

Значение циклофосфана в лечении интерстициального поражения легких у больных системной склеродермией (обзор литературы)

О.А. Конева

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — частое проявление системной склеродермии (ССД), которое наряду с легочной артериальной гипертензией остается ведущей причиной смерти при данной нозологии. В настоящее время циклофосфан остается единственным иммуносупрессивным препаратом, рекомендованным EULAR для лечения ИЗЛ при ССД. В статье проанализированы работы, посвященные доказательству эффективности циклофосфана при ИЗЛ у пациентов с ССД. Рассмотрены схемы назначения и длительность терапии циклофосфаном, способы оценки его эффективности, влияние препарата на внелегочные проявления ССД. Сделано заключение о положительном, преимущественно стабилизирующем, влиянии циклофосфана на течение ИЗЛ при ССД.

Ключевые слова: циклофосфан, системная склеродермия, интерстициальные заболевания легких.

Контакты: Ольга Александровна Конева alloy75@yandex.ru

IMPORTANCE OF CYCLOPHOSPHANUM IN THE TREATMENT OF INTERSTITIAL LUNG LESION IN PATIENTS WITH SCLERODERMA SYSTEMATICA (A REVIEW OF LITERATURE)

O.A. Koneva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Interstitial lung diseases (ILD) are a common manifestation of scleroderma systematica (SSD) that along with pulmonary arterial hypertension remains the leading cause of death in this nosological entity. As of now, cyclophosphanum remains the only immunosuppressant recommended by the European League against Rheumatism for the treatment of ILD in SSD. The paper analyzes the papers providing evidence for the efficacy of cyclophosphanum in ILD in patients with SSD. It also considers the regimens and duration of treatment with cyclophosphanum, ways of evaluating its efficacy and effects on extrapulmonary manifestations of SSD. It is concluded that cyclophosphanum has a positive, predominantly stabilizing, effect on the course of ILD in SSD.

Key words: cyclophosphanum, scleroderma systematica, interstitial lung diseases.

Contact: Olga Aleksandrova Koneva alloy75@yandex.ru

Системная склеродермия (ССД; син. системный склероз) — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которых лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующего эндартериолита [1].

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — частое проявление системного склероза, которое наряду с легочной артериальной гипертензией (АГ) остается ведущей причиной смерти при ССД [2, 3]. Летальность среди пациентов с тяжелыми рестриктивными нарушениями при форсированной жизненной емкости легких (FVC) <55% нормы и диффузионной способности легких (DLCO) <40% нормы составляет 42% в первые 10 лет болезни [4].

Распространенность ИЗЛ при ССД варьирует от 25 до 90% в зависимости от этнической принадлежности пациентов и методов, применяемых для выявления указанного состояния [4]. По данным рентгенологического обследования

ИЗЛ выявляется у 33% пациентов с лимитированной формой склеродермии и у 40% с диффузной формой болезни [4]. При компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения интерстициальное поражение легких обнаруживается в 90—100% случаев [4, 5].

ИЗЛ вызывают изменения, отчетливо выявляемые с помощью функциональных легочных тестов. Основные группы клинически важных тестов легочной функции включают спирометрию, измерение легочных объемов и DLCO. Функциональное исследование легких является важной частью клинической медицины и применяется для диагностики заболевания легких, оценки тяжести и эффективности терапии различных легочных расстройств; дает представление о течении болезни на основании результатов последовательных тестов.

Отличительный признак ИЗЛ — рестрикция, проявляющаяся снижением легочных объемов, включая общую емкость легких (TLC), функциональную остаточную емкость (FRC), остаточный объем (RV) и жизненную емкость легких (VC), и уменьшением движущей силы экспираторного потока. В основе этого явления лежит снижение растяжимости легких из-за утолщения альвеолярных

стенок вследствие воспаления и фиброза. Спирометрия — наиболее важный способ оценки легочной функции. При проведении спирометрии пациент вдыхает и выдыхает с максимальной силой. Измеряются объемная скорость воздушного потока и изменения объема дыхательной системы. При рестриктивных нарушениях спирометрия выявляет уменьшение FVC и объема форсированного выдоха за 1 с — FEV1. Из-за снижения объема легких абсолютная объемная скорость воздушного потока также снижена, на что указывает низкая величина FEV1/FVC%.

Газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану, т.е. поглощение кислорода и выделение двуокси углерода, является решающим процессом для обеспечения тканевого метаболизма. Многие ИЗЛ имеют общие патологические признаки: интерстициальный отек, фиброз и деструкцию капилляров. Они являются причиной увеличения диффузионного расстояния, утраты капилляров, снижения объема капиллярной крови и нарушения баланса между альвеолярной вентиляцией и капиллярной перфузией. Эти факторы, вместе или по отдельности, снижают DLCO.

Максимальное снижение легочных объемов возникает в первые 2—4 года болезни, в связи с чем ранняя диагностика и лечение легочного фиброза способствуют снижению смертности пациентов с ССД [4, 6].

В настоящее время патогенез легочного фиброза, ассоциированного с ССД, до конца не изучен. Принято считать, что ведущую роль играет хроническое иммунное воспаление, ведущее к прогрессирующему повреждению легочной ткани и повышенному фиброзообразованию [7—11]. Терапевтический подход, направленный на подавление аутоиммунного воспаления, в большинстве случаев подразумевает использование глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов.

Хотя предпринимались попытки применения целого ряда лекарственных препаратов для лечения поражения легких при ССД, включая метотрексат, купренил, интерферон γ и др., наиболее обещающие результаты были получены на фоне приема циклофосфана [12, 13]. В ранних обсервационных наблюдениях лечение циклофосфаном сопровождалось замедлением прогрессирования рестриктивных вентиляционных нарушений.

Циклофосфан — широко применяемый в ревматологии цитотоксический иммуносупрессант, тормозящий продукцию цитокинов лимфоцитами посредством алкилирования различных клеточных составляющих, что приводит к подавлению воспалительного ответа. Несмотря на то что циклофосфан при интерстициальных заболеваниях легких у больных с ССД используют более 15 лет и изучению его эффективности посвящено много исследований, на сегодняшний день имеется лишь несколько высококачественных исследований данного препарата. Так, в 2006 г. D. Tashkin и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности циклофосфана у пациентов с поражением легких при ССД [14]. В исследование было включено 158 пациентов с ССД из 13 клинических центров США с признаками активного альвеолита, диагностированного на основании данных бронхоальвеолярного лаважа (при наличии в промывных водах бронхоальвеолярного лаважа нейтрофилов $\geq 2\%$ и/или эозинофилов $\geq 3\%$) и/или КТ органов грудной клетки высокого разрешения (по

наличию зон «матового стекла»). Средний возраст пациентов составил 48 лет, средняя продолжительность ССД — 3 года. При включении в исследование и затем каждые 3 мес проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД) и определяли индекс одышки Mahler (при включении в исследование — исходный индекс одышки, заменявшийся при последующих визитах на динамический индекс одышки со шкалой от -9 до +9, где «-» означал ухудшение состояния, «+» — улучшение [15]). Пациенты перорально получали циклофосфан в дозе ≤ 2 мг/кг в день или плацебо в течение 12 мес. Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение FVC.

Из основной группы 12-месячный период исследования завершили 54 (68,4%) пациента, из группы плацебо — 55 (69,6%). 8 пациентов выбыли из-за выраженного клинического ухудшения (3 — из основной группы, 2 — из группы плацебо); 5 больных умерли (2 — из основной группы, 3 — из группы плацебо). В остальных случаях отмечалось развитие побочных реакций. Достоверных различий по частоте и тяжести побочных реакций между группами получавших циклофосфан и плацебо не выявлено.

По данным исследования, через 12 мес терапии среднее абсолютное различие уровня FVC в группах пациентов, получавших циклофосфан ($66,6 \pm 1,7\%$) и плацебо ($65,6 \pm 1,6\%$), составило 2,53% ($0,28$ — $4,79\%$ при 95% ДИ), при этом результаты были лучше в активно леченной группе больных ($p < 0,03$). Уровень TLC на фоне приема циклофосфана также превышал таковой во второй группе ($70,5 \pm 1,8$ и $64,7 \pm 1,9\%$ соответственно) на 4,09% ($0,49$ — $7,65\%$, при 95% ДИ; $p = 0,026$). DLCO значимо не различалась в двух группах. Кроме того, на фоне терапии циклофосфаном отмечено достоверное уменьшение одышки в среднем на $1,4 \pm 0,23$ в отличие от группы плацебо, в которой индекс ухудшился на $1,5 \pm 0,43$ ($p < 0,001$).

Интересно, что в группе плацебо у пациентов с наиболее выраженным фиброзом (по данным КТ на момент включения в исследование) через 12 мес отмечалось более значительное снижение уровня FVC. В группе, получавшей циклофосфан, выраженность фиброза при включении в исследование значимо не влияла на изменение FVC в течение того же периода, что, вероятно, указывает на способность данного препарата замедлять прогрессирование вентиляционных нарушений у пациентов с активным процессом в легких.

Параллельно с улучшением легочных функциональных тестов и индекса одышки на фоне терапии циклофосфаном отмечены снижение степени функциональной недостаточности по данным НАQ ($-0,28$ и $-0,04$ соответственно, $p = 0,009$) и достоверно меньшие значения кожного счета по сравнению с группой плацебо ($11,9 \pm 1,3$ и $13,7 \pm 1,4$ соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, авторами показано достоверное влияние препарата на уменьшение выраженности кожного фиброза.

Хотя в группе больных, получивших циклофосфан, были достигнуты достоверно лучшие показатели FVC и TLC, клинически значимого нарастания спирографических показателей (определяемых как увеличение FVC и/или DLCO не менее чем на 10% от исходных величин [3, 16]) не произошло.

В том же году R.K. Hoyles и соавт. были опубликованы данные второго многоцентрового проспективного

рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности пульс-терапии циклофосфаном на фоне параллельного приема ГК с последующим назначением азатиоприна в качестве поддерживающей терапии [17]. В отличие от работы D.P. Tashkin и соавт. в данном исследовании пациенты получали сочетанную терапию иммуносупрессантами и ГК со значительно меньшей курсовой кумулятивной дозой циклофосфана. В исследование включено 45 пациентов с ССД из 5 клинических центров Великобритании с признаками раннего легочного фиброза, подтвержденного данными КТ высокого разрешения (HRCT) и/или данными биопсии легкого.

Больные основной группы в течение 6 мес получали преднизолон в дозе 20 мг через день и ежемесячные внутривенные инфузии циклофосфана в дозе 600 мг/м² (средняя доза — 1050 мг) и далее, в качестве поддерживающей терапии, азатиоприн в дозе 2,5 мг/кг/сут (но не более 200 мг/сут) еще 6 мес. Средний возраст пациентов составил 55 лет, средняя продолжительность ССД в группе, получавшей циклофосфан, — 33 мес, в группе плацебо — 66 мес ($p>0,05$). Первичными конечными точками оценки эффективности терапии были нарастание FVC и DLCO через 12 мес. Вторичными конечными точками были изменение счета одышки (более чем на 1 единицу) и распространенности и типа интерстициальных изменений по данным HRCT. Счет одышки определяли по модифицированному респираторному опроснику Американского торакального общества. Минимальный счет 0 выставлялся при возникновении одышки только после 30 мин интенсивной физической нагрузки; максимальный счет 20 соответствовал появлению одышки при минимальной физической активности [18].

Полностью завершили исследование 62% пациентов. Из 17 больных, выбывших из исследования, у 9 (6 — из группы плацебо) отмечено значительное ухудшение дыхательной функции, у 2 развились побочные эффекты (в основной группе), у 6 — не связанные с исследованием сопутствующие заболевания.

В группе больных, получавших активную терапию, через 12 мес значения FVC оказались в среднем на 4,19% выше по сравнению с таковыми в группе плацебо ($82,5\pm 1,3$ и $78\pm 21,6\%$ соответственно; $p=0,08$). При этом на фоне терапии циклофосфаном отмечалось нарастание FVC на 2,4%, а в группе плацебо данный показатель снизился на 3%. Остальные показатели, в том числе DLCO, через 12 мес значимо не различались.

Таким образом, оба описанных исследования продемонстрировали потенциальную способность циклофосфана улучшать дыхательную функцию легких. Тенденция к нарастанию или стабилизации вентиляционных нарушений была более очевидной, чем к ее снижению. Возможной же причиной относительно низкой эффективности циклофосфана была недостаточная длительность терапии. Кроме того, имел значение специфический отбор пациентов для исследований. Изначально исключались больные с тяжелым быстро прогрессирующим течением заболевания, сопровождавшимся значительным снижением дыхательных объемов и DLCO, ранее получавшие в связи с этим массивную цитостатическую и глюкокортикоидную терапию. Значения же FVC (68—80%) у пациентов, включен-

ных в испытания, незначительно отклонялись от нормы, и соответственно вероятность их выраженного нарастания на фоне терапии была небольшой.

Для оценки эффективности циклофосфана представляет интерес работа O. Nadashkevich и соавт. [19], которые провели открытое проспективное рандомизированное исследование циклофосфана и азатиоприна у больных с ранней диффузной ССД. В исследование включено 60 пациентов: 30 больных получали пероральную терапию циклофосфаном в дозе 2 мг/кг/сут в течение 12 мес и далее поддерживающую дозу 1 мг/кг/сут еще 6 мес; остальные — азатиоприн 2,5 мг/кг/сут 12 мес и 2 мг/кг/сут еще 6 мес. Параллельно всем пациентам проводили лечение преднизолоном (начальная доза 15 мг/сут), который к концу 6-го месяца исследования был полностью отменен. К концу исследования в группе больных, получавших циклофосфан, отмечено достоверное уменьшение кожного счета, частоты атак синдрома Рейно и СОЭ, чего не наблюдалось на фоне терапии азатиоприном. Показатели легочной функции (FVC и DLCO) в группе, получавшей азатиоприн, достоверно снизились, а при приеме циклофосфана оставались стабильными. Таким образом, исследование продемонстрировало позитивное влияние циклофосфана на эволюцию болезни и его потенциальное болезнь-модифицирующее действие при ранней стадии.

В 2008 г. С. Nannini и соавт. провели метаанализ 3 описанных выше рандомизированных и 6 проспективных observational исследований эффективности циклофосфана [16, 20—24] при ИЗЛ у больных ССД (см. таблицу) [25]. Проанализированы работы с длительностью наблюдения не менее 12 мес, в которых были представлены данные FVC и/или DLCO в точке 0 и через 12 мес терапии. Средние значения FVC при включении в исследования составляли 70% (от 51,4 до 90,4%); DLCO — 53,9% (от 38,2 до 83,5%). Длительность ИЗЛ была от 2 до 7 лет. Клинически значимыми считались различия указанных показателей в группах, получавших и не получавших циклофосфан, не менее чем на 10% или улучшение FVC и/или DLCO через 12 мес лечения также не менее чем на 10%. Авторами проанализированы схемы назначения циклофосфана, динамика показателей FVC и DLCO на фоне терапии и переносимость препарата.

До настоящего времени, несмотря на то что циклофосфан включен в рекомендации EULAR в качестве препарата для лечения ИЗЛ при ССД [26], отсутствует единое мнение о дозе циклофосфана и продолжительности терапии.

В проанализированных С. Nannini и соавт. работах дозы циклофосфана значительно различались. Пероральные дозы варьировали от 1 до 2,5 мг/кг/сут, внутривенные — от 500 до 750 мг/м² в месяц. Было отмечено, что способ введения препарата (пероральный или внутривенный) значимо не влиял на уровень изменения DLCO и FVC через 12 мес терапии. У пациентов, получавших циклофосфан перорально, FVC в среднем увеличилась на 3%, при внутривенном введении — на 1,29% ($p=0,086$). Подобным образом, в группе с пероральным приемом препарата уровень DLCO повысился на 6,38%, при внутривенном введении — на 4,68% ($p=0,6$).

При анализе рандомизированных клинических исследований обнаружено, что через 12 мес FVC у пациентов, получавших циклофосфан, была выше в среднем на 4,15% по

Основные характеристики обсервационных наблюдений, посвященных применению циклофосфана (ЦФ) при ССД [25]

| Исследование | Число пациентов | Исходные значения, % | Схема ЦФ | Доза ГК | Длительность наблюдения, мес |
|---|-----------------|-----------------------------|---|--|------------------------------|
| P. Airo и соавт. [24] | 13 | FVC—74; DLCO—41 | Внутривенно, 750 мг/м ² каждые 3 нед | Метилпреднизолон, 125 мг каждые 3 нед | 18 |
| L. Beretta и соавт. [23] | 33 | DLCO—48,8±13,5 | Перорально, 2 мг/кг/сут | Преднизолон 25 мг/сут первые 3 мес, 5 мг/сут в течение 9 мес | 12 |
| Е.М. Davas и соавт. [16]; пульс-терапия ЦФ | 8 | FVC—86,1; DLCO—60 | Внутривенно, 750 мг/м ² каждые 4 нед | Преднизолон 10 мг/сут | 12 |
| Е.М. Davas и соавт. [16]; ЦФ <i>per os</i> | 8 | FVC—73,2; DLCO—60 | Перорально, 2—2,5 мг/кг/сут | Преднизолон 10 мг/сут | 12 |
| I. Pakas и соавт. [20]; низкие дозы преднизолона | 12 | FVC—54,8; DLCO—38,2 | Внутривенно, 900 мг/кг | Преднизолон <10 мг/сут | 12 |
| I. Pakas и соавт. [20]; высокие дозы преднизолона | 16 | FVC—57,5; DLCO—48,3 | Внутривенно, 900 мг/кг | Преднизолон 1 мг/кг/сут 4 нед | 12 |
| R.M. Silver и соавт. [21] | 14 | FVC—51,4±2,5; DLCO—54,5±7,4 | Перорально, 1—2 мг/кг/сут | Преднизолон 7,7±1,2 мг/кг/сут | 24 |
| G. Valentini и соавт. [22] | 13 | DLCO—58,5 | Внутривенно, 500 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни; далее каждые 4 нед | Низкие дозы | 12 |

сравнению с получавшими плацебо или другие иммуносупрессанты, однако различия не были статистически значимыми ($p=0,08$). Показатели же DLCO через 12 мес оказались даже ниже в группе циклофосфана — на 1,41% по сравнению с контрольной группой ($p=0,66$).

Анализ обсервационных исследований показал статистически значимое нарастание показателей FVC и DLCO в среднем на 4,73 и 7,48% соответственно через 12 мес терапии циклофосфаном. Тем не менее 10% нарастания показателей легочной функции не получено ни в одной из проанализированных работ. Таким образом, данные метаанализа не подтвердили способности циклофосфана клинически значимо улучшать показатели вентиляционной функции легких. Так как у большинства больных ССД ИЗЛ протекает относительно доброкачественно, возможно, исследования в группе пациентов с быстро прогрессирующим течением легочного процесса и назначение препарата на ранних этапах развития ИЗЛ, когда процессы воспалительной инфильтрации преобладают над фибротическими, позволят более адекватно оценить его эффективность. Об этом косвенно свидетельствуют данные исследований, доказывающих большую эффективность циклофосфана у пациентов с менее выраженной рентгенологической стадией интерстициальных изменений. Так, Е.М. Davas и соавт. [16] сделали заключение, что лечение циклофосфаном малоэффективно, когда ретикулярные изменения преобладают над изменениями по типу «матового стекла». L. Beretta и соавт. [23] в открытом проспективном исследовании 33 больных ССД с активным альвеолитом, получавших циклофосфан в дозе 2 мг/кг/сут (перорально) в течение 1 года, также подтвердили, что диффузионная способность легких нарастала более значимо в случае преобладания при КТ высокого разрешения изменений по типу «матового стекла».

Остается открытым вопрос о длительности курса иммуносупрессивной терапии при ИЗЛ. Эффективность длительных курсов циклофосфана с большей его кумулятивной дозой продемонстрирована рядом ретроспективных исследований. Так, G.E. Tzelepis и соавт. [27] проанализировали 59 больных ССД с ИЗЛ, из которых 49% получали терапию циклофосфаном (внутривенно) в течение 3,3±2,4 года. Кумулятивная доза препарата составила 13,9±6,2 г. Оказалось, что среди пациентов, получивших более 12 г циклофосфана, нарастание FVC на 10% и более отмечалось в 6 раз чаще по сравнению с больными, не леченными данным препаратом. Авторы полагают, что пролонгированная терапия циклофосфаном (>1 года) повышает вероятность нарастания легочных функций в отличие от более коротких курсов. В исследовании M. Galgunery и соавт. [28] получено достоверное улучшение показателей легочных тестов у 27 пациентов с ранней диффузной ССД, в течение 2 лет получавших перорально циклофосфан в дозе 1—2 мг/кг/сут, по сравнению с 22 больными, леченными купренилом.

Перспективная в плане эффективности интенсификация терапии циклофосфаном за счет пролонгации терапии и соответственно увеличения курсовой дозы напрямую связана с проблемой переносимости. Известно, что с увеличением длительности терапии циклофосфаном возрастают число и выраженность побочных эффектов. В связи с этим возникают вопросы: как определить необходимую продолжительность лечения у конкретного пациента, и по каким параметрам оценить его эффективность?

Ряд исследователей обнаружили, что циклофосфан существенно снижает общий цитоз [29], процент гранулоцитов [30] и процент нейтрофилов в промывных водах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [3, 31]. Существует концепция использования клеточного состава промывных вод БАЛ в

качестве маркера для выявления пациентов с риском прогрессирования легочных нарушений, подтвержденная данными некоторых ретроспективных исследований пациентов с ССД. Авторами продемонстрировано, что эозинофилия и нейтрофилия в жидкости БАЛ являются предикторами прогрессирования рестриктивных изменений [3, 32—34]. Эти исследования доказывают не только, что указанные клетки отражают воспалительную активность, но и то, что альвеолярное воспаление может быть предвестником развития тяжелого рестриктивного поражения легких и легочного фиброза. Однако остается неясным, какую конкретно роль эозинофилы и нейтрофилы играют в патогенезе активного ИЗЛ у больных ССД.

Вопрос о значении клеточного состава жидкости, полученной при БАЛ, остается предметом дискуссий. Так, S. Mittoo и соавт. [35] в ретроспективном исследовании 25 пациентов с активным ИЗЛ, получавших терапию циклофосфаном в средней дозе 85,6 мг/сут в течение 1,4 года, обнаружили, что у 75% пациентов после цитостатической терапии клеточный состав БАЛ остается патологическим. Динамическое наблюдение за пациентами с сохраняющимся повышенным уровнем эозинофилов и нейтрофилов в течение $3,6 \pm 3,9$ года не выявило клинически значимого (>10%) ухудшения показателей DLCO и FVC. Персистенцию патологического состава жидкости БАЛ после лечения циклофосфаном отмечали и другие авторы. R.M. Silver и соавт. [32] также показали, что, несмотря на иммуносупрессивную терапию циклофосфаном и ГК, значимого снижения процента гранулоцитов и общего цитоза при проспективном наблюдении не произошло. R. Giacomelli и соавт. [36] после обследования в динамике 16 больных, в течение 6 мес получавших циклофосфан, заключили, что лечение достоверно не изменило соотношение клеток в промывных водах БАЛ.

Таким образом, возможность использования данных БАЛ для определения эффективности терапии циклофосфаном остается спорной.

Имеются единичные работы, в которых авторы после индукционной терапии циклофосфаном в качестве поддерживающей терапии применяли другие иммуносупрессивные препараты, что позволило уменьшить кумулятивную дозу циклофосфана. Так, в исследовании С. Раоне и соавт. [37] 13 пациентам после 12-месячного курса циклофосфана в течение следующих 12 мес назначали азатиоприн в дозе 100 мг/сут. В результате отмечено, что основные показатели (кожный счет, FVC, DLCO, HAQ), улучшившиеся при лечении циклофосфаном, оставались стабильными в течение всего периода лечения азатиоприном. Однако контролируемых исследований эффективности азатиоприна в качестве поддерживающей терапии у больных ССД с ИЗЛ до настоящего времени не проводилось. Возможно, эффект, достигнутый индукционной терапией, сохранялся бы и при отсутствии поддерживающей терапии. Проведены исследования, в которых проспективно прослежены пациенты, получившие курс лечения циклофосфаном. R.M. Silver и соавт. [38] после 6-месячной пероральной терапии циклофосфаном в дозе 1—2 мг/кг/сут отмечено достоверное нарастание FVC, сохранявшееся уже в отсутствие терапии в течение 12—24 мес. По данным В. Griffiths и соавт. [39], стабилизация показателей диффузионной способности легких, достигнутая 6-кратным ежемесячным внутривенным введением цикло-

фосфана в дозе 10 мг/кг, сохранялась еще 1 год. Через 26 мес у 67% пациентов показатели DLCO снизились на 23%. Скорость убывания данного показателя составила 0,87% в месяц. Авторы сделали заключение, что при снижении интенсивности терапии ухудшение дыхательной функции происходит у большинства больных, и предложили использовать скорость снижения DLCO в качестве маркера, определяющего интенсивность терапии. В исследовании D.P. Tashkin и соавт. [14] 72 пациента, получавшие в течение 1 года пероральную терапию циклофосфаном, после прекращения лечения были проспективно прослежены еще 12 мес. Обнаружено, что показатели дыхательной функции и HAQ продолжали улучшаться в течение 6 мес после отмены препарата, в дальнейшем отмечалось их снижение. Положительный эффект, достигнутый в отношении кожных изменений, после прекращения терапии практически сразу уменьшился. В течение всего периода наблюдения, т.е. 24 мес, сохранялось уменьшение выраженности одышки [40].

Практически во всех работах лечение ИЗЛ циклофосфаном осуществлялось в комбинации с ГК. Дозы и схемы назначения ГК у данной категории больных сильно варьировали: от низких [16, 19—22, 27], средних [12, 23, 28.] и высоких [20, 27], принимаемых ежедневно или в альтернирующем режиме, до парентерального введения в режиме пульс-терапии [24, 41—43]. Данные о преимуществах различных вариантов терапии достаточно противоречивы. Так, G.E. Pakas и соавт. [20] проведено изучение эффективности ежемесячной пульс-терапии циклофосфаном в сочетании с низкими (<10 мг/сут) и высокими (1 мг/кг/сут в течение 4 нед, в дальнейшем доза снижалась каждые 2 нед на 5 мг/сут в альтернирующем режиме) дозами преднизолона. Оказалось, что в группе, получавшей высокие дозы ГК, через год терапии наблюдалось как улучшение функциональных легочных тестов, так и уменьшение площади зон поражения легких по типу «матового стекла». В то же время в группе, леченной низкими дозами ГК, не отмечено улучшения ни по одному из показателей. Исследование же G.E. Tzelepis и соавт. [27] не выявило ассоциации между улучшением показателей FVC и дозами ГК.

Хотя основным показателем для назначения циклофосфана у пациентов с ССД остается интерстициальное поражение легких, во многих исследованиях изучалось его влияние, в том числе и на выраженность уплотнения кожи и васкулопатии. В подавляющем большинстве работ, в которых оценивался кожный счет, выявлено достоверное его снижение после лечения циклофосфаном [22, 28, 43, 44]. M. Galgoney и соавт. [28] на фоне терапии циклофосфаном отмечено достоверное снижение кожного счета, сгибательных контрактур, увеличение ротовой апертуры. При этом уменьшение выраженности уплотнения кожи в группе циклофосфана началось даже раньше, чем в группе, принимавшей купренил, который длительное время считался основным антифиброзным препаратом.

P. Caramaschi и соавт. [45] изучали влияние циклофосфана на капилляроскопическую картину сосудов ногтевого ложа. Обнаружено, что назначение препарата достоверно ассоциировалось с улучшением капилляроскопической картины. Ни в одном случае на фоне терапии не было отмечено прогрессирования сосудистых нарушений.

Для оценки эндотелиальной функции на фоне 12-месячной терапии пероральным циклофосфаном (в дозе

2—2,5 мг/кг/сут) в комбинации с ГК S. Atras и соавт. [46] изучали в динамике уровни молекул эндотелиальной адгезии и эндотелий-ассоциированные цитокины, включая Е-селектин и тромбомодулин у 30 пациентов с ранней диффузной ССД. Выявлено, что на фоне цитостатической терапии достоверно снижались уровни и Е-селектина (с 51 до 33,4 нг/мл, $p=0,01$), и тромбомодулина (с 82 до 74,6 нг/мл, $p=0,016$). Авторами предложено использовать уровни данных маркеров для мониторинга активности ССД.

В. White и соавт. [3] провели ретроспективный анализ 102 пациентов с ССД для оценки влияния терапии циклофосфаном на выживаемость. Оказалось, что среди пациентов с фибризирующим альвеолитом, получавших лечение данным препаратом, 5-летняя выживаемость была достоверно выше (89%; $p=0,01\%$) по сравнению с группой, оставшейся без лечения (71%).

Интересной представляется работа L. Veretta и соавт. [47], изучавших предикторы неэффективности циклофосфана у больных с ИЗЛ при ССД. Авторы исследовали полиморфизм гена, кодирующего ИЛ 1L, который, как полагают, способствует прогрессированию легочного фиброза при некоторых формах интерстициальных заболеваний легких. Оказалось, что у пациентов с T-889C-полиморфизмом промотера гена ИЛ 1L на фоне 12-месячной терапии циклофосфаном уровень FVC достоверно снижался в отличие от таковой у больных с wild-типом гена, у которых отмечено значимое нарастание данного показателя. Механизм негативного влияния T-889C-полиморфизма на терапевтический эффект циклофосфана остается неясным. Возможна его связь с нарастанием уровня воспалительной реакции в легочной ткани.

По данным большинства исследований, переносимость терапии циклофосфаном у пациентов с ССД была удовлетворительной. Частота развития угрожающих жизни или необратимых побочных реакций была минимальной [19, 48]. Самыми частыми и быстропроходящими реакциями были тошнота и общая слабость, развивающиеся после инфузии препарата [49—51]. Кроме того, многими авторами отмечено развитие умеренно выраженных цитопений, в основном лейкопении и нейтропении [14, 21, 49]. По данным D.R. Tashkin и соавт. [14], частота развития лейкопении и нейтропении в группе пациентов, перорально принимавших циклофосфан, была достоверно выше по сравнению с группой плацебо ($p<0,05$). Во многих работах описано развитие геморрагического цистита, изолированной гематурии, респираторных инфекций, пневмонии, однако частота их была невысокой [14, 17, 21, 22, 51]. По данным метаанализа, проведенного С. Nannini и соавт. [25], относительный риск развития побочных реакций при лечении циклофосфаном не отличался от такового в контрольной группе. Способ введения препарата (пероральный или парентеральный) существенного влияния на частоту побочных реакций не оказывал.

Однако следует отметить, что адекватная оценка частоты развития побочных реакций, особенно таких тяжелых, как онкологическая патология и недостаточность функции гонад, была лимитирована недостаточной длительностью проспективного наблюдения. При других ревматических заболеваниях назначение циклофосфана в качестве иммуносупрессивного препарата существенно повышало риск развития рака и функциональной недоста-

точности гонад с нарастанием кумулятивной дозы препарата. Риск был выше, когда препарат применялся ежедневно, по сравнению с его ежемесячными введениями, так как при ежедневном приеме кумулятивная доза препарата была в результате значительно выше даже при одинаковой длительности курса. В 2 длительных проспективных исследованиях частота развития онкологической патологии, включая рак мочевого пузыря, кожи, онкогематологические заболевания, у пациентов с ревматоидным артритом, леченных циклофосфаном, и в контрольной группе, не получавшей указанный препарат, составила соответственно 24 и 13% [52] и 18,5 и 5% [53]. При гранулематозе Вегенера риск развития рака мочевого пузыря удваивался с увеличением кумулятивной дозы на каждые 10 г, и возрастал в 8 раз при увеличении продолжительности терапии более 1 года [54]. В исследовании W.J. McCune и D.A. Fox [55] кумулятивная доза циклофосфана, приведшая к развитию недостаточности гонад у женщин 20, 30 и 40 лет, составила соответственно 20, 10 и 5 г, что было существенно ниже, чем, например, в исследовании D.P. Tashkin и соавт. [14], в котором кумулятивные дозы варьировали от 20 до 70 г. Таким образом, принимая решение о назначении циклофосфана, необходимо помнить о возможном риске развития аплазии костного мозга, геморрагического цистита, функциональной недостаточности гонад, тератогенном эффекте, а при длительном применении — о его канцерогенном действии. Препарат следует назначать с осторожностью при тяжелых заболеваниях печени и почек.

Хорошо известно кардиотоксическое действие циклофосфана, которое особенно нежелательно у пациентов с ССД, поскольку у них часто развивается кардиомиопатия. В приведенных работах, посвященных оценке эффективности данного иммуносупрессанта при ССД, не отмечено развития такого осложнения. По-видимому, применяемые дозы циклофосфана были ниже критических для кардиотоксичности. Оценка кардиальной функции до и после терапии циклофосфаном проведена С. Toledano и соавт. [56]. Сравнивалась фракция выброса левого желудочка в 2 группах пациентов с тяжелым течением ССД. Пациенты 1-й группы получили достоверно более высокие дозы циклофосфана (перед аутологичной трансплантацией костного мозга) по сравнению с пациентами 2-й группы, которым препарат вводился в виде ежемесячных пульсов. По результатам анализа не выявлено дозозависимого нарастания кардиотоксического эффекта препарата у больных ССД.

Таким образом, при анализе данных литературы складывается впечатление о скромном, но положительном, преимущественно стабилизирующем, влиянии циклофосфана на течение ИЗЛ при ССД. Сегодня циклофосфан остается единственным иммуносупрессивным препаратом, доказательная база которого оказалось достаточно убедительной, чтобы включить его в рекомендации EULAR для лечения ИЗЛ при системном склерозе [26]. В то же время нельзя не отметить, что ограниченное число контролируемых исследований с кратковременным периодом проспективного наблюдения не позволяет сделать окончательный вывод о его клинической эффективности. В настоящее время отсутствует единое мнение о дозе циклофосфана и продолжительности лечения при ИЗЛ у больных ССД, которые пока подбирают эмпирически в зависимости от клинической картины, ответа на терапию и переносимости.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993;26.
2. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1994;37:1283—9.
3. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132(12):947—54.
4. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371—90.
5. Van Laar J.M., Stolk J., Tyndall A. Scleroderma lung. Pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs* 2007;67:985—96.
6. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1994;37:1283—9.
7. Hamilton R.F. Jr, Parsley E., Holian A. Alveolar macrophages from systemic sclerosis patients: evidence for IL-4 mediated phenotype changes. *Am J Physiol Lung cell Mol Physiol* 2004;286:1202—9.
8. Wells A.U., Lorimer S., Majumdar S. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: increase in memory T-cells on lung interstitium. *Eur Respir J* 1995;8:266—71.
9. Behr J., Vogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:400—6.
10. Southcott A.M., Jones K.P., Li D. et al. Interleukin-8: differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1604—12.
11. Corrin B., Butcher D., McNulty B.J. et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-B 1 in the lungs of patients with systemic sclerosis, cryptogenic fibrosing alveolitis and other lung disorders. *Histopathology* 1994;24:145—50.
12. Steen V.D., Lanz J.K. Jr, Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthr Rheum* 1996 Jan;39(1):180.
13. Latsi P.I., Wells A.U. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:748—55.
14. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.G. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655—66.
15. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751—8.
16. Davas E.M., Peppas C., Maragou M. et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheum* 1999;18(6):455—61.
17. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthr Rheum* 2006;12(54):3962—70.
18. American Thoracic Society. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:952—6.
19. Nadashkevich O., Davis P., Fritzler M. et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25(2):205—12.
20. Pakas I., Ioannidis J.P., Malagari K. et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29(2):298—304.
21. Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20(5):838—44.
22. Valentini G., Paone C., La Montagna G. et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):35—8.
23. Beretta L., Caronni M., Raimondi M. et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol* 2007;26(2):168—72.
24. Airo P., Danieli E., Rossi M. et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase A. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):169—71.
25. Nannini C., West C.P., Ervin P.J. et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthr Res Ther* 2008;10(5):124.
26. Kowal-Bielecka O., Landeve R., Avouac J. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620—9.
27. Tzelepis G.E., Plastiras S.C., Karadimitrakis S.P. et al. Determinants of pulmonary function improvement in patients with scleroderma and interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(5):734—9.
28. Galgunery M., Apras S., Ozbalkan Z. et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003 Oct;22(4—5):289—94.
29. Varai G., Earle L., Jimenez S.A. et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998;25:1325—9.
30. Schnabel A., Reuter M., Gross W.L. Intravenous puls cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular disease. *Arthr Rheum* 1998;41:1215—20.
31. Kowal-Bielecka O., Kowal K., Rojewski J. et al. Cyclophosphamide reduced neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1343—6.
32. Silver R.M., Miller K.S., Kinsella M.B. et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990;88:470—6.
33. Behr J., Vogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:400—6.
34. Witt C., Borges A.C., John M.I. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: Bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:635—40.
35. Mittoo S., Wigley F.M., Wise R. et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthr Rheum* 2007;56(12):4195—202.
36. Giacomelli R., Valentini G., Salsano F. et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:731—6.
37. Paone C., Chiarolanza I., Cuomo G. et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):613—6.
38. Silver R.M., Warrick J.H., Kinsella M.B. et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *Rheumatol* 1993;20(5):838—44.
39. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *Rheumatol* 2002;29(11):2371—78.
40. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P. et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026—43.
41. Yiannopoulos G., Pastromas V., Antonopoulos I. et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2007;27(4):357—61.
42. Airo P., Danieli E., Parrinello G. et al.

- Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5):551—2.
43. Griffiths B., Miles S., Moss H. et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29(11):2371—8.
44. Clements P.J., Roth M.D., Elashoff R. et al. Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1641—7.
45. Caramaschi P., Volpe A., Pieropan S. et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;28(4):391—5.
46. Apras S., Ertenli I., Ozbalkan Z. et al. Effect of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthr Reum* 2003;48(8):2256—61.
47. Beretta L., Cappiello F., Barili M. et al. T-889C IL-1alpha promoter polymorphism influences the response to oral cyclophosphamide in scleroderma patients with alveolitis. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):88—91.
48. Calguneri M., Apras S., Ozbalkan Z. et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003;22(4—5):289—94.
49. Ostojic P., Damjanov N. Improvement of lung function in patients with systemic sclerosis after 6 months cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25(6):819—21.
50. D'Angelo S., Cuomo G., Paone C. et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):393—6.
51. Varai G., Earle L., Jimenez S.A. et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998;25(7):1325—9.
52. Baker G.L., Kahl L.E., Zee B.C. et al. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 1987;83:1—9.
53. Baltus J.A., Boersma J.W., Hartman A.P. et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983;42:368—73.
54. Talar-Williams C., Hijazi Y.M., Walther M.M. et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegner granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477—84.
55. McCune W.J., Fox D.A. Immunosuppressive agents: biologic effects in vivo and in vitro. In: Kammer G.M., Tsocos G.C. *Lupus: molecular and cellular pathogenesis*. Totowa N.J.: Humana Press, 1999:612—41.
56. Toledano C., Henegar C., Ilie D. et al. [Cardiopulmonary function before and after cyclophosphamide treatment in severe systemic sclerosis: comparison of monthly intravenous bolus and autologous haematopoietic stem cell transplantation] [Article in French] *Med Interne* 2005;26(6):444—52.

Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра?

З.С. Алекберова, В.Г. Барскова
НИИ ревматологии РАМН, Москва

В статье представлены данные об эффективности и безопасности колхицина при ряде ревматических заболеваний (подагра, болезнь Бехчета) и средиземноморской лихорадке. Обсуждаются вопросы токсичности.

Ключевые слова: колхицин, подагра, болезнь Бехчета.

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@irramn

COLCHICINE IN RHEUMATOLOGY: YESTERDAY AND TODAY. WILL THERE BE TOMORROW?

Z.S. Alekberova, V.G. Barskova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the efficacy and safety of colchicine in a number of rheumatic diseases (gout, Behcet's disease) and Mediterranean fever. It also discusses its toxicity.

Key words: colchicine, gout, Behcet's disease.

Contact: Viktoria Georgiyevna Barskova barskova@irramn

Есть препараты, не имеющие срока давности. К ним относится колхицин — старейшее лекарство, не потерявшее и сегодня своей «ниши» при целом ряде заболеваний. По количеству публикаций, посвященных этому препарату, можно сказать, что интерес к колхицину не падает. Несмотря на то что его терапевтический индекс очень узкий, за последнее время к классическим показаниям (подагра, болезнь Бехчета — ББ — и семейная средиземноморская лихорадка — ССЛ) добавился ряд предположений об эффективности колхицина при перикардите, кардиоваскулярных болезнях, болезнях почек и печени, амилоидозе, склеродерме.

Однако его широкое применение сдерживается не столько уровнем доказательности эффективности при той или иной болезни, сколько катастрофическим по широте и опасности спектром побочных явлений: желудочно-кишечных, печеночных, почечных, нейромышечных, церебральных, со стороны костного мозга. Практически всегда они имеют дозозависимый характер, но иногда и при использовании малых доз развиваются нежелательные явления, которые могут привести к смертельному исходу. Авторы хотели бы рассмотреть некоторые вопросы применения колхицина и сформулировать общие принципы его применения в практике ревматолога.