–6. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Aleksandrova EN, Gubar EG, Lukina GV, Luchikhina EL, Tsvetkova ES, Gavva TN, Fedorenko EF, Avdeyeva AS, Klimova NV, Nasonov EL. Rapid effect of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):11–6. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2011-55.]
- Pascart T, Philippe P, Drumez E, Deprez X, Cortet B, Duhamel A, Houvenagel E, Flipo RM. Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure: results from a multicentre study. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1093–102. doi: 10.1111/1756-185X.12845.
- Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, Bardin T, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Saraux A, Schaevebeke T, Sibilia J, Soubrier M, Vittecoq O, Baron G, Constantin A, Ravaud P, Mariette X; French Society of Rheumatology and the investigators participating in AIR, ORA, and REGATE registries. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ.* 2019;364:l67. doi: 10.1136/bmj.l67.
- Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27(1):21–9. doi: 10.1093/intimm/dxu081.
- Wong PK, Campbell IK, Egan PJ, Ernst M, Wicks IP. The role of the interleukin-6 family of cytokines in inflammatory arthritis and bone turnover. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1177–89. doi: 10.1002/art.10943.
- Chung SJ, Kwon YJ, Park MC, Park YB, Lee SK. The correlation between increased serum concentrations of interleukin-6 family cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):113–20. doi: 10.3349/ymj.2011.52.1.113.
- Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, Udagawa N, Nakamura I, Yamaguchi A, Kishimoto T, Suda T, Kashiwazaki S. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res.* 1996;11(1):88–95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113.
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open.* 2015;1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.
- Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77(17):1865–79. doi: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11): 1516–23. doi: 10.1136/ard.2008.092932.
- Панасюк ЕЮ, Амирджанова ВН, Авдеева АС, Лучихина ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):104–10. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635. [Panasyuk EY, Amirdzhanova VN, Avdeyeva AS, Luchikhina EL, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Experience with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (according to the data of the LORNET multicenter trial). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):104–10. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2013-635.]
- Lauper K, Nordström DC, Pavelka K, Hernández MV, Kvien TK, Kristianslund EK, Santos MJ, Rotar Ž, Iannone F, Codreanu C, Lukina G, Gale SL, Sarsour K, Luder Y, Courvoisier DS, Gabay C. Comparative effectiveness of tocilizumab versus TNF inhibitors as monotherapy or in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis after the use of at least one biologic disease-modifying antirheumatic drug: analyses from the pan-European TOCERRA register collaboration. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1276–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212845.



18. Инструкция по применению препарата Кевзара [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=. [Kevzara Instructions for Use [Internet]. Russian. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=.]
19. Инструкция по применению препарата Актемра [Интернет]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=968b8fda-c0ba-46c8-8913-c4b5d-92f6941&t=. [Actemra Instructions for Use [Internet]. Russian. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=968b8fda-c0ba-46c8-8913-c4b5d-92f6941&t=.]
20. McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(3): 61–7. doi: 10.1177/1759720X17752037.
21. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, Huang X, Yancopoulos GD, Stahl N, Genovese MC. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1626–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204405.
22. Rafique A, Martin J, Blome M, Huang T, Ouyang A, Papadopoulos N. AB0037 Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human il-6 receptor (il-6r) α . *Ann Rheum Dis*. 2014;72 Suppl 3:A797. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2360.
23. Xu C, Nollan P, Lu Q, Paccaly A, Iglesias-Rodriguez M, St John G, Nivens C, Maldonado R, Ishii T, Choy E, Kanamaluru V. FR10106 Sarilumab and tocilizumab receptor occupancy (RO), and effects on C-reactive protein (CRP) levels, in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:719–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3324.
24. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kevzara. International non-proprietary name: sarilumab [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kevzara-epar-public-assessment-report_en.pdf.
25. Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, Prasad N, Mai Y. Sarilumab: Review of a Second IL-6 Receptor Antagonist Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):780–91. doi: 10.1177/1060028018761599.
26. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Beciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1593–603. doi: 10.2147/DDDT.S100302.
27. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, Rohane P, van Hoogstraten H, Garg A, Fan C, van Adelsberg J, Weinstein SP, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Huizinga TW, van der Heijde D. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424–37. doi: 10.1002/art.39093.
28. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, van Hoogstraten H, Bayliss M, Fan C, Huizinga T, Genovese MC. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9.
29. Насонов ЕЛ, Станислав МЛ, Раскина ТА, Куропаткин ГВ, Ширинский ИВ, Ребров АП, Шостак НА, Алиханов БА, Ушакова ЕН, Камалова РГ, Смакотина СА, Симаненков ВИ, Повзун АС, Захарьян ИИ, Якушин СС, Сандин МЮ. Эффективность и безопасность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом и неадекватным эффектом монотерапии метотрексатом (результаты исследования III фазы по протоколу MOBILITY). Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):142–8. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148. [Nasonov EL, Stanislav ML, Raskina TA, Kuropatkin GV, Shirinsky IV, Rebrov AP, Shostak NA, Alikhanov BA, Ushakov EN, Kamalova RG, Smakotina SA, Simanenkov VI, Pavsun AS, Zaharjan II, Yakushin SS, Sandin MY. Efficacy and safety of sarilumab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate effect of methotrexate monotherapy (results of phase III MOBILITY study). *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):142–8. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2019-142-148.]
30. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NM, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):225. doi: 10.1186/s13075-016-1132-9.
31. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castellar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Burmester GR. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277–90. doi: 10.1002/art.39944.
32. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, Boyapati A. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000607. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000607.
33. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, van Hoogstraten H, Bauer D, Ignacio Vargas J, Lee EB. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310.
34. Strand V, Gossec L, Proudfoot CWJ, Chen CI, Reaney M, Guillonnet S, Kimura T, van Adelsberg J, Lin Y, Mangan EK, van Hoogstraten H, Burmester GR. Patient-reported outcomes from a randomized phase III trial of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):129. doi: 10.1186/s13075-018-1614-z.
35. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, Mangan EK, Spindler A, Huizinga TWJ, van der Heijde D; EXTEND study investigators. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1423–31. doi: 10.1093/rheumatology/key121.
36. Gossec L, Strand V, Proudfoot C, Chen CI, Guillonnet S, Kimura T, van Hoogstraten H, Mangan E, Reaney M. Effects of Sarilumab on Rheumatoid Arthritis as Reported by Patients Using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Scale. *J Rheumatol*. 2019;46(10):1259–67. doi: 10.3899/jrheum.180904.
37. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, Tanaka Y. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2019;1–10. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939. [Epub ahead of print].
38. Choy E, Freemantle N, Proudfoot C, Chen CI, Pollissard L, Kuznik A, Van Hoogstraten H, Mangan E, Carita P, Huynh TM. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab combination therapy in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or tumour necrosis factor α inhibitors: systematic literature review and network meta-analyses. *RMD Open*. 2019;5(1):e000798. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000798.
39. Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Proudfoot C, Mallya UG, Michaud K. Sarilumab monothera-



py compared with adalimumab monotherapy for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis: an analysis of incremental cost per effectively treated patient. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019;11:117–28. doi: 10.2147/CEOR.S183076.

40. Muszbek N, Proudfoot C, Fournier M, Chen CI, Kuznik A, Kiss Z, Gal P, Michaud K. Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.

Adv Ther. 2019;36(6):1337–57. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.

41. Mahajan TD, Mikuls TR. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(3):231–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000496.

42. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, Graham NMH, Liu N, Paccaly A, Wu R, Spindler A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(5): 849–58. doi: 10.1093/rheumatology/key361.

43. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10): 1303–9. doi: 10.1080/14712598.2016.1217988.

44. Onuora S. Rheumatoid arthritis: Sarilumab more effective than adalimumab. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(1):2. doi: 10.1038/nrrheum.2016.207.

45. Lee EB. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2018;10(1):57–65. doi: 10.2217/imt-2017-0075.

New possibilities of drug therapy for rheumatoid arthritis: focus at sarilumab

D.E. Karateev¹ • E.L. Luchikhina¹

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most prevalent autoimmune diseases in humans and is a serious medical and social problem in the Russian Federation. Current synthetic and biological agents acting through specific molecular targets, play a significant role in the treatment of RA. Over the last few years, inhibitors of the biological effects of interleukin-6 (IL-6) have attracted increasing attention, being positioned as the first choice agents among the biologicals, especially if there is a need in monotherapy. IL-6 is a pleiotropic cytokine with a broad range of biological effects on immune cells, such as B and T lymphocytes, on hepatocytes, hematopoietic cells, vascular endothelial cells, and many others. In this regard, IL-6 is a good therapeutic target in RA. For several years, the group of inhibitors of IL-6 biological effects has been represented by one drug only, i.e. tocilizumab. The new drug of this group, sarilumab, is a human monoclonal antibody (IgG1 subtype) to the IL-6 receptor. Sarilumab binds specifically to both soluble and membrane IL-6 receptors (IL-6Ra), and inhibits IL-6-mediated signal transduction involving signal protein glycoprotein 130 (gp130) and signal proteins STAT-3. There is evidence that sarilumab has a higher affinity to the IL-6 receptor, and binds the receptor in a more stable manner than tocilizumab. Sarilumab has been approved for treatment of RA with moderate or high activity in

adult patients with inadequate response or intolerance to one or several synthetic basic drugs, at a dose 150 mg or 200 mg subcutaneously biweekly in combination with methotrexate (MTX). It also can be prescribed as monotherapy in case of MTX intolerance or if treatment with MTX is inexpedient. Sarilumab is a highly active therapeutic agent with proven superiority in monotherapy over adalimumab. Therefore, sarilumab can be positioned as a first line biological agent in patients with high inflammatory activity, as well as in those resistant to tumor necrosis factor- α inhibitors. The safety profile of sarilumab is similar to that of tocilizumab; probably there is a slightly higher risk of neutropenia, but a lower risk of dyslipidemia, reactions at the injection site and gastrointestinal perforation for sarilumab than for tocilizumab.

Key words: rheumatoid arthritis, sarilumab, interleukin-6

For citation: Karateev DE, Luchikhina EL. New possibilities of drug therapy for rheumatoid arthritis: focus at sarilumab. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):461–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-059.

Received 6 October 2019; revised 21 October 2019; accepted 28 October 2019; published online 11 November 2019

Conflict of interests

D.E. Karateev received research grants from Pfizer and Abbvie; advice honoraria from Abbvie, BMS, MSD, Pfizer, Merck, Egis, and R-Pharm; lecturing fees from Abbvie, BMS, Tirupharm, MSD, Pfizer, UCB, Gedeon Richter, Novartis, Biocad, Euroservice, OAO Pharmstandart-Leksredstva, Roche, Celgene, Bayer, and Berlin-Chemie. E.L. Luchikhina received research grants from Pfizer and Biocad, lecturing fees from Abbvie, BMS, Pfizer, UCB, Celgene, GlaxoSmithKline.

Authors' contributions

Both authors have contributed equally to the study and article preparation, have read, and approved the final version before submission.

Dmitry E. Karateev – MD, PhD, Head of Department of Rheumatology; Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-4080>
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 16.
E-mail: dekar@inbox.ru

Elena L. Luchikhina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Rheumatology; Associate Professor, Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6519-1106>. E-mail: elchuch@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Синдром Роуэлла в дерматологической практике (клиническое наблюдение)

Таганов А.В.¹ • Тамразова О.Б.^{1,2} • Гуреева М.А.¹

Синдром Роуэлла – редко встречающийся симптомокомплекс, для которого характерны клинические проявления красной волчанки и многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). За последние 100 лет в научной литературе описано около 100 случаев данного синдрома, что может быть связано с ошибочной интерпретацией симптомов и, как следствие, неточной диагностикой по причине его манифестации высыпаниями по типу МЭЭ. Важное значение в диагностике синдрома Роуэлла имеет выявление положительного ревматоидного фактора, антиядерных антител и других маркеров эритематоза, а также дополнительные методы исследования, в частности прямая иммунофлюоресценция. В статье дано описание клинического наблюдения синдрома Роуэлла у пациента 16 лет. Установление диагноза вызвало затруднения по причине манифестации кожных проявлений по типу МЭЭ и потребовало

дополнительной лабораторной диагностики, а также динамического наблюдения. При постановке диагноза синдрома Роуэлла опирались на клинические проявления, а также на такие диагностические критерии, как положительные пробы на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, гистологические и лабораторные изменения, присущие эритематозу. Пациент находился в стационаре и получал следующее лечение: инфузионная терапия (преднизолон 2,5 мг/кг/сут в течение 7 дней), хлоропирамин (1 мл 2 раза в день внутримышечно в течение 5 дней), гидроксихлорохин (суточная доза 6,5 мг/кг, длительность – 5 дней), магния аспарагинат / калия аспарагинат (1 таб. (166,3 мг / 175 мг) 3 раза в день в течение 7 дней), наружно крем метилпреднизолона ацепонат 1% (1 раз в день в течение 7 дней). В результате проведенного лечения у пациента отмечена положительная динамика

в течении кожного процесса и улучшение общего состояния. На примере настоящего клинического наблюдения показано классическое проявление синдрома Роуэлла, имеющее как лабораторное, так и клиническое обоснование, учитывая наличие кожных проявлений красной волчанки и высыпаний по типу МЭЭ.

Ключевые слова: синдром Роуэлла, клиническое наблюдение, системная красная волчанка, многоформная экссудативная эритема

Для цитирования: Таганов АВ, Тамразова ОБ, Гуреева МА. Синдром Роуэлла в дерматологической практике (клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2019;47(5):470–6. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-049.

Поступила 26.08.2019; доработана 15.09.2019; принята к публикации 23.09.2019; опубликована онлайн 08.10.2019

Синдром Роуэлла – сочетанное заболевание, включающее проявления красной волчанки (дискоидной или системной) и многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). Для него характерны положительные пробы на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, изменения лабораторных параметров, присущие эритематозу, а также стойкий рецидивирующий характер течения [1–5]. Синдром Роуэлла можно рассматривать как гиперреактивный ответ организма на аутоиммунное заболевание.

Несмотря на то что дискуссия в отношении целесообразности выделения данного синдрома продолжается, большинство исследователей придерживаются традиционной точки зрения, основываясь на сочетании клинических проявлений

(с учетом современных воззрений на его уникальную патологическую сущность), а также на данных лабораторных тестов и гистологического исследования кожи, которые включены в современные диагностические критерии [3, 6].

История описания

Первое описание сочетания острой красной волчанки и МЭЭ можно найти в статье М. Scholtz 1922 г. [7]. Однако именно N.R. Rowell и соавт. в 1963 г. при анализе группы пациентов с дискоидной красной волчанкой выделили в отдельную категорию 4 наблюдения с наличием МЭЭ [8]. У больных с лихорадкой и суставным синдромом отмечались эритематозно-папулезные высыпания (ярко-красного цвета с цианотичным оттенком). Кожные эфлюоресценции



имели правильные очертания и четкие границы. Определялись ревматоидный и антинуклеарный факторы. Отмечена торпидность к лечению и медленный регресс клинических проявлений болезни [2, 3, 8].

В дальнейшем сочетание одной из клинических форм хронической красной волчанки с кольцевидными очагами по типу МЭЭ получило название синдрома Роуэлла. В настоящее время в научной литературе можно найти описания около 100 случаев этого симптомокомплекса. Вместе с тем несмотря на наличие общепринятых диагностических критериев некоторые исследователи ставят под сомнение существование данного синдрома как отдельного клинического объекта [9]. Ряд авторов считают, что синдром Роуэлла можно рассматривать в качестве разновидности красной волчанки [10].

Тем не менее среди клиницистов доминирует мнение, согласно которому синдром Роуэлла представляет собой совокупность клинических проявлений токсико-аллергического синдрома (протекающего по типу МЭЭ), манифестирующего на фоне системной красной волчанки. Аргументом в поддержку этого суждения служат данные лабораторных исследований, регистрирующих изменения, присущие различным клиническим формам эритематоза [1–3, 5].

Отдельные исследователи отметили тенденцию, связанную с возможной трансформацией дискоидной красной волчанки в системную при наличии высыпаний по типу МЭЭ [2, 3, 5]. Гиперергическое воспаление (патологическая стадия) сопровождается высвобождением хемокинов и цитокинов, что приводит к повреждению тканевых структур, манифестирующих (клинически) пятнисто-папулезными элементами по типу «мишеней», а также другими экссудативными элементами (везикулы, пузыри) и кровоизлияниями. В случае диффузных заболеваний соединительной ткани, когда при измененной реактивности макроорганизма (по типу гиперергической реакции замедленного типа и/или иммунокомплексному типу) на фоне аутоиммунного процесса возникает перманентная сенсibilизация, возможно развитие токсико-аллергических синдромов, протекающих по типу МЭЭ [2, 3, 10].

Поскольку проявления МЭЭ при монозаболевании могут варьировать от пятнисто-папулезных до буллезных высыпаний, клинические проявления синдрома Роуэлла могут существенно различаться. Многообразие клинической картины данного синдрома служит причиной появления в литературе новых описаний заболевания

[6] и дополнения диагностических критериев. Так, опубликованы клинические наблюдения пациентов с системной красной волчанкой, имевших клинические кожные проявления, напоминающие картину герпетиформного дерматита Дюринга. При проведении лабораторных исследований обнаружено супробазальное скопление IgA, что и подтвердило причину образования пузырей за счет разрыва межклеточных связей кератиноцитов [11]. Нередко проявления эритематоза могут манифестировать в виде буллезных высыпаний, которые напоминают пемфигоид, что может затруднить постановку правильного диагноза [12]. Некоторые исследователи на основании общности иммунопатологических изменений считали целесообразным отнести синдром Роуэлла к группе иммунобуллезных заболеваний (буллезный эритематоз, герпетиформный дерматит Дюринга и пемфигоид) [13, 14]. S. Lee и соавт. (1995) предложили включить симптом ознобления в диагностические критерии синдрома Роуэлла [15].

В 2000 г. N.C. Zeitouni и соавт. предложили новые диагностические критерии синдрома Роуэлла [16], которые учитывали наличие больших и малых факторов, типичных для эритематоза (системная, дискоидная, подострая кожные формы красной волчанки); клинические проявления МЭЭ; наличие антинуклеарных антител (ANA), ассоциации с ревматоидным фактором (RF), наличие антител к Ro(SSA) и La(SSB)-антигенам и др.

В 2008 г. группа исследователей наблюдала пациента с МЭЭ, который не имел в анамнезе красной волчанки, однако по данным лабораторных исследований было доказано наличие субклинических проявлений системного заболевания и диагностирован синдром Роуэлла [17].

Новейшие изменения в диагностические стандарты синдрома Роуэлла предложили в 2012 г. D. Torchia и соавт. [18]: были добавлены дополнительные критерии, базирующиеся на результатах патоморфологических исследований и данных прямой иммунофлюоресценции. Последние описания наблюдений синдрома Роуэлла выполнены с учетом этих критериев [19].

Клиническая картина

Классическое проявление синдрома Роуэлла характеризуется высыпаниями по типу МЭЭ – экссудативными эритематозно-папулезными элементами с резкими и правильными границами (вариант: центральное геморрагическое пропитывание, тип «мишени») в диаметре до нескольких

Таганов Алексей Викторович – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X> ✉ 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 724 79 51. E-mail: matiss87177@yandex.ru

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института¹; врач-консультант²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: ana1t_tamrazova@mail.ru

Гуреева Марина Александровна – ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: m.gureeva1@gmail.com

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН); 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

² БУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»; 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Российская Федерация

сантиметров. Кожные проявления могут также сопровождаться пузырями, везикулами, эрозиями и кровоизлияниями. Типично наличие высыпаний на ладонях и подошвах, что отражает токсико-аллергический характер данного синдрома. Возможны эрозирования и изъязвления высыпаний, которые заживают с последующим рубцеванием. В отличие от традиционных МЭЭ, кожные проявления при синдроме Роуэлла не всегда имеют склонность к акральным локализациям и очень редко связаны с идентифицируемыми триггерами (обычно лекарствами, а не вирусом герпеса или инфекцией).

По данным литературы, у больных системной красной волчанкой наиболее часто поражается кожа (75,8%), регистрируют также артриты и/или артралгии (76,8%), лихорадку (60%), алопецию (51,6%) [2, 20]. Поражение слизистой оболочки наблюдается примерно в 50% случаев (по типу МЭЭ). При лабораторных исследованиях выявляют антинуклеарные и ревматоидные факторы, антитела к Ro (SSA) и La (SSB)-антигенам, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Заболевания часто рецидивирует [2, 3, 5, 9].

Диагностика типичной МЭЭ основывается на остром начале заболевания, наличии характерных высыпаний (островоспалительные пятна ярко-красного цвета с центробежным ростом, с запавшей центральной частью), оценке симметричности и локализации высыпных элементов (разгибательные поверхности), наличии поражения слизистых оболочек [2, 3, 21].

Диагноз системной красной волчанки устанавливается в соответствии с клиническими и лабораторными критериями (волчаночная «бабочка», артрит, длительная лихорадка, слабость и т.д.) и подтверждается положительными пробами на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, гистологической картиной кожи, а также лабораторными показателями, присущими эритематозу (анти-dsDNA, антикардиолипин, антигистоны, С-реактивный белок и др.).

В биоптате кожи (верхние и средние отделы дермы) отмечают васкулиты, инфильтрат (полосовидный) с преобладанием лимфоцитов в области базальной мембраны. В зоне базальной мембраны – зернистые отложения (метод прямой иммунофлуоресценции). Вышеуказанные изменения типичны для красной волчанки, но не МЭЭ [2, 3, 9].

Лечение

Учитывая аутоиммунный характер заболевания в сочетании с токсико-аллергическими

проявлениями, в терапии синдрома Роуэлла применяются иммуносупрессивные и противовоспалительные средства: кортикостероидные препараты, метотрексат, азатиоприн, антималярийные препараты и др. Принимая во внимание редкость данного синдрома, в настоящее время утвержденных схем лечения не существует.

R.Y. Bhat и соавт. (2014) приводят клиническое наблюдение синдрома Роуэлла у 15-летнего мальчика, который хорошо реагировал на терапию системными стероидами и гидроксихлорохином [22]. В недавней публикации (2018) отмечена положительная динамика в течении кожного процесса с благоприятным исходом на фоне терапии системными кортикостероидами (метилпреднизолон 0,5 мг/кг/сут), иммуномодуляторами (азатиоприн 50 мг/сут в комбинации с омега-3 жирными кислотами 20 мг/сут) и топическим стероидом (флутиказон пропионат 0,05% крем 1 раз в сутки) [23].

Клиническое наблюдение

Пациент Н. 16 лет обратился в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы (17.10.2015). Жалобы: длительная лихорадка, боли в суставах, высыпания на губах и слизистой полости рта, коже туловища и конечностях. Из анамнеза известно, что пациент заболел два месяца назад, когда на боковой поверхности носа появились эритематозные пятна. Обратился к дерматологу, который поставил диагноз демодекоза. Назначено лечение. Без эффекта.

Через две недели больной отметил распространение процесса на кожу спины и груди, сыпь сопровождалась легким зудом. Назначено лечение: доксицилин в дозе 100 мг в сутки в течение 7 дней. Улучшения клинической картины не наблюдалось.

Госпитализирован (08.10.2015) в ГКБ № 57 с диагнозом энтеровирусного везикулярного стоматита с экзантемой (синдром «рука – нога – рот»). Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут внутримышечно в течение 3 дней, 10% раствор глюконата кальция 10 мл внутривенно – 5 дней, цефтриаксон 2,0 г внутривенно, флуконазол 50 мг внутрь однократно, крем с содержанием мупироцина 2% – 2 раза в день в течение 7 дней. Физиотерапевтическое лечение: дарсонвализация (область груди, руки) – 3 процедуры, поляризованный свет (спина, лицо) – 3 процедуры; гипоаллергенная диета. Отмечена положительная динамика в течении кожного процесса. Пациент выписан из стационара под наблюдение терапевта по месту жительства.

Спустя 10 дней (18.10.2015) пациент был госпитализирован в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой. Диагноз: острая многоформная экссудативная эритема. При осмотре на лице



Рис. 1. Пациент Н. 16 лет с синдромом Роуэлла до лечения. **А** – на щеках, спинке и крыльях носа отмечается эритема синюшно-красного цвета по типу бабочки. На красной кайме губ – эрозии, покрытые геморрагическими корочками. **Б** – на ладонях высыпания представлены отечными пятнами четких очертаний синюшно-красного цвета, в центре которых отмечается плоский пузырь и геморрагическое пропитывание элемента. **В** – на разгибательной поверхности плеча отмечаются множественные пятна синюшно-красного цвета, четких очертаний с крупно-пластинчатым шелушением и геморрагическими корочками в центральной части элементов. **Г** – высыпания на груди представлены множественными пятнами синюшно-красного цвета с мишеневидным рисунком, четких очертаний, центральная часть элементов покрыта серебристыми чешуйками

определяется эритема по форме бабочки, на губах многочисленные эрозии и геморрагические корочки (рис. 1А). На ладонях и стопах четко очерченные эритематозные очаги с незначительным шелушением (рис. 1Б). На шее, верхней части туловища – эритематозные, слегка возвышающиеся над поверхностью инфильтрированные бляшки и пятна синюшно-красного цвета, в центре – более светлые (симптом «мишени»), с четкими границами и с незначительным шелушением на поверхности. В центральной части некоторых элементов отмечается геморрагическое пропитывание (рис. 1В, Г). Предварительный диагноз: синдром Роуэлла.

Для подтверждения данного диагноза были проведены дополнительные исследования. Общий анализ крови (18.10.2015): эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 115 г/л, СОЭ – 25 мм/ч, лейкоциты – $7,4 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 51,2%, лимфоциты – 40,1%, моноциты – 8,7%, тромбоциты – $276 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы. Ревматоидный фактор (18.10.2015) – 65 МЕд/мл. Анализ на диагностику аутоиммунных заболеваний (30.10.2015): анти-dsDNA IgG > 300 Ед/мл (норма < 5), анти-chromatin > 8,0 (норма до 1), анти-Sm > 8,0 (норма до 1), анти-RNP – 5,3 (норма до 1), анти-нуклеарный фактор – положительный. После получения результатов исследований (ревматоидный фактор, анти-dsDNA IgG, анти-chromatin, анти-Sm, анти-RNP,

анти-нуклеарный фактор и др.) был поставлен окончательный диагноз «синдром Роуэлла».

В стационаре проводилось следующее лечение: инфузионная терапия с преднизолоном 2,5 мг/кг/сут (длительность – 7 дней), гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день (5 дней), магния аспарагинат / калия аспарагинат (166,3 мг / 175 мг) 1 таб. 3 раза в день (7 дней), хлоропирамин 1 мл 2 раза в день внутримышечно (5 дней), наружно крем метилпреднизолона ацепонат 1% – 1 раз в день (7 дней). Через 7 дней терапии отмечалась выраженная положительная динамика кожного процесса: высыпания стали регрессировать, корочки отпали (рис. 2).

Обсуждение

Синдром Роуэлла описан около 100 лет назад, с тех пор опубликовано около 100 клинических наблюдений. Редкость его выявления в клинической практике можно объяснить неточностями диагностики и отнесением случаев синдрома Роуэлла к МЭЭ на основании манифестирующих симптомов.

Некоторые авторы относят синдром Роуэлла к разновидности красной волчанки [10]. Однако большинство клиницистов считают, что синдром Роуэлла – самостоятельный симптомокомплекс, характеризующийся совокупностью клинических проявлений токсико-аллергического синдрома (протекающего по типу МЭЭ),

Рис. 2. Пациент Н. 16 лет с синдромом Роуэлла через 5 дней терапии. **А** – волчаночная «бабочка» в центральной части лица стала более бледной, на красной кайме губ отсутствуют эрозии, сохраняются геморрагические корочки. **Б** – на ладонях высыпания представлены геморрагическими пятнами нечетких очертаний кирпично-красного цвета, в центре некоторых пятен – корочки и крупнопластинчатое шелушение. **В** – на разгибательной поверхности плеча отмечаются множественные эпителизированные эрозии розово-красного цвета. **Г** – высыпания на груди представлены множественными эпителизированными эрозиями кирпично-красного цвета



манифестирующего на фоне системной красной волчанки [1–5]. Вместе с тем некоторые исследователи, признавая наличие общепринятых диагностических критериев, продолжают ставить под сомнение его самостоятельность [9]. Другие авторы предлагают отнести синдром Роуэлла к группе иммунобуллезных заболеваний, включающих буллезный эритематоз, герпетиформный дерматит Дюринга и пемфигоид [13, 14]. Описаны примеры трансформации дискоидной красной волчанки в системную при наличии высыпаний по типу МЭЭ [2].

Сложности диагностики сопряжены с тем, что синдром Роуэлла манифестирует проявлениями высыпаний по типу МЭЭ и без дополнительной лабораторной диагностики и динамического наблюдения установить диагноз затруднительно. В этой связи крайне важно ориентироваться не только на клинические проявления, но и на диагностические критерии: положительные пробы на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, гистологические и лабораторные изменения, присущие эритематозу, а также на склонность к рецидивирующему течению.

Приведенное нами клиническое наблюдение представляет собой классическое проявление синдрома Роуэлла, имеющее как лабораторное, так и клиническое обоснование (наличие кожных

проявлений красной волчанки и высыпаний по типу МЭЭ). Проведенная терапия по схеме лечения системной красной волчанки имела эффект в виде положительной динамики в течении кожного процесса и улучшения общего состояния.

Заключение

Синдром Роуэлла можно рассматривать как гиперреактивный ответ организма на аутоиммунное заболевание, включающий симптоматику красной волчанки и МЭЭ. Несмотря на дискуссии в отношении целесообразности выделения данного синдрома как отдельного заболевания, большинство исследователей придерживаются традиционных взглядов на данный симптомокомплекс. Синдром Роуэлла может представлять сложности в плане установления диагноза, что обусловлено разнообразием клинических проявлений, не всегда характерных для эритематоза. В этой связи диагностировать синдром Роуэлла необходимо с учетом его уникальной патологической сущности и современных диагностических критериев, ориентируясь на такие ключевые параметры, как положительные пробы на ревматоидный фактор и антиядерные антитела, гистологические и лабораторные изменения, присущие эритематозу, склонность к рецидивирующему течению. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента дали письменное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Таганов – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; О.Б. Тамразова – анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи; М.А. Гуреева – концепция и план статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

- Иванов ОЛ, Халдин АА, Заборова ВА, Халдина МВ. Современный взгляд на синдром Роуэлла. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003;(1):20–2.
- Каламкьян АА, Мордовцев ВН, Трофимова ЛЯ. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан; 1989. 567 с.
- Галлямова ЮА. Синдром Роуэлла в практике дерматолога. Лечащий врач. 2011;(10):22–4.
- Беренбейн БА, Шахнес ИЕ. К вопросу о синдроме Роуэлла. Вестник дерматологии и венерологии. 1990;66(1):60–2.
- Молочков ВА, Шахнес ИЕ, Катунцева НН. Синдром Роуэлла. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002;(2):21–3.
- Адаскевич ВП. Неотложная дерматология. М.: Триада-фарм; 2001. 196 с.
- Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminates haemorrhagicus. Arch Dermatol Syphilol. 1922;6:466.
- Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. Arch Dermatol. 1963;88:176–80. doi: 10.1001/archderm.1963.01590200064012.
- Yang S, McHargue Ch. Rowell syndrome: A case of erythema multiforme-like skin lesions in the setting of preexisting subacute cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5 Suppl 1):AB59.
- Müller CS, Hinterberger L, Vogt T, Pföhler C. Rowell syndrome – case report with discussion of significance of diagnostic accuracy. BMJ Case Rep. 2011;2011. pii: bcr0920114755. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4755.
- Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1983;9(6):924–33. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70210-0.
- Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. Ann Intern Med. 1982;97(2):165–70. doi: 10.7326/0003-4819-97-2-165.
- Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22(2):129–38. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.020.
- Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. Lupus. 1997;6(2):112–21. doi: 10.1177/096120339700600206.
- Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: a case report of subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. Can J Dermatol. 1995;7:807–10.
- Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. Br J Dermatol. 2000;142(2):343–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03306.x.
- Duarte AF, Mota A, Pereira M, Baudrier T, Azevedo F. Rowell syndrome – case report and review of the literature. Dermatol Online J. 2008;14(3):15.
- Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2012;67(3):417–21. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.012.
- Subha P, Srivenkateswaran K, Sivasubramanian V, Nydile SV. Rowell syndrome – a rare case report. International Journal of Current Advanced Research. 2019;8(02A):17160–1. doi: 10.24327/ijcar.2019.17161.3203.
- Синяченко ОВ, Барабадзе ИВ, Чурилов АВ. Половые и гонадотропные гормоны при патологии мочеполовых органов у больных системной красной волчанкой. Украинский терапевтический журнал. 2005;(4):62–5.
- Беренбейн БА, Студницин АА, ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989. 672 с.
- Bhat RY, Varma C, Bhatt S, Balachandran C. Rowell syndrome. Indian Dermatol Online J. 2014;5(Suppl 1):S33–5. doi: 10.4103/2229-5178.144526.
- Brănișteanu DE, Ianoși SL, Dimitriu A, Stoleriu G, Oantă A, Brănișteanu DC. Drug-induced Rowell syndrome, a rare and difficult to manage disease: A case report. Exp Ther Med. 2018;15(1):785–8. doi: 10.3892/etm.2017.5557.
- Ivanov OL, Khaldin AA, Zaborova VA, Khaldina MV. A recent understanding of Rowell's syndrome. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2003;(1):20–2. Russian.
- Kalamkaryan AA, Mordovtsev VN, Trofimova LYa. Clinical dermatology. Rare and atypical dermatoses. Yerevan: Hayastan; 1989. 567 p. Russian.
- Gallyamova YuA. Rowell syndrome in a dermatologist's practice. Lechashchiy Vrach. 2011;(10):22–4. Russian.
- Berenbein BA, Shakhnes IE. On the issue of Rowell syndrome. Vestnik Dermatologii i Venereologii. 1990;66(1):60–2. Russian.
- Molochkov VA, Shakhnes IE, Katuntseva NN. Rowell syndrome. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2002;(2):21–3. Russian.
- Adaskevich VP. Emergency dermatology. Moscow: Triada-farm; 2001. 196 p. Russian.
- Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminates haemorrhagicus. Arch Dermatol Syphilol. 1922;6:466.
- Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities. Arch Dermatol. 1963;88:176–80. doi: 10.1001/archderm.1963.01590200064012.
- Yang S, McHargue Ch. Rowell syndrome: A case of erythema multiforme-like skin lesions in the setting of preexisting subacute cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2014;70(5 Suppl 1):AB59.
- Müller CS, Hinterberger L, Vogt T, Pföhler C. Rowell syndrome – case report with discussion of significance of diagnostic accuracy. BMJ Case Rep. 2011;2011. pii: bcr0920114755. doi: 10.1136/bcr.09.2011.4755.
- Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1983;9(6):924–33. doi: 10.1016/s0190-9622(83)70210-0.
- Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. Ann Intern Med. 1982;97(2):165–70. doi: 10.7326/0003-4819-97-2-165.

References



13. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22(2):129–38. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.020.
14. Yell JA, Wojnarowska F. Bullous skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(2):112–21. doi: 10.1177/096120339700600206.
15. Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: a case report of subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. *Can J Dermatol.* 1995;7:807–10.
16. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, Gagné E, Claveau J. Redefining Rowell's syndrome. *Br J Dermatol.* 2000;142(2):343–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03306.x.
17. Duarte AF, Mota A, Pereira M, Baudrier T, Azevedo F. Rowell syndrome – case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2008;14(3):15.
18. Torchia D, Romanelli P, Kerdell FA. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):417–21. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.012.
19. Subha P, Srivenkateswaran K, Sivasubramanian V, Nydile SV. Rowell syndrome – a rare case report. *International Journal of Current Advanced Research.* 2019;8(02A):17160–1. doi: 10.24327/ijcar.2019.17161.3203.
20. Sinyachenko OB, Barabadze IV, Churilov AV. Sex and gonadotropin hormones in urogenital system diseases in patients with systemic lupus erythematosus. *Ukrainian Therapeutical Journal.* 2005;(4):62–5. Russian.
21. Berenbein BA, Studnitsin AA, editors. *Differential diagnosis of skin diseases.* Moscow: Meditsina; 1989. 672 p. Russian.
22. Bhat RY, Varma C, Bhatt S, Balachandran C. Rowell syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(Suppl 1):S33–5. doi: 10.4103/2229-5178.144526.
23. Brănișteanu DE, Ianoși SL, Dimitriu A, Stoleriu G, Oanță A, Brănișteanu DC. Drug-induced Rowell syndrome, a rare and difficult to manage disease: A case report. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):785–8. doi: 10.3892/etm.2017.5557.

Rowell syndrome in dermatological practice (a clinical case)

A.V. Taganov¹ • O.B. Tamrazova^{1,2} • M.A. Gureeva¹

Rowell syndrome is a rare cluster of symptoms characterized by clinical manifestation of lupus erythematosus and erythema multiforme (EM). About 100 cases of the syndrome have been reported in medical publications during the last 100 years. This may be related to misinterpretation of the symptoms and subsequent incorrect diagnosis due to its EM-like manifestations. Important clues for the diagnosis of Rowell syndrome are findings of positive rheumatoid factor, anti-nuclear antibodies and other erythematoïd markers, as well as additional investigations, in particular, direct immunofluorescence technique. The paper describes a clinical case of Rowell syndrome in a 16-year old male patient. The diagnosis was challenging due to EM-like skin manifestations and required additional laboratory work-up, as well as the patient's follow-up. The diagnosis of Rowell syndrome was based on the clinical manifestations and on such diagnostic criteria as positive rheumatoid factor and anti-nuclear antibodies, as well as histological and laboratory abnormalities characteristic of the erythematosus. The patient was hospitalized and received the following

treatment: prednisolone infusion (2.5 mg/kg/daily for 7 days), chloropyramine (1 mL i.m. twice daily for 5 days), hydroxychloroquine (6.5 mg/kg daily for 5 days), magnesium asparaginate/potassium asparaginate (one tablet (166.3 mg/175 mg) 3 times daily for 7 days), topical methylprednisolone aceponate cream 1% (once daily for 7 days). The treatment resulted in positive changes in the skin lesion and improvement of his general state. This clinical observation gives an example of classic Rowell syndrome proven both by lab and clinical signs, taking into account skin symptoms of lupus erythematosus and EM-like rash.

Key words: Rowell syndrome, case report, systemic lupus erythematosus, erythema multiforme

For citation: Taganov AV, Tamrazova OB, Gureeva MA. Rowell syndrome in dermatological practice (a clinical case). *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):470–6. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-049.

Received 26 August 2019; revised 15 September 2019; accepted 23 September 2019; published online 8 October 2019

Alexey V. Taganov – MD, PhD, Professor of the Chair of Dermatology and Venerology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5056-374X>

✉ 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 724 79 51. E-mail: matis87177@yandex.ru

Olga B. Tamrazova – MD, PhD, Professor of RAS, Professor of the Chair of Dermatology and Venerology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹; Consultant Physician²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Marina A. Gureeva – MD, Assistant of the Chair of Dermatology and Venerology, Faculty of Continuing Medical Education, Institute of Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: m.gureeva1@gmail.com

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed written consent for publication of his personal medical information and images.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Taganov, the paper concept and design, data collection and management, data analysis and text writing; O.B. Tamrazova, analysis of the results, text writing and editing of the manuscript; M.A. Gureeva, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow; 28 Geroev Panfilovtsev ul., Moscow, 125373, Russian Federation

