

# Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов

А.Г. Бочкова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

**Контакты:** Анна Георгиевна Бочкова [botchkova@inbox.ru](mailto:botchkova@inbox.ru)

**Contact:** Anna Georgiyevna Bochkova [botchkova@inbox.ru](mailto:botchkova@inbox.ru)

Лечение самых распространенных воспалительных заболеваний суставов — ревматоидного артрита (РА) и спондилоартритов (СПА), — хотя и строится на общих принципах, все же существенно различается. Так, при РА и анкилозирующем спондилите (АС) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) играют разную роль и имеют неодинаковую эффективность. Это касается как симптомов заболеваний, функциональных нарушений, так и структурных изменений. У этих заболеваний разный патогенез: при РА главной мишенью является синовиальная оболочка сустава, при АС — костная ткань; при РА основное значение имеют костно-деструктивные изменения, приводящие к появлению эрозий, а при АС — остеопролиферативные процессы, обуславливающие появление синдесмофитов и анкилоза. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) клинически улучшают течение обоих заболеваний, при этом они достоверно сдерживают развитие структурных повреждений при РА, но не влияют на костную пролиферацию при АС. БПВП эффективны при РА, но малоэффективны при АС. НПВП, особенно коксибы, способны предотвращать костную пролиферацию при АС благодаря влиянию на циклооксигеназу 2 [1].

Первым клиническим проявлением АС чаще всего бывает боль в нижней части спины, обусловленная сакроилиитом, или спондилит какого-либо отдела позвоночника. У 20—50% больных АС также наблюдается артрит периферических суставов. В целом же периферический артрит чаще отмечается при СПА, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника, псориазом, предшествующей инфекцией, и при недифференцированном СПА. В настоящее время для этой группы заболеваний созданы новые классификационные критерии периферического СПА [2]. Клинической особенностью поражения периферических суставов при всех СПА является преимущественное вовлечение крупных и средних суставов нижних конечностей и менее деструктивный характер, чем при РА. Традиционно считается, что в основе воспаления периферических суставов при СПА лежит синовит. Существенных гистологических особенностей синовита при СПА по сравнению с синовитом при РА, как правило, не отмечается. Наблюдаются гиперплазия поверхностного слоя синовиальной оболочки, диффузная лимфоцитарная и плазматическая инфильтрация и образование лимфоидных фолликулов, повышенная васкуляризация [3]. Однако результаты отдельных исследований отличаются. Так, D. Baeten и соавт. [4] установили более выраженную васкуляризацию воспаленной синовиальной оболочки при СПА (в том числе при АС), чем при РА, а также большее со-

держание макрофагов в поверхностном слое и меньшее количество лимфоцитов в субсиновальном слое. При иммуноморфологической оценке синовиальной ткани, полученной путем биопсии у 12 больных с АС (давность не менее 6 лет), не найдено повышения содержания макрофагов, но установлено одинаковое содержание CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (Т-супрессоров/Т-цитотоксических клеток), тогда как при РА определялось в 5—10 раз большее количество CD4+ лимфоцитов. Установлено, что при СПА деструкция суставного хряща, помимо синовита, может быть вызвана остеитом в результате распространения гранулематозной ткани из субхондральной кости через замыкательную костную пластинку в кальцифицированный слой хряща [5, 6]. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило также подтвердить, что у больных АС с периферическим артритом часто наблюдается отек энтезисов (энтезит) в области пораженных суставов [7]. Воспаление энтезисов — мест прикрепления сухожилий, связок, апоневрозов, капсул суставов к костям — закономерная патоморфологическая и клиническая особенность СПА. Наиболее очевидно участие воспаления в генезе таких характерных для СПА «периферических» проявлений, как поражение пяточной области (ахиллит, ахиллобурсит, подошвенный апоневрозит), области большого вертела бедренной кости (трохантерит) и сухожильного аппарата пальцев стоп и кистей (дактилит). Детальные анатомические исследования последних лет показали, что сухожильно-связочный аппарат в области пяток и пальцев имеет сложное устройство, состоит из тесно расположенных здесь многочисленных энтезисов, синовиальных сумок и связок, удерживающих сухожилия. Для обозначения сложной анатомической структуры этих образований даже предложен новый термин — «энтезисный орган» [8]. Результаты морфологических исследований позволяют предположить, что у больных СПА хроническое воспаление в энтезисах и костях продолжается на протяжении всей болезни и не склонно полностью затухать, даже когда наступает анкилозирование позвоночника или суставов. СПА свойственна отчетливая спонтанная волнообразность течения.

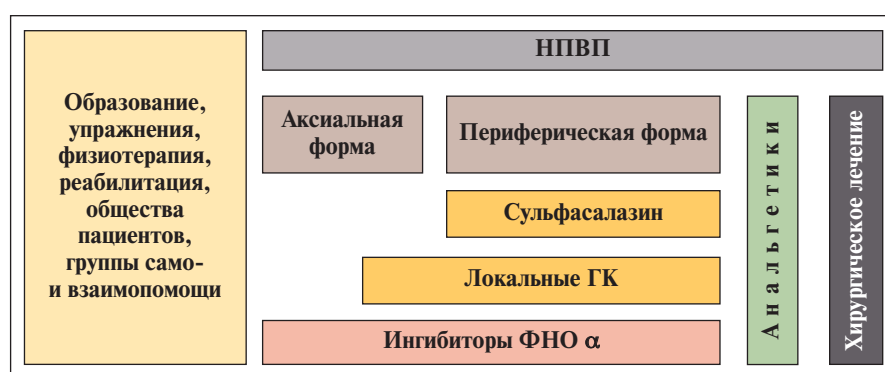
У большинства больных СПА основной противовоспалительной терапией в течение жизни являются НПВП в отличие от РА, при котором НПВП считаются симптоматическими средствами [9]. Как показали результаты проспективных исследований влияния длительной терапии НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС, постоянный прием НПВП замедляет развитие структурных изменений [10, 11]. Большинство БПВП, которые применяются при РА, у больных АС неэффективны. Среди ГИБП у больных СПА эффективны только ингибиторы ФНО  $\alpha$ . Общие

принципы лечения СПА представлены на рисунке.

Учитывая, что постоянная противовоспалительная терапия потенциально влияет на течение и исходы АС, НПВП должны быть назначены такому больному сразу после установления диагноза. Вопрос о применении глюкокортикоидов (ГК) у больных СПА обсуждается только при неэффективности НПВП. ГК в таблетированной форме в традиционных для РА низких дозах (5–10 мг) неэффективны у больных СПА, так как их действие менее выражено, чем эффект НПВП. Использование ГК системно (таблетки) при аксиальной форме СПА необоснованно с точки зрения доказательной медицины, хотя контролируемых исследований эффективности низких доз ГК при СПА не проводилось [12]. Существует несколько исследований, посвященных оценке количества ГК-мембранных рецепторов в мононуклеарных клетках крови у больных АС. В одном из них показано значительное увеличение их количества в моноцитах и В-лимфоцитах при отсутствии в Т-лимфоцитах у больных АС. Повышение уровня рецепторов к ГК не коррелировало с клинической и гуморальной активностью АС. [13]. В другом, более раннем, исследовании, выполненном на корейской популяции больных АС, показано, что уровень  $\alpha$ -ГК-рецепторов не различается у больных АС, РА и здоровых, а уровень  $\beta$ -ГК-рецепторов повышен только у больных АС, что, по мнению авторов, возможно, и определяет неэффективность низких доз ГК при АС [14]. По-видимому, эти данные могут объяснить невыраженный эффект низких доз ГК и выраженный — высоких доз ГК (внутривенная пульс-терапия или внутрисуставное введение) у больных АС.

При аксиальной форме СПА исключением является назначение ГК в таблетированной форме (с предварительной пульс-терапией) при увеите (в случае неэффективности локальной терапии), подозрении на кардит (аортит, миокардит), лихорадке. Преднизолон (метипред) используют у таких больных внутрь в средних дозах (15–30 мг) в течение 2–4 нед, поскольку длительное лечение этими дозами часто ассоциируется с серьезными нежелательными явлениями: нарушением костного метаболизма, обмена глюкозы и липидного обмена, появлением кожных высыпаний, катаракты, гастроинтестинальных осложнений.

В случаях стойкого воспаления суставов и энтезисов при СПА более целесообразна локальная терапия ГК. Введение ГК в периферические суставы при артрите и энтезите у больных СПА остается надежным средством купирования воспаления. Чаще всего с этой целью применяется Дипроспан (бетаметазона дипропионат 5 мг и бетаметазона фосфат 2 мг, MSD), который оказывает быстрое и длительное действие, его введение в энтезисы не сопровождается местными дегенеративными осложнениями и микрокристаллическими реакциями [15]. Хотя внутрисуставное введение Дипроспана не представляет сложностей для опытного ревматолога, существует ряд периферических суставов, доступ к которым затруднен. Это таранно-пяточные суставы, которые воспаляются у больных СПА чаще, чем голеностопные. Требуются определенные навыки как для определения воспаления в



Рекомендации ASAS/EULAR по ведению больных АС

этих суставах, так и для проведения внутрисуставных инъекций. В ряде случаев возникают сложности при локальной терапии энтезитов пяток. По мере использования магнитно-резонансной терапии (МРТ) для диагностики периферических проявлений СПА стало понятно, что энтезиты пяток часто сопровождаются выраженным остеоитом пяточных костей. В такой ситуации локальное введение Дипроспана в область энтезиса обычно малоэффективно и требуется более активная терапия (чаще ингибиторами ФНО  $\alpha$ ).

Поражение плечевых суставов при СПА практически всегда связано с множественными энтезитами и тендинитами в этой области или с поражением ключично-акромиального сочленения. Перед проведением локальной инъекции в плечевой сустав необходимо с помощью различных оценочных тестов точно установить, какие структуры воспалены [15]. Особенно часто энтезит возникает в области большой бугристости головки плеча, в месте прикрепления надостной мышцы. При невозможности выявить пораженные структуры целесообразно введение Дипроспана в подакромиальную сумку.

Пациенты со СПА часто жалуются на боль в суставах, при этом клинические признаки артрита могут не выявляться. В такой ситуации помогает МРТ в жироподавляющем режиме, при которой можно видеть воспалительный отек костной ткани в области пораженного энтезиса, например, прикрепления капсулы сустава при дактилитах [16]. В такой ситуации не всегда возможно локальное введение препарата точно в эту область, особенно при выраженном отеке костной ткани. В случаях же воспаления мягких тканей (сухожилий, связок, плантарной фасции) эффект локального введения ГК значительно лучше.

При аксиальном варианте течения СПА локальное введение ГК может проводиться в крестцово-подвздошные суставы (КПС), область энтезисов надостной связки (остистые отростки) и др. Опубликованы данные одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором положительно оценено введение ГК в КПС [17]. В клинической практике ситуация, при которой боль в КПС очень сильная и рефрактерная к НПВП, встречается редко. Учитывая сложность доступа к КПС, необходимость ультразвукового или рентгенологического контроля, введение ГК в КПС проводят в основном на ранней стадии АС при резистентном к НПВП изолированном сакроилиите. Нам удалось найти одно ретроспективное исследование, в котором оценивали эффект выполнявшихся под контролем рентгеноскопии инъекций ГК в латеральный атлантоакси-

альный сустав. У пациентов с воспалительными заболеваниями ( $n=10$ ) этого сустава, что нередко наблюдается при СПА и подтверждается с помощью МРТ [18], наблюдался достоверно значимый эффект по сравнению с пациентами с механической болью ( $n=16$ ) в этой области. Было показано, что при недостаточном эффекте общепринятой терапии инъекция ГК в атлантаксиальный сустав у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника является эффективной альтернативной терапией [19]. Оба этих исследования проводились в то время, когда еще широко не применялись ГИБП и не было эффективной терапии сильных воспалительных болей в этих труднодоступных суставах. Тогда же, до начала использования ГИБП, оценивали «за» и «против» локальной терапии ГК тазобедренных суставов при кокситов. В одной работе показано, что у больных без выраженных структурных изменений после двух инъекций ГК в тазобедренные суставы отмечались значительное уменьшение боли и улучшение внутренней ротации, сохранявшиеся в течение 12 нед. Число пациентов с АС в этом РКИ было небольшим ( $n=3$ ), в основном это были больные РА и остеоартрозом [20]. По мере накопления опыта лечения больных СПА ингибиторами ФНО  $\alpha$  вопрос о локальном введении ГК в такие труднодоступные области возникает только при недоступности сустава или при наличии противопоказаний для назначения анти-ФНО  $\alpha$ -терапии.

В нескольких исследованиях продемонстрирован хороший эффект внутривенного применения больших доз ГК у больных АС [21–26]. Однако число таких исследований, количество участвовавших в них пациентов и сроки наблюдения были небольшими, в связи с чем значение этой терапии при СПА неясно. Собственное исследование, посвященное сопоставлению эффективности и переносимости двух ГК (метилпреднизолона и дексаметазона), различных режимов лечения и оценке влияния терапии на отдельные симптомы заболевания не полностью прояснило этот вопрос [26]. Быстрый симптоматический эффект отмечался более чем у половины (59%) больных в отношении всех основных проявлений АС: спондилита, коксита, артрита перифе-

рических суставов. Однако отдаленные результаты оказались менее оптимистичными: по оценке пациентов, только у 1/5 из них эффект сохранялся более 3 мес, а при оценке по опроснику BASDAI эффект до 3 мес наблюдался у 9% и ни в одном случае он не длился более 3 мес. У большинства пациентов с кокситом сразу после завершения терапии ГК (через 1 сут) отмечалось значительное достоверное уменьшение боли и количества выпота в тазобедренных суставах. Однако и боль, и выпот возобновлялись спустя короткое время (через 3 дня — 1 мес). Таким образом, внутривенное введение высоких доз ГК способно быстро и порой значительно уменьшить выраженность воспаления в позвоночнике и тазобедренных суставах, но только на непродолжительный период. Поскольку длительность эффекта индивидуальна и заранее неизвестна, внутривенное введение ГК иногда оправдано при выраженной активности заболевания. Следует отметить также, что применение высоких доз ГК позволяет уточнить истинную активность воспаления в сложных случаях при значительной длительности АС. Принимая во внимание возможность плацебо-эффекта у больных АС (довольно выраженного, по данным ряда исследований), нельзя исключить, что частота и степень выраженности улучшения, которые мы связываем с внутривенным введением ГК, на самом деле значительно меньше.

Таким образом, вопрос о применении ГК у больных СПА обсуждается только при неэффективности или недостаточной эффективности НПВП. Использование ГК системно (в таблетированной форме) при аксиальной форме СПА необоснованно с точки зрения доказательной медицины. Исключением является назначение ГК в таблетированной форме при увеите (при неэффективности локальной терапии), подозрении на кардит (аортит, миокардит), лихорадке. При периферическом артрите и энтезитах локальное введение ГК высокоэффективно и должно быть обязательно использовано наряду с НПВП до назначения ингибиторов ФНО  $\alpha$ . При выраженной активности заболевания и противопоказаниях к назначению ингибиторов ФНО  $\alpha$  иногда оправдано внутривенное введение высоких доз ГК.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Braun J., Sieper J. Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl. 55):S146–7.
- Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society classification for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
- Revell P.A., Mayston V. Histopathology of the synovial membrane of peripheral joints in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:579–86.
- Baeten D., Demetter P., Cuvelier C. et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59:945–53.
- Kidd B.L., Moore K., Walters M.T. et al. Immunohistological features of synovitis in ankylosing spondylitis: a comparison with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:92–8.
- Pasion E.G., Goodfellow J.W. Pre-ankylosing spondylitis: histopathological report. *Ann Rheum Dis* 1975;34:92–7.
- McGonagle D., Gibbon W., O'Connor P. et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondyloarthropathy. *Arthr Rheum* 1998;41:694–700.
- Benjamin M., Moriggl B., Brenner E. et al. The renthesis organx concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthr Rheum* 2004;50:3306–13.
- Song I.H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M. et al. Benefits and Risks of Ankylosing Spondylitis Treatment with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Arthr Rheum* 2008;58:929–38.
- Wanders A., van der Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2005;52:1756–65.
- Boersma J.W. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazon. *Scand J Rheumatol* 1976;5:60–4.
- Spies C.M., Burmester G.R., Buttgeriet F. Analyses of similarities and differences in glucocorticoid therapy between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis — a systematic comparison. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl. 55):S152–8.
- Tryc A.B., Spies C.M., Schneider U. et al. Membrane glucocorticoid receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2249–53.
- Lee C.K., Lee E.Y., Cho Y.S. et al. Increased expression of glucocorticoid receptor beta messenger RNA in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med* 2005;20(2):146–51.
- Беленький А.Г. Локальная инъекционная терапия при заболеваниях опорно-

- двигательного аппарата. М., 2003;3.
16. Lopes-Larrea C., Diaz-Pena R. Molecular mechanisms of spondyloarthritis. Advanced in experimental medicine and biology. New York, 2009(649);64.
  17. Braun J. Injection of Corticosteroids into the Sacroiliac Joint of SpA Patients with Sacroiliitis. J Rheumatol 1996;23:659—64.
  18. Bochkova A.G., Levshakova A.V. Active inflammatory and postinflammatory lesions in the atlantoaxial joint detected by magnetic resonance imaging in patients with early ankylosing spondylitis. EULAR 2010: abst FRI 0360.
  19. Glemarec J., Guillot P., Laborie Y. et al. Intraarticular glucocorticosteroid injection into the lateral atlantoaxial joint under fluoroscopic control. A retrospective comparative study in patients with mechanical and inflammatory disorders. Joint Bone Spine 2000;67(1):54—61.
  20. Plant M.J., Borg A.A., Dziedzic K. et al. Radiographic patterns and response to corticosteroid hip injection. Ann Rheum Dis 1997;56(8):476—80.
  21. Mintz G., Enriquez R.D., Mercado U. et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. Arthr Rheum 1981;24(5):734—6.
  22. Ejstrup L., Peters N.D. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. Dan Med Bull 1985;32(4):231—3.
  23. Бурдейный А.П. Эффективность пульс-терапии при серонегативных спондилоартритах (предварительное сообщение). Тер арх 1987;59(4):84—8.
  24. Peters N.D., Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 1992;21(3):134—8.
  25. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом. Тер арх 2006;12:71—5.
  26. Nasswetter G., Pineiro D.J., Garcia Morteo O.M. et al. Holter monitoring in ankylosing spondylitis patients during methylprednisolone pulse therapy. Clin Rheumatol 1984;3(1):29—31.

## Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: что мы узнали в 2010 году?

А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Contact:** Andrei Evgenyevich Karateyev [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

Одним из наиболее интересных событий минувшего года стало начало использования в нашей стране эторикоксиба, представителя последней генерации селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2). Нет сомнений, что появление этого современного препарата, обладающего важными клиническими достоинствами, значительно расширило возможности проведения эффективной и безопасной анальгетической терапии. Однако это также позволяет существенно пополнить наши знания о важнейших аспектах применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Не будет преувеличением сказать, что ни один из представителей НПВП не появлялся на российском фармацевтическом рынке после столь серьезной и всесторонней проверки в многочисленных, хорошо организованных и масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). А с точки зрения «доказательной медицины» РКИ — наиболее ценное средство оценки «плюсов» и «минусов» того или иного препарата. В клинических испытаниях было показано, что эторикоксиб является весьма эффективным препаратом для лечения как острой боли (в том числе послеоперационной), так и хронического болевого синдрома, сопровождающего тяжелые ревматические заболевания. Он оказался весьма действенным при остром подагрическом артрите, ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите (АС), остеоартрозе (ОА), боли в нижней части спины (БНЧС) и др. [1, 2] Во всех случаях препарат не уступал по лечебному действию традиционным НПВП, даже таким сильным, как индометацин, или превосходил их.

Главным достоинством эторикоксиба является высокий уровень безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что доказано в большом числе РКИ, часть из которых плацебоконтролируемые, и соответствующем метаанализе, а также двух масштабных «эндоскопических» исследованиях [3, 4]. Поскольку эторикоксиб относится к высокоселективным НПВП (коксибам), огромное внимание исследователей было приковано к проблеме осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Для изучения этого вопроса, помимо ряда предрегистрационных РКИ [5], было проведено крупнейшее по масштабам (n=34 000) и чрезвычайно продолжительное (в среднем 1,5 года) клиническое испытание — программа MEDAL. Это исследование доказало, что эторикоксиб не отличается по риску развития кардиоваскулярных катастроф от наиболее популярного представителя традиционных НПВП диклофенака [6].

Успех продвижения эторикоксиба в нашей стране определило блестящее сочетание фармакологических свойств — быстрое действие, 24-часовой эффект, широкий диапазон терапевтических доз, а также мощная доказательная база. За минувший год врачи многих специальностей опробовали этот препарат и составили о нем собственное мнение.

Во всем мире продолжают исследования эторикоксиба. Эта работа проходит на фоне постоянного развития концепции применения НПВП, появления принципиально новых лекарственных групп (генно-инженерные биологические препараты — ГИБП), а также стремительного развития информационных технологий, позволяющих проводить масштабные эпидемиологические исследования и активно отслеживать ситуацию в реальной клиниче-