

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Академик РАН, профессор, **Е.Л. Насонов**,
Москва, Россия

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, *д.м.н., Москва, Россия*

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, *к.м.н., Москва, Россия*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, *д.м.н., Москва, Россия*
Е.А. Галушко, *д.м.н., Москва, Россия*
И.С. Дыдыкина, *к.м.н., Москва, Россия*
А.Е. Каратеев, *д.м.н., Москва, Россия*
И.П. Никишина, *к.м.н., Москва, Россия*
Т.А. Раскина, *д.м.н., Кемерово, Россия*
Н.В. Торопцова, *д.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Шостак, *д.м.н., Москва, Россия*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.Г. Гроппа, *д.м.н., Кишинев, Молдова*
А.И. Дубиков, *д.м.н., Владивосток, Россия*
Н.В. Загородний, *д.м.н., Москва, Россия*
И.А. Зборовская, *д.м.н., Волгоград, Россия*
Т.К. Логинова, *д.м.н., Москва, Россия*
Л.В. Лучихина, *д.м.н., Москва, Россия*
К.А. Лыткина, *к.м.н., Москва, Россия*
Н.А. Мухин, *академик РАН, Москва, Россия*
С.Е. Мясоедова, *д.м.н., Иваново, Россия*
Б.Ф. Немцов, *д.м.н., Киров, Россия*
С.Ш. Сулейманов, *д.м.н., Хабаровск, Россия*
Н.А. Хитров, *д.м.н., Москва, Россия*

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, *профессор, Израиль*
А. Баланеску, *профессор, Румыния*
Е. Кухарж, *профессор, Польша*
И. Эртенли, *профессор, Турция*

SCIENTIFIC SUPERVISOR

Academician of the Russian Academy of Sciences,
Professor **E.L. Nasonov**, *Moscow, Russia*

EDITOR-IN-CHIEF

D.E. Karateev, *MD, DSc, Moscow, Russia*

Executive Secretary

O.N. Egorova, *MD, PhD, Moscow, Russia*

CO-EDITORS

B.S. Belov, *MD, DSc, Moscow, Russia*
E.A. Galushko, *MD, DSc, Moscow, Russia*
I.S. Dydykina, *MD, PhD, Moscow, Russia*
A.E. Karateev, *MD, DSc, Moscow, Russia*
I.P. Nikishina, *MD, PhD, Moscow, Russia*
T.A. Raskina, *MD, DSc, Kemerovo, Russia*
N.V. Toroptsova, *MD, DSc, Moscow, Russia*
N.A. Shostak, *MD, DSc, Moscow, Russia*

ASSOCIATE EDITORS

L.G. Groppa, *MD, DSc, Chisinau, Moldova*
A.I. Dubikov, *MD, DSc, Vladivostok, Russia*
N.V. Zagorodniy, *MD, DSc, Moscow, Russia*
I.A. Zborovskaya, *MD, DSc, Volgograd, Russia*
T.K. Loginova, *MD, DSc, Moscow, Russia*
L.V. Luchikhina, *MD, DSc, Moscow, Russia*
K.A. Lytkina, *MD, PhD, Moscow, Russia*
N.A. Mukhin, *Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*
S.Ye. Myasoyedova, *MD, DSc, Ivanovo, Russia*
B.F. Nemtsov, *MD, DSc, Kirov, Russia*
S.Sh. Suleimanov, *MD, DSc, Khabarovsk, Russia*
N.A. Khitrov, *MD, DSc, Moscow, Russia*

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, *MD, Israel*
A. Balanesku, *MD, Romania*
E. Kucharz, *MD, PhD, Poland*
I. Ertenli, *MD, Turkey*

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 20,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://www.mrj.ima-press.net>

в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

на сайте НИИР РАМН: <http://rheumatology.beweb.ru/doctor/zhurnaly/sr/>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Почта России»: **70678**

2'14

Современная
ревматология,
2014, №2, 1–101

Отпечатано
в типографии
«Деком»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Олюнин Ю.А.	
Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика	4
Белов Б.С.	
Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом	10
Чичасова Н.В.	
Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов	17
Каратеев Д.Е.	
Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность	24

ЛЕКЦИИ

Клюквина Н.Г.	
Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке	30
Алекперов Р.Т.	
Синдром Рейно в практике ревматолога	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.	
Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование)	47
Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Горячев Д.В., Шахраманова Е.Л., Аношенкова О.Н., Дегула Н.Р.	
Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования)	52

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Лучихина Е.Л.	
Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите	55

ОБЗОРЫ

Коротаева Т.В.	
Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии	60
Чичасова Н.В., Иголкина Е.В.	
Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе	65
Каратеев А.Е.	
На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил	72

РЕНГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Смирнов А.В.	
Рентгенологическая диагностика мутилирующего артрита при псориатическом артрите	79

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Каратеев А.Е.	
Фармакотерапия люмбагии	84
Балабанова Р.М.	
Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению	92
Баранова И.А.	
Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза	96

C O N T E N T S

URGENT PROBLEMS IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Olyunin Yu.A.

Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice	4
--	---

Belov B.S.

Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis	10
---	----

Chichasova N.V.

EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use	17
--	----

Karateev D.E.

How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity	24
---	----

LECTURES

Klyukvina N.G.

Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus	30
--	----

Alekperov R.T.

Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice	37
---	----

ORIGINAL STUDIES

Nikitinskaya O.A., Toropectova N.V.

Current state of diagnostic and treatment of osteoporosis in real-life clinical practice (a pilot study)	47
--	----

Balabanova R.M., Dubinina T.B., Goryachev D.V.,

Shakhramanova E.L., Anoshenkova O.N., Degula N.R.

Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study)	52
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Luchikhina E.L.

The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis	55
---	----

REVIEWS

Korotaeva T.V.

Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets	60
--	----

Chichasova N.V., Igolkina E.V.

Current therapy of fibromyalgia syndrome	65
--	----

Karateev A.E.

On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil	72
---	----

X-RAY DIAGNOSTIC IMAGING

Smirnov A.V.

X-ray diagnosis of mutilating arthritis in patients with psoriatic arthritis	79
--	----

PHARMACOTHERAPY

Karateev A.E.

Pharmacotherapy for lumbago	84
-----------------------------------	----

Balabanova R.M.

Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment	92
--	----

Baranova I.A.

New possibilities for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	96
--	----

Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика

Олюнин Ю.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Результаты исследований, проведенных за последние два десятилетия, стали основой для разработки рекомендаций EULAR по лечению ревматоидного артрита (РА), обновленный вариант которых был недавно опубликован.

В соответствии с этими рекомендациями тактика ведения больного в каждом конкретном случае зависит в первую очередь от имеющегося у него уровня активности болезни. Этот показатель определяет частоту осмотров пациента, выбор противоревматического препарата и необходимость коррекции терапии. Пациентам с активным РА (с высокой или умеренной активностью), не получавшим ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), показано назначение метотрексата. При более низкой активности может быть использован другой БПВП. Эффективность терапии оценивается уже через 3 мес после ее назначения. К этому времени должно быть достигнуто клиническое улучшение, которое определяется как снижение активности РА с высокой до умеренной. Однако целью терапии является не просто клиническое улучшение, а низкая активность заболевания или ремиссия, которая должна быть достигнута не позднее чем через 6 мес после начала лечения. Если максимальная доза препарата не позволяет достичь клинического улучшения через 3 мес и низкой активности через 6 мес, следует рассмотреть вопрос о коррекции терапии.

Для определения уровня активности РА эксперты EULAR рекомендуют использовать суммарные индексы, включающие показатели суставного счета (DAS28, SDAI или CDAI).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; определение активности ревматоидного артрита; рекомендации EULAR.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. Современная ревматология. 2014;(2):15–20.

Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice

Olyunin Yu.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The results of studies conducted over the past two decades were used to elaborate EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis (RA); the updated recommendations have recently been published.

In accordance with these recommendations, the tactics in management of each patient is determined by the disease activity. This indicator determines the frequency of examination for the patient, selection of an anti-rheumatic drug, and the need for therapy correction.

Methotrexate is recommended to patients with active RA (high or moderate activity) naïve to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Another DMARD can be used for patients with lower activity of RA. Therapy effectiveness is evaluated as soon as 3 months after its prescription. Clinical improvement (decrease in RA activity from high to moderate) needs to be achieved by this time. However, the aim of therapy is to achieve low disease activity or remission (that needs to be achieved earlier than 6 month after the therapy was started) rather than clinical improvement only. If the maximum dose of a drug results neither in clinical improvement after 3 months nor in low activity after 6 months, the therapy should be corrected. EULAR experts recommend using the overall score that includes joint score indices (DAS28, SDAI or CDAI) to assess the level of RA activity.

Keywords: rheumatoid arthritis; assessment of rheumatoid arthritis activity; EULAR recommendations.

Contacts: Yury A. Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

Reference: Olyunin YuA. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis: recommendations and practice. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):15–20. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-15-20>

За последнее время подходы к лечению ревматоидного артрита (РА) претерпели значительные изменения. Существенно расширились возможности оказания эффективной помощи больным РА благодаря появлению новых противоревматических препаратов. Однако можно без преувеличения

сказать, что успехи, которые были достигнуты в лечении данного заболевания, в равной степени обусловлены разработкой новых принципов ведения больных. Использование их в клинической практике позволяет наиболее полно реализовать терапевтический потенциал имеющихся лекарственных

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

средств и значительно улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам. Результаты исследований, проведенных за последние два десятилетия, стали основой для разработки рекомендаций EULAR по лечению РА, обновленный вариант которых был недавно опубликован [1].

В соответствии с этими рекомендациями тактика ведения больного в каждом конкретном случае зависит в первую очередь от имеющегося у него уровня активности болезни. Этот показатель определяет частоту осмотров пациента, выбор противоревматического препарата и необходимость коррекции противоревматической терапии. В настоящее время принято выделять четыре уровня активности РА: высокую, умеренную, низкую и ремиссию. Эксперты EULAR считают, что больного с активным РА необходимо осматривать каждые 1–3 мес. В данном случае под активным РА понимают высокую или умеренную активность заболевания. Пациентов, у которых стабильно сохраняется низкая активность или ремиссия, можно осматривать реже — 1 раз в 6–12 мес.

Пациентам с активным РА (с высокой или умеренной активностью), ранее не получавшим базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), показано назначение метотрексата. При более низкой активности может быть использован другой БПВП. Эффективность терапии оценивается уже через 3 мес после ее назначения. К этому времени должно быть достигнуто клиническое улучшение, которое определяется как снижение активности РА с высокой до умеренной. Однако целью проводимой терапии является не просто клиническое улучшение, а низкая активность заболевания или ремиссия, которая должна быть достигнута не позднее чем через 6 мес после начала лечения. Если максимальная доза препарата не позволяет достичь клинического улучшения через 3 мес и низкой активности через 6 мес, следует рассмотреть вопрос о соответствующей коррекции терапии.

Для определения уровня активности РА эксперты Европейской антиревматической лиги (EULAR) рекомендуют использовать суммарные индексы, включающие показатели суставного счета. Ранее такая оценка выполнялась только при проведении испытаний лекарственных средств. В рутинной клинической практике статус больного оценивался произвольно исходя из личного опыта и квалификации врача. Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять симптомы и сдерживать прогрессирование РА. Однако их широкое внедрение связано со значительными финансовыми затратами и существенным риском неблагоприятных реакций. Поэтому после появления этих средств особенно остро встал вопрос о необходимости формулирования конкретной цели лечения, четких показаний для назначения различных препаратов и применении надежных методов оценки эффективности лечения. Подготовка соответствующей рекомендации возможна только на основе количественной оценки активности заболевания.

Развивающееся при РА хроническое воспаление сопровождается различными изменениями, которые могут быть обнаружены при клиническом, лабораторном и инструментальном исследовании. Особенно ярким и динамичным проявлением РА являются признаки воспалительного процесса. К ним относятся прежде всего боль, припухлость и болезненность суставов при пальпации, утренняя скованность. Обычно ведущее место в клинической картине РА занимает боль.

Это один из самых существенных компонентов, определяющих статус пациента. Несмотря на появление новых противоревматических препаратов, позволяющих более эффективно контролировать симптомы заболевания, боль в суставах остается самым значимым для пациента проявлением болезни [2]. Выраженность артралгий при РА обычно определяют в миллиметрах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), которая представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см. Крайняя левая точка на этой линии считается нулевой отметкой и обозначает отсутствие боли, а крайняя правая соответствует максимально возможной боли. Пациент определяет уровень боли, проводя вертикальную черту, которая пересекает шкалу в соответствующей точке.

Чтобы охарактеризовать восприятие пациентом болезни в целом, с учетом всех имеющихся нарушений, было предложено объединить все аспекты негативного влияния РА в общей оценке состояния здоровья больным (ООЗБ). Данный показатель обозначают также термином «общая оценка активности болезни больным» (ООАБ). ООЗБ во многом зависит от психологических особенностей пациента. Разные больные неодинаково воспринимают сходные патологические изменения. При этом восприятие больного в значительной мере определяет его способность адаптироваться к нарушениям, связанным с поражением суставов [3]. Величина ООЗБ во многом зависит от интенсивности боли и выраженности функциональных нарушений. Она коррелирует с количеством болезненных при пальпации суставов и во многом отражает изменение качества жизни больных. Существенное влияние на этот показатель оказывает и уровень образования больного [4].

Еще одним обобщающим показателем, отражающим одновременно различные аспекты заболевания, является общая оценка активности болезни врачом (ООАВ). Она отличается хорошей воспроизводимостью и отчетливо коррелирует с ООЗБ. Тем не менее эти два показателя базируются на разных исходных данных. При определении ООАВ могут учитываться не только жалобы больного, но и такие объективные параметры, как число припухших суставов (ЧПС), число болезненных суставов (ЧБС) и острофазовые показатели, а также любые другие факторы, которые представляются врачу значимыми. Поэтому величина ООАВ зависит прежде всего от личного опыта и квалификации врача.

Припухлость и болезненность суставов при объективном исследовании (при пальпации и движении) относятся к числу наиболее характерных объективных признаков воспалительного поражения. Поэтому количественная оценка этих показателей используется во всех основных системах определения активности РА. Регистрация ЧПС и ЧБС позволяет охарактеризовать распространенность воспалительного процесса. ЧБС может также в определенной степени отражать выраженность боли в суставах. Поскольку связь между болезненностью и припухлостью суставов варьирует как у разных больных, так и с течением времени у одного больного, для характеристики суставного статуса принято определять оба эти показателя.

В настоящее время не существует единого подхода к регистрации припухлости и болезненности суставов. Способы их определения в клинических исследованиях различаются по числу оцениваемых суставов, а также по тому, учитываются ли степень выраженности признака для каждого сустава и размер самого пораженного сустава. Наиболее распро-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

страненными вариантами суставного счета являются полный, основанный на оценке 68/66 суставов, и сокращенный, предусматривающий исследование 28 суставов.

Полный вариант суставного счета включает оценку болезненности 68 суставов: височно-нижнечелюстных, грудно-ключичных, ключично-акромиальных, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, межфаланговых суставов больших пальцев и дистальных межфаланговых суставов кистей, тазобедренных, коленных, голеностопных, таранно-пяточных, плюсневых, межфаланговых суставов больших пальцев и проксимальных межфаланговых суставов пальцев стоп. Припухлость оценивается по тем же суставам за исключением тазобедренных.

Для рутинной практики полный вариант суставного счета представляется слишком громоздким и в настоящее время наиболее широко применяется суставной счет, основанный на оценке 28 суставов (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, плечевых, локтевых, коленных). Эти суставы поражаются при РА в первую очередь. Кроме того, в силу анатомических особенностей они хорошо доступны для объективного исследования (за исключением плечевых суставов). Их состояние можно оценить более надежно, чем изменения суставов стоп и голеностопных суставов.

Характерный для РА системный воспалительный процесс вызывает изменения не только параметров, характеризующих клинический статус больного, но и целого ряда лабораторных показателей. В настоящее время наиболее информативными лабораторными признаками, характеризующими воспалительную активность, считаются СОЭ и СРБ. Эти количественные показатели активности РА давно применяются не только в клинических испытаниях, но и в повседневной практике.

В целом увеличение СОЭ считается общепризнанным проявлением активного воспалительного процесса. Однако развитие артрита не всегда сопровождается повышением этого показателя. Наличие объективных признаков активного артрита при нормальной СОЭ показывает, что сама по себе регистрация этого показателя не позволяет надежно оценивать активность заболевания. Тем не менее в определенной степени СОЭ отражает характер развивающегося при РА патологического процесса. На это указывает наличие четкой корреляции между значениями СОЭ и такими важнейшими показателями тяжести заболевания, как прогрессирование рентгенологических изменений и смертность больных [5].

Второй общепринятый лабораторный показатель активности РА — СРБ. Некоторые авторы считают, что именно СРБ может быть оптимальным биохимическим маркером выраженности воспаления при РА [6]. Как и СОЭ, уровень СРБ является хорошим предиктором прогрессирования рентгенологических изменений [7]. L. Gossec и соавт. [8], наблюдавшие в течение 5 лет 191 больного с ранней стадией РА, показали, что наряду с такими показателями, как DAS, индекс Ричи, ООЗБ и утренняя скованность, исходное значение СРБ являлось предиктором ремиссии заболевания через 5 лет после начала наблюдения.

При сопоставлении значений СОЭ и СРБ с клиническими признаками активности у 774 больных РА F. Wolfe [9] отмечал, что для обоих лабораторных показателей коэффи-

циенты корреляции были примерно одинаковы: 0,248 для СОЭ и 0,259 для СРБ. В 28% случаев имелось несоответствие СОЭ и СРБ. Автор считает, что причиной этого несоответствия может быть влияние концентрации иммуноглобулинов, ревматоидного фактора и гемоглобина на величину СОЭ. Поэтому СРБ может лучше характеризовать выраженность острофазового ответа, но СОЭ более адекватно отражает общую активность патологического процесса. M.M. Ward [10] сопоставлял информативность СОЭ и СРБ, анализируя результаты 63 клинических исследований, в которых была представлена достаточная информация об этих показателях. Автор отмечает, что после 12 и 24 нед лечения СОЭ лучше отражала динамику воспалительной активности, чем СРБ.

В начале 90-х годов Американской коллегией ревматологов (АКР) был разработан перечень наиболее информативных показателей активности РА [11], в который были включены 7 параметров: ЧБС, ЧПС, оценка боли, ООАБ, ООАВ, оценка функциональных нарушений и один из лабораторных показателей воспалительной активности (на выбор СОЭ или СРБ). Кроме того, при испытаниях базисных препаратов, продолжающихся не менее 1 года, рекомендовано использовать рентгенологическое исследование суставов. Однако ни один из этих признаков сам по себе не позволяет достоверно определить уровень активности патологического процесса в целом и не может считаться единственным критерием воспалительной активности. Поэтому она оценивается по совокупности признаков, которые принято объединять в составе суммарных индексов.

Первым из таких индексов стал disease activity score (DAS). Оригинальный DAS вычислялся по четырем исходным параметрам: индексу Ричи, ЧПС, ООЗБ и СОЭ [12]. Значение каждого из них подвергалось специальному математическому преобразованию, после чего все четыре показателя суммировались.

При разработке DAS признаком высокой активности РА считалось решение врача о необходимости усиления терапии БПВП. Отсутствие такой необходимости расценивалось как признак низкой активности. У 75% больных с низкой активностью DAS был $<2,4$, а у 75% больных с высокой активностью DAS $>3,7$. Поэтому DAS $<2,4$ был определен как показатель низкой, DAS $>3,7$ — высокой, а DAS от 2,4 до 3,7 — умеренной активности РА. Уровень улучшения по DAS, позволяющий зафиксировать хороший эффект лечения, был обозначен как уменьшение этого показателя, как минимум вдвое превышающее ошибку измерения, равную 0,6. Эффект лечения было предложено расценивать как хороший в тех случаях, когда динамика DAS $>1,2$, а его конечный уровень $\leq 2,4$. Отсутствие эффекта регистрируется, если динамика $<0,6$ или колеблется от 0,6 до 1,2 при конечном уровне DAS $>3,7$. В остальных случаях эффект оценивается как удовлетворительный. Результаты оценки эффективности по DAS достоверно коррелировали с характером прогрессирования рентгенологических изменений [13].

При вычислении оригинального показателя DAS использовался расширенный вариант суставного счета, который предусматривал оценку припухлости 44 суставов и определение болезненности суставов с использованием индекса Ричи. Позднее был разработан модифицированный показатель, основанный на исследовании болезненности и припухлости 28 суставов [14]. Этот вариант DAS известен как DAS28.

$DAS28=0,56\sqrt{ЧБС}+0,28\sqrt{ЧПС}+0,70\ln COЭ+0,014003Б$.

При этом ООЗБ оценивается по ВАШ (в мм), СОЭ — (по Westergren).

В специальных исследованиях было показано, что DAS28 хорошо коррелирует с DAS и является таким же валидным, как и оригинальный показатель. Однако диапазоны, определяющие различные степени активности РА, для DAS и DAS28 не совпадают [15]. Высокой активности соответствуют значения $DAS28 > 5,1$. Низкая активность регистрируется при $DAS28 < 3,2$. Диапазон DAS28 от 3,2 до 5,1 соответствует умеренной активности. Эффект лечения по DAS28 расценивается как хороший в тех случаях, когда показатель снижается более чем на 1,2, а его конечный уровень $< 3,2$. Если динамика $DAS28 < 0,6$ или колеблется от 0,6 до 1,2 при конечном уровне $> 5,1$, лечение считается неэффективным. В остальных случаях эффект расценивается как удовлетворительный. M.L. Prevoo и соавт. [16], которые оценивали значения оригинального индекса DAS у больных РА, соответствовавших критериям ремиссии АКР, считают, что $DAS < 1,6$ можно расценивать как признак ремиссии РА. J. Fransen и соавт. [17], которые провели аналогичную работу для DAS28, указывают, что ремиссию можно зафиксировать в тех случаях, когда значение этого показателя $< 2,6$.

J.S. Smolen и соавт. [18] предложили упростить процедуру вычисления суммарного показателя активности за счет исключения предварительной математической обработки исходных данных. Они разработали упрощенный индекс активности болезни — simplified disease activity index (SDAI), близкий по набору исходных компонентов к DAS28, но отличающийся от него включением ООАВ. В качестве острофазового показателя авторы использовали СРБ. Пять исходных параметров (ЧБС, ЧПС, ООАВ, ООАБ и СРБ) суммируются без предварительной обработки.

$SDAI=ООАВ+ООАБ+ЧПС+ЧБС+СРБ$.

Для определения значений SDAI, соответствующих различным уровням активности, была сформирована группа экспертов, которые оценивали результаты обследования больных РА. Для каждого клинического случая экспертам было предложено оценить активность болезни как низкую, умеренную или высокую. При этом было установлено, что значения $SDAI < 20$ соответствуют низкой, от 20 до 40 — умеренной и > 40 — высокой активности.

B.F. Leeb и соавт. [19] сопоставили результаты использования SDAI и DAS28 для оценки активности РА у 399 больных. Они отмечают, что значения индексов хорошо коррелируют между собой, однако наблюдаются серьезные расхождения в результатах определения уровня активности болезни. Аналогичные расхождения при определении уровня активности РА по SDAI и DAS28 наблюдали также H.A. Чемерис и соавт. [20].

Через 2 года после разработки SDAI его создатели предложили новые пограничные значения этого индекса, которые резко отличались от предыдущих [21]. На этот раз была сформирована другая группа экспертов. Они также получили данные обследования больных РА и должны были определить активность болезни как высокую, умеренную, низкую или ремиссию. При этом было показано, что $SDAI > 26$ соответствует высокой, $26 \leq SDAI < 11$ — умеренной, $11 \leq SDAI < 3,3$ — низкой активности РА, а $SDAI \leq 3,3$ — ремиссии. Авторы полагают, что такое серьезное расхождение связано с тем, что разные врачи могут по-разному трактовать

проявления болезни. Кроме того, было установлено, что СРБ не оказывает существенного влияния на результат определения активности по SDAI [22]. Поэтому было принято решение о создании более простого клинического индекса активности болезни — clinical disease activity index (CDAI), который вычисляется без учета СРБ.

$CDAI=ООАВ+ООАБ+ЧПС+ЧБС$.

$CDAI > 22$ было предложено считать признаком высокой, $22 \leq CDAI < 10$ — умеренной, $10 \leq CDAI < 2,8$ — низкой активности РА. Ремиссии соответствует $CDAI \leq 2,8$ [23].

В то же время авторы отмечают, что на результат анализа активности по индексам SDAI и CDAI очень большое влияние оказывает ООАВ по ВАШ, которая является исходным компонентом обоих индексов. Кроме того, ООАВ по четырем степеням (высокая, умеренная, низкая активность и ремиссия) была использована в качестве стандарта при определении значений SDAI и CDAI, соответствующих разным уровням активности. ООАВ представляет собой обобщающий нестандартизированный показатель. Процедура его определения никак не регламентирована. Разные врачи могут учитывать при оценке активности разные параметры. При этом каждый врач будет трактовать значение этих признаков, исходя из своего личного опыта.

Поэтому включение ООАВ в число исходных параметров суммарного индекса приводит к тому, что оценка становится гораздо более субъективной. В то же время информативность индекса существенно не повышается, поскольку врач при определении активности в основном ориентируется на жалобы больного, ЧПС, ЧБС и острофазовые показатели, а эти признаки и без того учитываются при вычислении SDAI. Анализ, который был проведен D. Aletaha и J. Smolen [23] показал, что ООАВ и ООАБ в значительной степени дублируют друг друга. Включение большого числа исходных показателей привело к тому, что удельный вес СРБ оказался слишком низким и не оказывает существенного влияния на результат анализа. Между тем реальное значение острофазовых показателей очень высоко. Они относятся к числу наиболее надежных предикторов прогрессирования РА и обязательно должны учитываться при оценке активности и определении тактики лечения. После исключения СРБ из числа исходных параметров индекс стал более простым, но не стал более информативным. Использование SDAI и CDAI для анализа клинического материала показало, что они не всегда являются надежными предикторами прогрессирования деструкции суставов и развития функциональных нарушений [24].

Авторы рекомендаций EULAR по лечению РА предлагают использовать для оценки воспалительной активности любой из описанных выше индексов (DAS28, SDAI или CDAI). Вместе с тем для определения ремиссии рекомендуется использовать критерии, которые были разработаны совместно ACR и EULAR [25]. Они носят предварительный характер, и при их разработке эксперты не смогли найти оптимальный способ определения ремиссии и предложили использовать на выбор логическое определение ремиссии, $SDAI \leq 3,3$ или $CDAI \leq 2,8$.

Логический метод основан на исследовании четырех признаков и позволяет зафиксировать ремиссию в тех случаях, когда значение каждого из них не превышает 1. В число этих признаков включены ЧПС, ЧБС, ООАБ (в см) по ВАШ 10 см и СРБ (в мг/дл). Авторы отмечают, что при подсчете ЧПС и ЧБС по результатам исследования 28 суставов могут

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

быть пропущены имеющиеся у больного воспаленные суставы, поэтому при оценке этих показателей предпочтительно принимать во внимание также данные исследования голеностопных суставов и суставов стоп. Однако эта рекомендация не является обязательной и определение ЧПС и ЧБС по результатам исследования 28 суставов вполне допустимо. На том клиническом материале, который стал основой для разработки определения ремиссии ACR/EULAR, у больных, имевших ЧПС и ЧБС <1 по обследованию 28 суставов, нередко отмечалась остаточная воспалительная активность в голеностопных суставах и суставах стоп. Но в подобных случаях значения других показателей обычно не позволяли зафиксировать наличие ремиссии.

Поскольку исследование СРБ не всегда возможно, эксперты предположили, что в повседневной клинической практике наличие ремиссии можно определять без учета значений острофазовых показателей. При этом в соответствии с логическим методом ремиссия может быть зафиксирована в тех случаях, когда значения ЧПС, ЧБС и ООАБ <1.

Эксперты не рекомендуют использовать для подтверждения ремиссии индекс DAS28, поскольку у пациентов, соответствующих ремиссии по DAS28, могут сохраняться довольно значительные воспалительные изменения. В нескольких работах было показано, что SDAI и CDAI определяют статус больного как ремиссию гораздо реже, чем DAS28. Вероятно, американские эксперты посчитали определение ремиссии по SDAI и CDAI слишком жестким. Если оценить статус пациента, соответствующего логическому определению ремиссии по SDAI, то его значение может существенно превышать уровень, определяющий границу ремиссии. Даже без учета ООАБ значение SDAI может достигать 4. Если же ООАБ окажется >0, то расхождение будет еще более значительным.

Следует также отметить, что в разных центрах SDAI и CDAI показывают разные результаты. Так, T.S. Shaver и соавт. [26] при анализе результатов обследования 849 больных в одной из клиник США зафиксировали ремиссию по DAS28 у 28,5% больных, а по CDAI — у 6,5% (DAS28/CDAI=4,4/1). В то же время австрийские ревматологи при обследовании 948 больных РА наблюдали ремиссию по DAS28 у 43%, а по SDAI и CDAI — у 34% (DAS28/CDAI=1,3/1) [27]. В исследовании, которое проводилось в Германии, ремиссия по DAS28 отмечалась у 47,6% больных, по SDAI — у 25,2% и по CDAI — у 24,1% (DAS28/CDAI≈2/1) [28]. Поскольку три исходных парамет-

ра (ЧПС, ЧБС, ООАБ) для DAS28 и SDAI/CDAI совпадают, такой значительный разброс может быть связан с тем влиянием, которое СОЭ оказывает на величину DAS28, а ООАБ — на величину SDAI/CDAI.

Это также позволяет считать, что SDAI и CDAI уступают по надежности индексу DAS28, поскольку в их итоговых значениях слишком велик удельный вес ООАБ и не отражена в должной мере величина острофазовых показателей. В то же время использование суммарных индексов как раз и предназначено для того, чтобы сделать оценку активности как можно более объективной. Стандартный метод может использоваться как ревматологами, так и другими специалистами. Он должен как можно меньше зависеть от личного опыта и квалификации врача и как можно полнее отражать основные проявления воспалительного процесса (объективные признаки артрита, лабораторные изменения, нарушение самочувствия больного). В противном случае он мало чем отличается от качественной оценки активности РА, которая и в настоящее время применяется на практике.

Российская классификация РА рекомендует использовать для оценки активности заболевания DAS28 или сопоставимый с ним метод [29]. На сегодняшний день мы не имеем веских оснований для пересмотра этой рекомендации. SDAI и CDAI были рекомендованы в качестве критериев ремиссии, поскольку они определяли ее более жестко и выявляли значительно реже, чем DAS28. Однако эти данные были получены при анализе материалов клинических исследований, в которых участвовали ревматологи высокой квалификации. Между тем в рутинной практике работают врачи, имеющие разный опыт и квалификацию. Результаты применения SDAI и CDAI здесь могут оказаться совершенно другими, поскольку мнение врача оказывает большое влияние на значение этих индексов. Это предположение подтверждается и результатами применения SDAI и CDAI в разных медицинских центрах. Но даже в тех работах, в которых SDAI и CDAI показывали ремиссию достоверно реже, чем DAS28, общее количество больных с ремиссией и низкой активностью заболевания по DAS28, SDAI и CDAI не различалось. Поэтому, если мы на практике будем определять цель лечения РА как ремиссию или низкую активность, то при использовании для мониторинга DAS28, SDAI и CDAI врачи высокой квалификации, вероятно, получат одинаковые результаты. Если же больных будут наблюдать не самые опытные специалисты, то результат применения SDAI и CDAI вообще непредсказуем.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar 1;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):191–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.022699>.
- Groarke A, Curtis R, Coughlan R, Gsel A. The role of perceived and actual disease status in adjustment to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(9):1142–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh262>. Epub 2004 Jun 15.
- Eichler HG, Mavros P, Geling O, et al. Association between health-related quality of life and clinical efficacy endpoints in rheumatoid arthritis patients after four weeks treatment with anti-inflammatory agents. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(5):209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CP43209>.
- Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol*. 2005;32(3):430–4.
- Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(6):1095–7.
- Smolen JS, Van Der Heijde DM, et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):702–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21678>.

8. Gossec L, Dougados M, Goupille P, et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):675–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.010611>.
9. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24(8):1477–85.
10. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(5):884–95.
11. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360601>.
12. Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.49.11.916>.
13. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39(1):34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390105>.
14. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
15. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1845–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10%3C1845::AID-ART17%3E3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10%3C1845::AID-ART17%3E3.0.CO;2-K).
16. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1101–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.11.1101>.
17. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1252–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh297>. Epub 2004 Jul 6.
18. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>.
19. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):56–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20923>.
20. Чемерис НА, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified Disease Activity Index) при раннем артрите. Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):7–10. [Chemeris NA, Karateev DE, Nasonov EL. New approaches to the assessment of rheumatoid arthritis activity: Simplified Disease Activity Index (SDAI) in early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(2):7–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1516>.
21. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2625–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21235>.
22. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1740>.
23. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep–Oct;23(5 Suppl 39):S100–8.
24. Bentley MJ, Reed GW. Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar–Apr;26(2):358–66.
25. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al.; American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30129>.
26. Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):1015–22.
27. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>.
28. Iking-Konert C, Aringer M, Wollenhaupt J, et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1986–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152678>.
29. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5–16. [Karateev DE, Olunin YA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5–16. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-848>.

Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом

Белов Б.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Проблема коморбидных инфекций (КИ) по-прежнему актуальна для современной ревматологии. Это связано как с наличием аутоиммунного ревматического заболевания, так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. В статье рассмотрены некоторые вопросы КИ в рамках рекомендаций EULAR (2013) по лечению ревматоидного артрита (РА). Проанализирована частота КИ при лечении различными базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Показано значение превентивных мероприятий в отношении КИ при лечении РА. Подчеркнута важность иммунизации (в первую очередь противогриппозными и пневмококковыми вакцинами) больных РА с целью снижения частоты инфекций нижних дыхательных путей и риска летального исхода от них. Вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным эффектом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; коморбидные инфекции; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС. Проблема коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(2):21–27.

Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis

Belov B.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The problem of comorbid infections (CI) in modern rheumatology remains important. The reasons behind it include the presence of an autoimmune rheumatic disease and the need to use immunosuppressant drugs. We discuss some problems of CI under EULAR recommendations (2013) for the management of rheumatoid arthritis (RA). The incidence rates of comorbid infections in patients treated with different disease-modifying anti-rheumatic and biological drugs are analyzed. The significance of measures for preventing CI in management of RA patients is demonstrated. The significance of vaccination (first of all, with anti-influenza and pneumococcal vaccines) of RA patients to reduce the incidence rate of lower respiratory tract infections and the risk of infection-related mortality is emphasized. Vaccination is recommended even if suboptimal outcome is expected.

Keywords: rheumatoid arthritis; comorbid infections; disease-modifying anti-rheumatic drugs; anti-inflammatory drugs; biological drugs; vaccination.

Contacts: Boris S. Belov; belovbor@yandex.ru

Reference: Belov BS. Comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):21–27. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-21-27>

Борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями является одной из наиболее важных проблем медицины. Болезни, вызываемые микроорганизмами, по-прежнему играют существенную роль в патологии человека и наносят огромный экономический ущерб обществу. Это полностью относится и к ревматологии. Хорошо известно, что наличие аутоиммунного ревматического заболевания (РЗ) и необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствуют развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет лечение пациентов.

В 2013 г. увидели свет новые рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [1], которые подробно прокомментированы отечественными авторами [2]. Цель настоящей статьи – рассмотреть некоторые вопросы КИ в рамках современных подходов к терапии РА.

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного уже самим наличием РА. Известно, что КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают 2–3-е место среди причин смерти [3]. В ретроспективном исследовании случай-контроль частота КИ при РА значимо превышала таковую у здоровых: 19,64 и 12,87 на 100 пациентов-лет соответственно (ОР 1,53; 95% ДИ 1,41–1,65). При этом наиболее частыми КИ были (в порядке убывания): септический артрит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония [4]. По данным российских авторов [5], частота КИ у стационарных больных РА составила 38,1%.

В рекомендациях EULAR (2013) большое внимание уделяется применению метотрексата (МТ), который рассматривается как препарат «первой линии» лечения активного РА. В то же время хорошо известно, что лечение МТ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Таблица 1. Частота КИ у больных РА при лечении МТ в рамках наблюдательных исследований

Источник	Характеристика исследования	Частота КИ
R.S. Perhala и соавт., 1991 [6]	Ретроспективное когортное, МТ (n=60), без МТ (n=61)	Инфекции в целом 8,7% 5,5% (p=0,37)
M.J. van der Veen, 1994 [7]	Проспективное когортное (1 год), МТ (n=77), иные БПВП – контроль (n=151)	Инфекции в целом МТ: ОР 1,52; 95% ДИ 1,04–2,22 Контроль: ОР 1,4; 95% ДИ 0,95–2,05 Применение антибиотиков МТ: ОР 1,49; 95% ДИ 1,04–2,13 Контроль: ОР 1,34; 95% ДИ 0,95–1,89
A.M. Boerbooms, 1995 [8]	Проспективное когортное (6 лет), МТ (n=47)	Инфекции, требовавшие применения антибиотиков, при длительности периода наблюдения: 0–12 мес – 17% 0–48 мес – 10,7% 0–72 мес – 16%
A. Schnabel и соавт., 1996 [9]	Проспективное когортное (2,5 года), МТ (n=185)	Инфекции в целом 30,2% при длительности периода наблюдения: 0–12 мес – 30,7% 13–30 мес – 69,2%
M.F. Doran и соавт., 2002 [10]	Проспективное когортное (12,7 года), МТ (n=133)	Инфекции в целом: ОР 0,96; 95% ДИ 0,64–1,45 Инфекции, требовавшие госпитализации: ОР 0,91; 95% ДИ 0,57–1,45
F. Wolfe и соавт., 2006 [11]	Проспективное когортное (3,5 года), МТ (n=9150)	Пневмония: ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,2
S. Bernatsky и соавт., 2007 [12]	Проспективное когортное (23 года), МТ (n=7044)	Инфекции, требовавшие госпитализации: ОР 1,1; 95% ДИ 0,98–1,23, в том числе пневмония: ОР 1,16; 95% ДИ 1,02–1,33
J.D. Greenberg и соавт., 2010 [13]	Проспективное когортное (5 лет), МТ (n=4206)	Инфекции в целом: ОР 1,3; 95% ДИ 1,12–1,5; p<0,001
J. Widdifield и соавт., 2013 [14]	Ретроспективное когортное (18 лет), пожилые пациенты, МТ (n=6301)	Серьезные инфекции МТ ≤10 мг/сут: ОР 2,38; 95% ДИ 2,22–2,56, МТ >10 мг/сут: ОР 2,97; 95% ДИ 1,90–4,64

сопровождается увеличением восприимчивости к инфекционным осложнениям (табл. 1).

Так, в годичном проспективном исследовании [7] показано, что применение МТ в низких дозах (5–15 мг/нед) у больных РА по сравнению с контрольной группой таких же пациентов, получавших иные БПВП (сульфасалазин – СУЛЬФ, гидроксихлорохин, препараты золота, D-пеницилламин), приводило к достоверному повышению числа вторичных КИ (62 и 47% соответственно, p=0,033) и нарастанию необходимости в применении антибиотиков для их лечения (40 и 26% соответственно, p=0,031). В крупном ретроспективном исследовании, включавшем более 20 тыс. больных РА, риск КИ, требовавших госпитализации, значимо повышался при лечении циклофосфамидом (ОР 3,26; 95% ДИ 2,28–4,67) и азатиоприном (ОР 1,52; 95% ДИ 1,19–1,97), но не МТ (ОР 1,1; 95% ДИ 0,98–1,23). Однако у больных, получавших МТ, отмечено значимое увеличение частоты развития пневмонии (ОР 1,16; 95% ДИ 1,0–1,33) [12]. По данным многоцентрового проспективного исследования CORRONA, у больных РА риск КИ при лечении МТ был значимо выше, чем при использовании других БПВП [13]. При лечении МТ

у пожилых больных РА наблюдалось значимое нарастание частоты серьезных (т. е. требовавших госпитализации или парентерального применения антибиотиков) КИ [14]. Имеется ряд клинических наблюдений, свидетельствующих о связи между применением МТ при РА и развитием оппортунистических инфекций, включая туберкулез (ТБ), пневмоцистоз, аспергиллез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и др. [8, 15–18]. В то же время в других когортных исследованиях значимого нарастания риска при лечении МТ у больных РА не получено. Подобный диссонанс, вероятно, можно объяснить различиями в выборках пациентов, касающимися длительности и тяжести течения болезни, функциональной недостаточности суставов и др. Таким образом, применение МТ у больных РА ассоциируется с минимальным нарастанием риска развития КИ.

В соответствии с рекомендациями EULAR (2013) при наличии противопоказаний или ранней непереносимости МТ в качестве препаратов «первого ряда» следует рассматривать лефлуномид (ЛЕФ) или СУЛЬФ. Необходимо заметить, что перечень противопоказаний для применения МТ и ЛЕФ, а также спектр и частота нежелательных реакций,

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Таблица 2. Частота КИ у больных РА при лечении ГК в рамках наблюдательных исследований

Источник	Характеристика исследования	Частота КИ
F. Wolfe и соавт., 2006 [11]	Проспективное когортное, ГК (n=6396)	Госпитализация по поводу пневмонии ГК в целом: ОР 1,7; 95% ДИ 1,5–2,1, ГК <5 мг/сут: ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,6, ГК >5–10 мг/сут: ОР 2,1; 95% ДИ 1,7–2,7, ГК >10 мг/сут: ОР 2,3; 95% ДИ 1,6–3,2
J. Franklin и соавт., 2007 [22]	Проспективное когортное, ГК (n=530)	Серьезные инфекции: ОР 2,2; 95% ДИ 1,5–3,4
D. Laccaille и соавт., 2008 [23]	Ретроспективное когортное, ГК (n=12 302)	Серьезные инфекции: ОР 1,9; 95% ДИ 1,75–2,05
A.L. Smitten и соавт., 2008 [24]	Ретроспективное когортное, ГК (n=11 505)	Серьезные инфекции ГК в целом: ОР 1,92; 95% ДИ 1,67–2,21, ГК ≤5 мг/сут: ОР 1,32; 95% ДИ 1,06–1,63, ГК 6–10 мг/сут: ОР 1,94; 95% ДИ 1,53–2,46, ГК >10 мг/сут: ОР 2,98; 95% ДИ 2,41–3,69
J.D. Greenberg и соавт., 2010 [13]	Проспективное когортное, ГК (n=3826)	Инфекции в целом: ОР 1,05; 95% ДИ 0,97–1,15, ГК >10 мг/сут: ОР 1,3; 95% ДИ 1,11–1,53, оппортунистические инфекции: ОР 1,63; 95% ДИ 1,20–2,21
J. Widdifield и соавт., 2013 [14]	Ретроспективное когортное, пожилые пациенты, ГК (n=4978)	Серьезные инфекции ГК ≤5 мг/сут: ОР 3,96; 95% ДИ 3,67–4,27, ГК 6–9 мг/сут: ОР 4,28; 95% ДИ 3,70–4,96, ГК 10–19 мг/сут: ОР 5,93; 95% ДИ 5,42–6,59, ГК ≥20 мг/сут: ОР 7,57; 95% ДИ 6,87–8,34

включая КИ, примерно одинаковы. Так, по данным выполненного в США многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сопоставляли эффективность и переносимость МТ и ЛЕФ, доля пациентов, выбывших из испытания из-за тяжелых КИ, составила 2,1 и 1% соответственно [19]. В работе F. Wolfe и соавт. [11] терапия ЛЕФ рассматривается как независимый фактор риска госпитализации в связи с пневмонией (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,5; $p=0,036$). В ретроспективном исследовании, включавшем 401 больного РА, частота развития тяжелых КИ (пневмония, ТБ, целлюлит, диссеминированная герпес-вирусная инфекция и др.) на фоне терапии ЛЕФ составила 8,2%. Основными факторами риска КИ, полученными методом логистической регрессии, были возраст 65 лет и старше (ОР 1,85; 95% ДИ 1,16–3,11; $p=0,01$), наличие сахарного диабета (ОР 1,39; 95% ДИ 1,09–1,96; $p=0,03$), сопутствующее применение ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут (ОР 1,52; 95% ДИ 1,04–2,45; $p=0,04$) [20]. Аналогичные данные приводят новозеландские авторы: частота КИ у больных РА при лечении ЛЕФ составила 6,4%. Подчеркивается, что подобная частота КИ не является препятствием для проведения тщательно контролируемой (tight control) терапии ЛЕФ у больных РА, однако при развитии тяжелых инфекционных осложнений настоятельно рекомендуется проведение «отмычки» с применением холестирамина [21].

Согласно рекомендациям EULAR (2013), назначение ГК в низких дозах ($\leq 7,5$ мг/сут преднизолона) рассматривается как составляющая стратегии лечения РА в первые 6 мес болезни. При этом подчеркивается, что ГК следует отменить так быстро, как это возможно с клинической точки зрения. Указанная формулировка, несомненно, связана с проблемой безопасности терапии ГК, включая развитие КИ.

В большинстве наблюдательных исследований последних лет (табл.2) показана отчетливая ассоциация применения ГК при РА с развитием инфекционных осложнений как в целом, так и серьезных КИ. J. Franklin и соавт. [22] продемонстрировали, что независимыми предикторами развития КИ, сопровождавшихся госпитализацией, у больных РА были курение (ОР 1,6; 95% ДИ 1,0–2,5), позитивность по ревматоидному фактору (ОР 2,0; 95% ДИ 1,3–3,0) и лечение ГК (ОР 2,2; 95% ДИ 1,5–3,4). При наличии всех трех указанных факторов риск развития серьезных КИ повышался до 7,4 (95% ДИ 3,3–16,8). В исследовании случай-контроль, включавшем 16 207 пожилых больных РА, показано, что прием преднизолона в дозе 5 мг/сут в течение 3, 6 мес или 3 лет значимо увеличивал риск развития серьезных КИ на 30, 40 и 100% соответственно. Риск серьезных КИ при лечении преднизолоном в дозе 5 мг/сут в течение 3 лет практически совпадал с таковым у больных, получавших препарат по схеме 30 мг/сут в течение 28 дней (2,0 и 1,84 соответственно) [25]. По данным немецких исследователей [26], назначение преднизолона в дозе 7,5 мг/сут больным РА, получающим БПВП и имеющим факторы риска, повышает вероятность развития серьезных КИ в 1,5–5,3 раза. Увеличение дозы преднизолона до 15 мг/сут сопровождается возрастанием показателей риска вдвое (3,2–11,4).

Проблема КИ в ревматологии в последние годы стала значительно более важной в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь больших успехов в первую очередь в лечении РА. Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по лечению РА. В рекомендациях EULAR (2013) отмечается, что назначение

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

ГИБП следует рассматривать у больных РА с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них). Вместе с тем по мере накопления мирового клинического опыта стало понятно, что применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития КИ, в том числе тяжелых.

Данные, касающиеся риска развития КИ при лечении ГИБП, были весьма противоречивы. В большинстве РКИ указывалось на низкую частоту развития тяжелых КИ, аналогичную таковой для иных БПВП, в частности МТ. Однако применение ГИБП в реальной клинической практике при РА и других РЗ сопровождалось явным нарастанием частоты и тяжести КИ, в том числе с летальным исходом. По данным крупного ретроспективного когортного исследования, включавшего более 5000 больных РА, вероятность развития верифицированных бактериальных КИ, ставших причиной госпитализации у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , по сравнению с пациентами, принимавшими МТ, была значимо выше как в целом (ОР 1,94; 95% ДИ 1,32–2,83), так и в течение первых 6 мес терапии (ОР 4,2; 95% ДИ 2,0–8,8) [27]. Повышение частоты развития КИ при лечении ингибиторами ФНО α подтверждается результатами крупных наблюдательных исследований и национальных регистров. По данным Британского регистра биологических препаратов, частота серьезных КИ при лечении ингибиторами ФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациентов-лет, и была максимальной на протяжении первых 6 мес лечения [28]. Анализ данных Германского регистра RABBIT показал, что применение ингибиторов ФНО α в 2 раза повышает риск развития серьезных КИ по сравнению с использованием БПВП [26]. Среди больных РА, включенных в итальянский регистр GISEA, частота серьезных КИ на фоне терапии этими препаратами составила 8,16% [29]. В когорте больных Голландского регистра DREAM частота серьезных КИ при использовании ингибиторов ФНО α достигала в целом 6,3% и была максимальной в течение первого года, снижаясь в дальнейшем (4,57–2,91 на 100 пациентов-лет соответственно) [30]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития *Herpes zoster* у больных РА при лечении ингибиторами ФНО α составил 1,56 ($p=0,009$). При этом частота тяжелых форм герпес-вирусной инфекции в 2–4 раза превосходила таковую при лечении БПВП [31].

В настоящее время повышенный риск развития КИ рассматривается как нежелательное явление, специфичное для всех ГИБП. В частности, при этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, в котором изучали безопасность ритуксимаба (РТМ) у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота серьезных КИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациентов-лет [32]. По данным французского регистра ОРА, серьезные КИ развились у 6,4% больных РА, получавших лечение абатацептом [33]. В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота серьезных КИ при лечении тоцилизумабом колебалась от 4,5 до 9,0 на 100 пациентов-лет [34–38] и была аналогична таковой у больных, получавших ингибиторы ФНО α .

По мнению экспертов EULAR, при неэффективности ГИБП при РА следует рассмотреть возможность назначения тофацитиниба (ТОФА). Однако безопасность этого препарата полностью не изучена. Так, на фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты серьезных КИ у пациентов,

принимавших в прошлом БПВП, по сравнению с больными, получавшими ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациентов-лет соответственно) [39]. При оценке эффективности и безопасности препарата у 4102 больных умеренным и тяжелым РА установлено, что частота серьезных КИ составила 4,5%, *Herpes zoster* – 6,1%, оппортунистических КИ (включая ТБ) – 0,7%. КИ были ведущей причиной как временного прекращения приема препарата, так и его отмены (14,4 и 3,8% соответственно). Обращали на себя внимание более частое развитие *Herpes zoster* у больных, находившихся на монотерапии ТОФА, по сравнению с пациентами, получавшими препарат в комбинации с БПВП (5,2 и 3,8 на 100 пациентов-лет соответственно), а также преобладание этой инфекции у пациентов монголоидной расы при сопоставлении с европеоидной (6,7 и 3,5 на 100 пациентов-лет соответственно) [40].

В заключительной рекомендации EULAR (2013) подчеркивается, что при подборе лечения следует учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, **наличие сопутствующих заболеваний и безопасность терапии**. В связи с этим целесообразно напомнить наиболее важные организационные аспекты, позволяющие минимизировать влияние инфекции при терапии РА, в первую очередь ГИБП.

На исходном этапе:

- тщательный отбор больных в строгом соответствии с показаниями;
- исключение больных с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- тщательное обследование с целью выявления латентной инфекции → соответствующее лечение в случае ее обнаружения → отсрочка начала терапии ГИБП;
- крайняя осторожность при решении вопроса о лечении ГИБП у больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций.

Во время и после лечения:

- информирование больных о возможности ГИБП повышать способность к развитию инфекций;
- инструктирование больных о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения ГИБП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или признаков, позволяющих заподозрить ТБ (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);
- тщательное наблюдение как минимум в течение 6 мес после окончания лечения ГИБП (в частности, ингибиторами ФНО α);
- прекращение терапии ГИБП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующего обследования и лечения.

Хотелось бы еще раз обратить внимание на проблему ТБ, развитие которого отмечено при лечении всеми упомянутыми препаратами. Более того, появление новых биологических препаратов и значительный рост числа больных, получающих данную терапию, могут привести к формированию еще одной группы высокого риска развития ТБ. Таким пациентам требуются не только скрининг на ТБ перед началом лечения, но и регулярное дальнейшее обследование с целью исключения развития активного ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции [41].

Таблица 3. Алгоритм применения ГИБП у HBV-инфицированных больных РА ([48] в модификации)

До начала ГИБП-терапии:

скрининг на HBV-инфекцию;
при отсутствии HBsAg(-) и HBsAb(-) рассмотреть вопрос о вакцинации;
при наличии хронической HBV-инфекции — консультация гепатолога или инфекциониста

Профилактика реактивации:

HBsAg(+):

начать противовирусную терапию в соответствии с имеющимися данными о резистентности и уровнем ДНК HBV как минимум за 1 нед до начала лечения ГИБП;

оценить соотношение риск/польза применения РТМ у этой категории больных;¹

HBsAg(-), но HBsAb(+) при неопределяемом уровне ДНК HBV:

рассматривать ГИБП-терапию как безопасную;

оценить соотношение риск/польза применения РТМ у этой категории больных;²

контроль титров HBsAb³

Мониторинг во время ГИБП-терапии:

контроль АЛТ, ДНК HBV, HBsAb каждые 4–8 нед независимо от наличия или отсутствия противовирусной терапии

HBV-реактивация во время ГИБП-терапии⁴

отмена ГИБП, консультация гепатолога или инфекциониста;

начало или модификация противовирусной терапии с целью снижения риска развития синдрома иммунной реконституции;

минимизация дозы ГК, поскольку риск реактивации и вирусной резистентности возрастает⁵

Прекращение ГИБП-терапии:

продолжить проводимую противовирусную терапию в течение 6–12 мес;⁶

если противовирусная терапия не проводилась, осуществлять строгий клинический и серологический мониторинг на предмет HBV-реактивации исходя из интервалов между дозами ГИБП

Примечание. ¹ — в литературе имеются сообщения [49, 50] о HBV-реактивации у HBsAg(+)-больных при лечении РТМ на фоне противовирусной терапии; ² — при HBV-реактивации возможно рефрактерное течение гепатита с 38% летальностью [51]; ³ — при наличии HBsAb в низких титрах до начала терапии ингибиторами ФНОα или РТМ риск HBV-реактивации нарастает [51–53]; ⁴ — при развитии клинических или серологических признаков HBV-реактивации у больного с исходно стабильным гепатологическим статусом следует предположить развитие резистентности к противовирусному препарату; ⁵ — отмечено при лечении РТМ [51, 54]; ⁶ — в соответствии с рекомендациями Американской (6 мес) или Европейской (12 мес) ассоциаций по изучению болезней печени [54, 55].

Весьма важной проблемой остаются хронические КИ, вызванные вирусами гепатита В (HBV) и С (HVC). Курация больных РА в рамках хронической HBV-инфекции представляется весьма актуальной клинической проблемой. Так, по данным литературы последних 3 лет, частота HBV-носительства среди больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 51% [42–45]. При анализе переносимости некоторых базисных препаратов больными РА, инфицированными HBV, показано, что МТ отменяли в 100% случаев в связи с повышением уровня печеночных ферментов [46]. Другой не менее важной причиной неудач в лечении является возможность реактивации HBV-инфекции. Случаи ее развития описаны для всех ГИБП, зарегистрированных в нашей стране. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активизации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [45].

По мнению большинства исследователей, в том числе экспертов EULAR, ГИБП-терапия у больных РА, являющихся носителями HBV, может проводиться при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [47]. Выбор и длительность применения противовирусного препарата зависят от планируемой продолжительности терапии ГИБП и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до начала терапии ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторинг титров HBs-антител,

уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед. Известно, что снижение титра HBs-антител в сыворотке при латентной HBV-инфекции — первый предвестник обратной сероконверсии в HBs-антиген и развития реактивации процесса.

В табл. 3 представлен алгоритм применения ГИБП у HBV-инфицированных больных РА.

Данные о значении хронической HCV-инфекции у больных РА неполные и нередко противоречивые. Согласно консенсусу 2012 г. [56], перед началом терапии ингибиторами ФНОα необходимо проводить обследование всех больных РА на HCV, поскольку безопасность длительного применения этих препаратов у пациентов с данной инфекцией не установлена. Однако подобное заключение не сопровождается ни четкими показаниями к применению терапии ингибиторами ФНОα при хронической HCV-инфекции, ни четкими противопоказаниями и в ежедневной клинической практике врачи продолжают применять эти препараты, не располагая стандартизированными схемами наблюдения [57].

Важным мероприятием, направленным на борьбу с КИ, является вакцинация. Многочисленные данные (и наш собственный опыт) свидетельствуют об отсутствии значимого негативного влияния иммунизации на течение РА. Так, в проведенном в Швеции эпидемиологическом исследовании EIRA установлено, что на протяжении 5-лет после иммунизации наиболее распространенными вакцинами отсутствовало нарастание числа случаев возникновения или обострения РА у больных как с позитивными, так и с негативными по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду формами. Авторы настоятельно подчеркивают не-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

обходимость довести полученные данные до сведения работников здравоохранения, чтобы инициировать вакцинацию у больных РА в соответствии с национальными программами иммунизации [56].

В современных условиях иммунизация противогриппозными и пневмококковыми вакцинами рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, включая РА, поскольку у них высок риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей. При этом вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным эффектом.

По мнению ряда авторов [58–61], для достижения оптимального иммунного ответа у больных РА вакцинацию

следует проводить до назначения ГИБП. Эксперты EULAR считают возможным назначение вакцинации на фоне терапии как БПВП, так ингибиторами ФНО α . В то же время у больных РА, у которых планируется терапия РТМ, учитывая выраженное ингибирующее влияние последнего на уровень поствакцинального ответа, иммунизация должна быть проведена до начала лечения. Если же такое лечение уже начато, то вакцинацию необходимо осуществить как минимум через 6 мес после начала анти-В-клеточной терапии, но не менее чем за 4 нед до следующего курса.

Таким образом, проблема КИ при РА остается актуальной как с научной, так и с практической точки зрения и требует неослабного внимания ревматологов.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6): 609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–93. DOI: 10.1002/art.10524.
- Белов БС, Балабанова РМ, Манукян СГ и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Тезисы докладов международной конференции ревматологов. Чимкент, 2006. С. 17. [Belov BS, Balabanova RM, Manukyan SG, et al. *Komorbidnyie infektsii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh* [Komorbidnyie infektsii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh]. Tezisy dokladov mezhdunarodnoi konferentsii revmatologov. Chimkent; 2006. P. 17].
- Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):146–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780340204>.
- Van der Veen MJ, van der Heide A, Kruijsen AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):224–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.4.224>.
- Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, et al. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(6):411–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(95\)80009-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(95)80009-3).
- Schnabel A, Burchardi C, Gross WL. Major infection during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25(5):357–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80021-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80021-7).
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294–300. DOI: 10.1002/art.10529.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):628–34. DOI: 10.1002/art.21568.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1157–60. DOI: 10.1093/rheumatology/kem076.
- Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al.; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380–6. DOI: 10.1136/ard.2008.089276.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013 Mar;65(3):353–61. DOI: 10.1002/acr.21812.
- LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):258–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.150.1.8025760>.
- O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis*. 1994 Apr;75(2):153–5.
- Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):341–2. DOI: 10.1093/rheumatology/40.3.341.
- Lach B, Connolly B, Wjathrich C, Korallnik IJ. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuropathology*. 2014 Feb;34(1):39–44. DOI: 10.1111/neup.12045.
- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):1984–92. DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1984::AID-ART346>3.0.CO;2-B.
- Yoo HG, Yu HM, Jun JB, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):709–15. DOI: 10.1007/s10165-012-0716-8.
- Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2201–3.
- Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):308–12. DOI: 10.1136/ard.2006.057265.
- Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1074–81. DOI: 10.1002/art.23913.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35(3):387–93.
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1128–33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200702.
- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53–61. DOI: 10.1093/rheumatology/kes305.

27. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1125–33. DOI: 10.1002/art.22504.
28. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al.; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124–131. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242.
29. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):225–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
30. Van Dartel SA, Franssen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(6):1052–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes413.
31. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013 Aug 7. pii: S1297–319X(13)00194–2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
32. Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, et al. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl 10:1002.
33. Gottenberg JE, Ravaut P, Bardin T, et al.; French Society of Rheumatology. Prospective follow-up of RA patients (1200 patient/years) treated with abatacept in real life: results from the ORA registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 3:466.
34. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. DOI: 10.1186/ar3455.
35. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):198–205. DOI: 10.1136/ard.2010.148700.
36. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoAcTEmra). *Arthritis Rheum.* 2012;64 Suppl 10:152.
37. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013;40(6):768–80. DOI: 10.3899/jrheum.120687.
38. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41(1):15–23. DOI: 10.3899/jrheum.130466.
39. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl 10:192.
40. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-label, Longterm Extension Studies. *J Rheumatol.* 2014 Apr 1. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3899/jrheum.130683.
41. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf. [Borisov SE, Lukina GV. Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bolnykh, poluchayushchih genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty] [Recommendations about screening and monitoring of a tubercular infection at the patients receiving genetically engineered biological preparations]. Available from: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf].
42. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):749–54. DOI: 10.1002/acr.20130.
43. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621–7. DOI: 10.1007/s10165-011-0458-z.
44. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16–23. DOI: 10.1007/s10165-010-0337-z.
45. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1169–75. DOI: 10.1007/s10067-012-1988-2.
46. Шекшина ЕВ, Балабанова РМ. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения. Инфекция и антимикробная терапия. 2003;5(3):3–8. [Shekshina EV, Balabanova RM. Infection and rheumatoid arthritis: some aspects of diagnostics and treatment. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2003;5(3):3–8].
47. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:2–34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
48. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(4):533–44. DOI: 10.1517/14712598.2011.554810.
49. Pypasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):403–4. DOI: 10.1007/s00296-009-1202-2.
50. Rodriguez-Escalera C, Fernandez-Nebro A. The use of rituximab to treat a patient with ankylosing spondylitis and hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1732–3. DOI: 10.1093/rheumatology/ken362.
51. Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):599–608. DOI: 10.1517/14740338.4.3.599.
52. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28(5):718–20. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01665.x.
53. Charpin C, Guis S, Colson P, et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R179. DOI: 10.1186/ar2868.
54. Available from: http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Chronic_Hep_B_Update_2009%208_24_2009.pdf.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57(1):167–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
56. Bengtsson C, Kapetanovic MC, KKllberg H, et al.; EIRA Study Group. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1831–3. DOI: 10.1136/ard.2010.129908.
57. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700–11. DOI: 10.1093/rheumatology/ker190.
58. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine.* 2009;76 Suppl 1:S3–55. DOI: 10.1016/S1297-319X(09)74520-8.
59. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(4):419–24. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328329ec6e.
60. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol.* 2010;29(3):270–314. DOI: 10.3109/08830185.2010.483028.
61. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):295–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282ffdeca.

Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов

Чичасова Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

В статье обсуждается место глюкокортикоидов (ГК) в современной стратегии лечения ревматоидного артрита (РА) согласно рекомендациям EULAR 2013 г. Приведен обзор основных исследований ГК за весь период применения этих препаратов в лечении РА. Обсуждаются сложности, позитивные и негативные стороны использования ГК при РА, возможности их влияния на прогрессирование деструкции в мелких суставах кистей и стоп.

В связи с получением в последние годы новых данных рекомендация EULAR 2013 г. по ведению больных РА в отношении ГК сформулирована следующим образом: «В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами)». Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолонa в дозе $\leq 7,5$ мг/сут.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; глюкокортикоиды; ведение больных; рекомендации EULAR.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;(2):28–34.

EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use

Chichasova N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The role of glucocorticoids (GCs) in the current strategy of treating rheumatoid arthritis (RA) according to the EULAR 2013 recommendation is discussed. The main studies focused on GCs since they started to be used to treat RA are reviewed. The difficulties, advantages, and drawbacks of using GCs to treat RA, as well as possibilities to affect progression of destruction in small joints of the hands and feet, are discussed. Since new data have recently been obtained, EULAR recommendations 2013 for the management of RA patients states the following for GCs: «The use low doses of GCs (combined with one or several disease-modifying anti-rheumatic drugs) should be considered as a component of the treatment strategy during the first six months of the disease». It is particularly emphasized that GCs should be abandoned as soon as it is possible from the clinical viewpoint. The term «low dose of GC» means prednisolone prescribed at a dose ≤ 7.5 mg/day.

Keywords: rheumatoid arthritis; glucocorticoids; management of patients; EULAR recommendations.

Contacts: Natal'ya V. Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

Reference:: Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):28–34. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-28-34>

Глюкокортикоиды (ГК) используются в лечении многих ревматических заболеваний в качестве базисной противовоспалительной терапии. Место ГК в лечении ревматоидного артрита (РА) широко обсуждается ревматологическим сообществом уже более 50 лет [1–7]. Открытие чрезвычайно высокой эффективности ГК при РА явилось прорывом в лечении этого заболевания и послужило основанием для присуждения в 1950 г. Нобелевской премии по медицине американским ученым P.S. Hench, E.C. Kendall и T. Reichstein. В первом сообщении об использовании кортизона при РА P.S. Hench и соавт. [8] описывали «драматическое» улучшение симпто-

мов РА у 16 больных. Интересно, что длительность РА у них была менее 5 лет, а у 8 из 16 — менее 2 лет. Авторы считали, что кортизон эффективен при ранних воспалительных процессах, а не при более поздних пролиферативных изменениях в синовии. Отмена кортизона сопровождалась потерей эффекта. Оптимальной считалась доза кортизона 100 мг, которая позднее была уменьшена. В 1959 и 1960 гг. появилось сообщение о первом контролируемом 3-летнем сравнительном исследовании больных РА с длительностью болезни менее 2 лет, которым назначали преднизолон в разовой суточной дозе >20 мг с последующим ее снижением

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

через 1 год до 10 мг ($n=45$) и аспирин или другие анальгетики ($n=39$) [9, 10]. Исследование показало превосходство преднизолона в 1–3-й год в отношении боли, припухлости, функционального состояния и развития деструкции в мелких суставах, особенно в 1-й год. Тяжелые нежелательные реакции отмечались при приеме 20 мг/сут преднизолона. Таким образом, стало очевидно, что неизбежно развивающиеся тяжелые токсические реакции при длительном приеме высоких доз ГК (>20 мг/сут преднизолона) при РА полностью нивелируют благоприятный эффект лечения [11].

Вследствие этого стали использоваться различные режимы ГК-терапии при РА: альтернативный режим, внутривенное введение, депо-инъекции, причем эти режимы стали применять при отсутствии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Почти за 30 лет (с 1966 по 1994 г.) для проведения метаанализа [12] удалось отобрать всего 9 исследований (в среднем длительностью 7 мес каждое), посвященных сравнению ГК с анальгетиками. Кроме того, как показал анализ базы данных (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System – ARAMIS), у пациентов РА, леченных ГК, риск преждевременной летальности был в 1,5 раза выше, чем у пациентов, не получавших ГК [13].

После появления доказательств эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) был сформулирован еще один подход к использованию ГК при РА – в качестве «bridge therapy». В первом 18-недельном РКИ этой стратегии [14] преднизолон назначали в начале терапии парентеральными препаратами золота в дозе 10 мг/сут в первые 12 нед, 7,5 мг/сут на 13-й и 14-й неделе, 5 мг/сут на 15-й и 16-й неделе и 2,5 мг/сут на 17-й и 18-й неделе. Пациенты контрольной группы получали плацебо. За первые 12 нед улучшение было отмечено у 60% больных, но по мере снижения дозы преднизолона практически у всех пациентов (58%) развилось обострение. Различий в рентгенологическом прогрессировании между группами не было. Поэтому авторы не рекомендовали «bridge therapy» для больных РА. Неудача применения короткого курса преднизолона в начале лечения БПВП сформировала представление об использовании относительно низких доз ГК длительно для достижения контроля за течением РА. Несмотря на отсутствие РКИ, к 90-м годам прошлого века пероральные ГК получали около 60–70% больных РА [15].

Этот исторический экскурс показывает, что уже с 50-х годов XX в. для ревматологов стало аксиомой, что назначение ГК в относительно низких дозах оправдано в ранних стадиях РА, а высокие дозы используются только по строгим показаниям:

- очень высокая активность ревматоидного процесса, в том числе с явлениями генерализованного васкулита (лихорадка, потеря массы тела, анорексия и др.);
- тяжелые осложнения терапии БПВП.

В остальных случаях назначение при РА ГК в высоких дозах и в течение длительного времени абсолютно противопоказано и может рассматриваться как серьезная врачебная ошибка.

Однако быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект ГК привел к частому их назначению в разных лекарственных формах (перорально, внутрисуставно, внутривенно), подчас в неадекватных дозах, что способствует развитию тяжелых осложнений. Помимо остеопороза, синдрома Кушинга, катаракты, стероидного диабета, при

РА быстро развивается кортизонозависимость, увеличивается частота коморбидных инфекций, что приводит к прерывам в базисной терапии, утяжеляет течение болезни, уменьшает продолжительность жизни пациентов. Однако вокруг вопроса о том, каково место «низких» доз ГК в лечении «раннего» РА развернулись горячие споры [1–3, 7], которые должны были выяснить, что считать «низкими» дозами ГК, какова оптимальная давность РА для использования ГК и какова оптимальная длительность их применения.

Тем не менее в 2005 г. при оценке данных систематических обзоров и метаанализов [16] было заключено, что ГК, обычно в низких дозах, исследовались в краткосрочных исследованиях с целью оценки их влияния на симптомы РА: в большом количестве РКИ, длительностью менее 2 нед, показано достоверное уменьшение боли и болезненности по сравнению с плацебо и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП, контроль) [17]. Данных о длительном использовании (более 3 мес) ГК меньше, но обычно сообщается об уменьшении симптомов активности болезни. Метаанализ показал, что при длительном применении *эффект ГК не отличается от эффекта аспирина и плаквенила* [18].

В систематическом обзоре EULAR 2010 г. [19] было отмечено, что:

- «bridge-therapy» – сравнение с плацебо или НПВП – эффективна в отношении симптомов РА, функции и деструкции (длительность исследований – до 2 лет);
- добавление ГК к БПВП эффективно (длительность исследований – 1–2 года);
- специальных исследований эффективности ГК в ранней и более поздней стадии РА не проводилось.

В заключении обзора констатировалось, что оптимальные дозы, показания, время и длительность назначения к настоящему времени не изучены.

В рекомендациях EULAR 2010 г. [20] по ведению больных РА в отношении ГК рекомендация была сформулирована следующим образом: «Добавление ГК в низких или умеренных дозах к синтетическим БПВП, применяемым в виде монотерапии или в комбинации, может быть полезно как начальная кратковременная терапия, но она должна быть отменена так быстро, как позволяет клиническая картина». Отмечалось, что ГК имеют не только противовоспалительные, но и болезнью-модифицирующие свойства [21, 22]. Рекомендованная доза ГК составляла ≥ 10 мг/сут, однако для достижения более быстрого эффекта разрешалось кратковременное использование и более высоких доз. При этом авторы благоразумно отмечали, что увеличение эффекта по мере увеличения дозы ГК в сравнительном аспекте не исследовалось. Авторы подчеркнули, что длительное использование ГК ведет к развитию нежелательных реакций, хотя сроки «кратковременного» или «длительного» использования ГК при РА не определены.

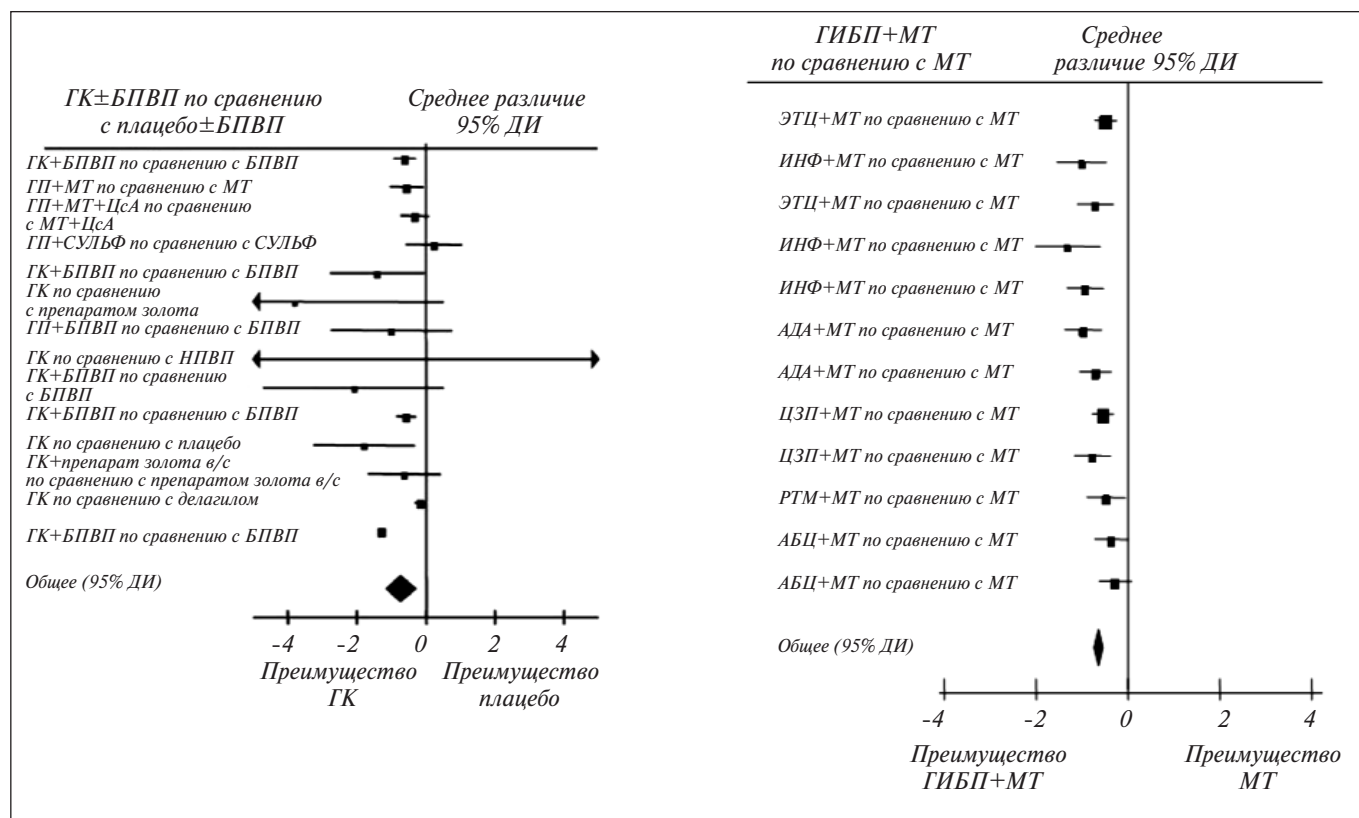
В последних рекомендациях EULAR 2013 г. [23] эта рекомендация претерпела изменения: «**В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП)**». Как и в рекомендациях 2010 г., особо подчеркивается, что ГК следует отменить *так быстро, насколько это возможно с клинической точки зрения*. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолона в дозе $\leq 7,5$ мг/сут [24].

Изменение этой формулировки связано с получением в последние годы новых данных, объединенных в системати-

Таблица 1. Эффективность низких и умеренных доз ГК при РА по данным РКИ и продолженного наблюдения после окончания исследования

Исследование	Протокол лечения ГК (доза в пересчете на преднизолон)	клинический эффект	Результаты лечения ГК в сравнении с контрольной группой влияние на деформацию	период наблюдения после отмены ГК
J.R. Kirwan и соавт., 1995; n=128 (ГК – 61; контроль – 67)	7,5 мг + БПВП	9 мес: уменьшение боли, нарушения функции и составного индекса	Уменьшение появления эрозий	1 год: деструкция возобновлялась после отмены ГК
COBRA, M. Voets и соавт., 1997, n=155 (ГК – 76; контроль – 79)	60 мг со снижением до 0 за 28 нед + МТ + СУЛЬФ	Улучшение самочувствия, утренней скованности, уменьшение СОЭ, составного индекса	Снижение общего счета Шарпа	4–5 лет: уменьшение DAS28, рентгенологического прогрессирования
BeSt, Y.P. Goekoop-Ruitman и соавт., 1997; n=508 (ГК – 135; контроль – 375)	60 мг со снижением до 0 за 28 нед + МТ + СУЛЬФ	2 года: уменьшение DAS28 и HAQ	То же	2 года: уменьшение рентгенологического прогрессирования
Hansen и соавт., 1999; n=102 (ГК – 51; контроль – 51)	6 мг + БПВП	2 нед: улучшение суставного индекса, уменьшение HAQ и уровня СРБ; 6 мес: различий нет	Нет различий в счете Ларсена	–
FIN-Ra-Co, T. Mottonen и соавт., 1999; n=199 (ГК – 97; контроль – 98)	5 мг + МТ + СУЛЬФ + Ах	2 года: улучшение ответа по ACR50	Уменьшение числа эрозий и счета Ларсена	–
A.A. van Everdingen и соавт., 2002; n=81 (ГК – 41; контроль – 40)	10 мг (без БПВП, через 6 мес при отсутствии эффекта + СУЛЬФ)	6 мес: улучшение самочувствия, уменьшение боли и использования НПВП/анальгетиков	Снижение общего счета Шарпа	3 года: уменьшение рентгенологического прогрессирования
TICORA, C. Grigori и соавт., 2004; n=110 (ГК – 55; контроль – 55)	Внутрисуставно систематически в каждый припухший сустав в начале использования каждого нового БПВП, <i>per os</i> ГК как часть step-up-стратегии с СУЛЬФ, МТ, плаквенилом и ЦСА	18 мес: уменьшение DAS	Снижение общего счета Шарпа	–
WOSEACT, H.A. Capell и соавт., 2004; n=128 (ГК – 61; контроль – 67)	7 мг + СУЛЬФ	2 года: нет достоверных различий в боли, суставном индексе, HAQ, СОЭ или уровне СРБ	Нет достоверных различий в общем счете Шарпа	–
LDPT, S. Wassenberg и соавт., 2005; n=76 (ГК – 34; контроль – 42)	5 мг + в/м препарат золота или МТ	6 мес: уменьшение суставного индекса Томпсона	2 года: снижение общего счета Шарпа	–
BARFOT, B. Svensson и соавт., 2005; n=259 (ГК – 119; контроль – 139)	7,5 мг + БПВП	2 года: улучшение DAS28, HAQ, функционального состояния	Снижение общего счета Шарпа	–
CARDERA, H.K. Chou и соавт., 2008; n=376 (ГК – 131; контроль – 236)	60 мг со снижением до 0 + МТ или МТ + ЦСА	2 года: улучшение качества жизни, DAS28, функционального состояния	Уменьшение счета Ларсена, более эффективна тройная комбинация	–

Примечание. Ах – аминоинолиновые препараты; в/м – внутримышечно; ЦСА – циклосторин А.



Данные метаанализа исследований влияния ГК в комбинации с БДВП по сравнению с комбинацией ГИБП и БДВП на структурные проявления РА [39]. Здесь и в табл. 2: ИНФ — инфликсимаб; ЭТЦ — этанерцепт; АДА — адалимумаб; ЦЗП — цертолизумаб пэгол; РТМ — ритуксимаб

ческом обзоре литературы [25]. Отмечается, что комбинация ГК с БДВП улучшает результаты лечения (клинические, функциональные и структурные параметры) [26–29] и по эффективности сопоставима с комбинацией генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и метотрексата (МТ) [30, 31]. Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться *только в виде исключения*, когда применение всех других БДВП и ГИБП противопоказано. Отдельно Комитет EULAR отметил, что опубликовано мало данных о безопасности низких доз ГК, но в целом есть сообщения о приемлемом профиле их безопасности [32] и о том, что при лечении ГК должна проводиться профилактика осложнений [33]. Эти положения согласуются и с данными систематических обзоров литературы [25, 34]. Вопросы безопасности ГК-терапии вызвали жаркие дебаты членов Комитета EULAR. Компромисс был достигнут в отношении уточнения рекомендации «короткое время», что определено как менее 6 мес. Только 73% членов Комитета были согласны с этим пунктом.

Таким образом, Комитет заключил: ГК должны использоваться при РА в качестве «bridge therapy», продолжительность которой ограничивается 6 мес, в идеале ГК далее должны быть отменены. Применение ГК в развернутой стадии РА и внутрисуставное введение ГК специально не обсуждались.

Заключая обзор подходов в терапии ГК при РА, можно отметить, что во второй декаде XXI в. вновь рекомендуется короткое использование ГК в низких дозах и при раннем РА. По-прежнему актуально изучение безопасности ГК, поскольку хорошо известны их отсроченные нежелательные эффекты, включая остеонекроз, кортизонзависимость

мощь [35, 36]. Относительно краткосрочные исследования комбинации ГК с БДВП не позволяют однозначно говорить и об их более высокой эффективности по сравнению с монотерапией МТ (особенно после широкого внедрения в практику его подкожной формы) [37]. Хотя ряд РКИ показал положительное влияние ГК на структурные изменения, необходимы дополнительные длительные исследования. Как видно из данных табл. 1, длительность большинства РКИ, посвященных оценке «болезнь-модифицирующего» действия ГК, не превышала 3 лет. При этом продолжение наблюдения за больными до 11 лет в исследовании COBRA [38] показало, что количество эрозий в группе, получавшей преднизолон (группа COBRA), было больше, чем в контрольной группе, леченной сульфасалазином — СУЛЬФ (52 против 42), кроме того, в группе COBRA достоверно чаще требовалось лечение артериальной гипертензии, а также прослеживалась отчетливая тенденция к увеличению частоты стероидного диабета, катаракты, гиперхолестеринемии, рака и инфекций.

Другие коморбидные состояния, такие как кардиоваскулярные заболевания, встречались в группах с одинаковой частотой. На рисунке представлены данные метаанализа исследований влияния ГК в комбинации с БДВП по сравнению с комбинацией ГИБП и БДВП на структурные проявления РА [39]. Данный анализ также нуждается в уточнении, так как в исследованиях использовались разные дозы ГК, в ряде исследований участвовало ограниченное количество больных. Обращает на себя внимание то, что отсутствие преимущества ГК в отношении структурных изме-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Таблица 2. Предикторы госпитализации по поводу пневмонии

Препарат	Все больные			Отобранные по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и т. д.		
	ОР	p	95% ДИ	ОР	p	95% ДИ
Преднизолон, все дозы	2,3	0,001	1,9–2,7	1,7	0,001	1,5–2,1
Без преднизолона	1,0			1,0		
Преднизолон, 5 мг/сут	1,7	0,001	1,4–2,1	1,4	0,001	1,1–1,6
Преднизолон, 5–10 мг/сут	2,9	0,001	2,3–2,7	2,1	0,001	1,7–2,7
Преднизолон >10 мг/сут	3,1	0,001	2,2–4,3	2,3	0,001	1,6–3,2
МТ	1,0	0,951	0,9–1,2	1,0	0,884	0,8–1,2
Гидроксихлорохин	0,8	0,011	0,6–0,9	0,9	0,331	0,7–1,1
ЛЕФ	1,3	0,003	1,1–1,6	1,3	0,036	1,0–1,5
СУЛЬФ	0,6	0,027	0,4–1,0	0,7	0,053	0,4–1,0
ИНФ	1,5	0,001	1,3–1,7	1,2	0,182	0,9–1,4
ЭТЦ	0,7	0,013	0,5–0,8	0,8	0,051	0,6–1,0
АДА	1,4	0,257	0,8–2,3	1,1	0,816	0,6–1,8

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид.

Таблица 3. Факторы риска серьезных инфекций при РА

Параметр	Модель, оцененная в оригинальной когорте ОР (95% ДИ)	Модель, оцененная в валидизированной когорте ОР (95% ДИ)
Возраст:		
<60	1,0	1,0
60–80	1,5 (1,15–1,95)	1,53 (0,98–2,40)
≥80	2,36 (1,71–3,24)	2,18 (1,21–3,91)
Серьезные инфекции в анамнезе:		
нет или >3 лет назад	1,0	1,0
в последний год	3,48 (2,67–4,54)	10,13 (6,00–17,12)
в последние 2–3 года	1,95 (1,45–2,63)	5,59 (2,69–11,64)
Внесуставные проявления РА	1,86 (1,33–2,60)	1,59 (0,98–2,32)
СОЭ, мм/ч:		
<30	1,0	1,0
30–50	1,20 (0,93–1,55)	1,50 (0,98–2,32)
≥50	1,84 (1,45–2,34)	1,05 (0,54–2,03)
ГК:		
не использовали	1,0	1,0
≤10 мг/сут	1,74 (1,35–2,24)	2,14 (1,42–3,23)
>10 мг/сут	3,60 (1,90–6,82)	3,97 (1,79–8,82)
Коморбидность:		
нет	1,0	1,0
1	1,96 (1,55–2,49)	1,25 (0,77–2,05)
>1	2,79 (2,17–3,58)	2,67 (1,45–4,90)

нений показано в сравнении с хлорквином и СУЛЬФ, которые, по данным многочисленных РКИ, уступают МТ по эффективности.

Представляется, что внедрение в повседневную практику стратегии «Тreat to target» [40] позволит добиваться большего эффекта БПВП и минимизировать частоту назначения ГК при РА. Невозможность полной отмены ГК из-за кортизонозависимости приводит к отмечаемому многими

авторами увеличению риска развития серьезных инфекций даже при использовании низких доз ГК (табл. 2, 3) и особенно при увеличении суточной дозы до ≥10 мг [41, 42]. Развитие серьезных инфекций, помимо того что это требует серьезного стационарного лечения, приводит к перерывам в лечении и БПВП, и ГИБП, что может спровоцировать обострение РА и ухудшить исход болезни. Хорошо известно, что лечение ГК должно сопровождаться немедленным на-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Таблица 4. Исходы РА в зависимости от дозы и длительности приема преднизолона

Параметр	1-я группа	2-я группа (<7,5 мг/сут)	3-я группа (>7,5 мг/сут)	p
DAS28 (SD)	4,15 (1,38)	4,09 (1,37)	4,59 (1,47)	0,08
HAQ	1,25	1,63	2,11	<0,001
Хирургическое лечение суставов, %	23,1	36,2	50,8	<0,001
Прием аспирина, %	14,9	12,1	25,4	0,092
Прием статинов, %	17,8	17,2	30,5	0,073
Прием антигипертензивных препаратов, %	38,4	37,9	67,8	<0,001

значением противоостеопоротической терапии, что удорожает лечение [33] и не всегда предупреждает развитие остеопоротических переломов. Так, среди 30 262 больных, находившихся в базе данных British General Practice [43], переломы были у 2460 (8%); факторы риска переломов: 1) длительность РА >10 лет (ОР 3,4; 95% ДИ 3,0–4,9); 2) низкий индекс массы тела (ОР 3,9; 95% ДИ 3,1–4,9); 3) прием ГК (ОР 3,4; 95% ДИ 3,0–4,0). Отмечено, что у женщин старше 65 лет с низким индексом массы тела прием ГК увеличивает 5-летний риск перелома в 5,7 раза (95% ДИ 5,3–6,9). Даже прием низких доз при длительности их приема >6 мес вызывает отчетливое ухудшение отдаленных исходов РА. Так, 400 больных РА (средний возраст 65 лет) [44] были разделены на 3 группы (табл. 4): больные, не получавшие ГК или получавшие их <3 мес; больные, получавшие ≤7,5 мг/сут преднизолона длительно (>6 мес), и больные, получавшие >7,5 мг/сут преднизолона длительно (>6 мес). Из табл. 4 видно, как нарастают индекс HAQ, необходимость в эндопротезировании, приеме аспирина, статинов и антигипертензив-

ных препаратов в зависимости от дозы и длительности приема преднизолона. Нами также было отмечено достоверное нарастание индекса HAQ у пациентов через 8 лет после начала РА при использовании ГК в качестве «bridge therapy» и применении далее минимальных доз ГК [45] по сравнению с больными, леченными контролируемо БПВП.

Длительный путь (более чем в 60 лет) определения места ГК в лечении РА подчеркивает сложность этой проблемы: быстрый эффект и подчас тяжелые отдаленные последствия, необходимость медленного снижения дозы и сохраняющаяся возможность обострения, нередко негативное отношение больных к ГК и, напротив, чрезмерное «увлечение» некоторых клиницистов этим видом терапии. Тем не менее видна тенденция к вдумчивому и осторожному подходу при рекомендации использовать ГК у больных РА, стремление уменьшить кумулятивную дозу ГК. Появление преднизолона с модифицированным высвобождением (примерно через 4–6 ч после приема) позволит минимизировать метаболические осложнения ГК-терапии и проводить более безопасное лечение РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Conn DL. Resolved: low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):462–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5%3C462::AID-ART366%3E3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5%3C462::AID-ART366%3E3.0.CO;2-V).
- Saag KG. Resolved: low-dose glucocorticoids are neither safe nor effective for long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):468–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)45:5%3C468::AID-ART367%3E3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)45:5%3C468::AID-ART367%3E3.0.CO;2-A).
- Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis. Back to the future? *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2553–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10567>.
- Conn DL, Lim SS. New role for an old friend; prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(3):193–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200305000-00004>.
- Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: роль глюкокортикоидов. Клиническая медицина. 1999;4:4–8. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita: rol' glyukokortikoidov. *Klinicheskaya meditsina.* 1999;4:4–8. (In Russ.)]
- Pincus T, Sakka T, Stein CM. Are long-term very low doses of prednisolone for patients with rheumatoid arthritis as helpful as high doses are harmful? *Ann Intern Med.* 2002;136(1):76–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00013>.
- Bijsma JW, Boers M, Saag KG, Furst DE. Glucocorticoids in the treatment of early and late RA. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1033–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.11.1033>.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone; compound E) and the pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24:181.
- Report by the Joint Committee of the Medical Research Council an Nuffield Foundation on Clinical Trials of cortisone? ACTH/ and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis [first report]. *Ann Rheum Dis.* 1959;18:173–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.18.3.173>.
- Report by the Joint Committee of the Medical Research Council an Nuffield Foundation on Clinical Trials of cortisone? ACTH/ and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis [second report]. *Ann Rheum Dis.* 1960;19:331–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.19.4.331>.
- Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc.* 1955;158(6):459–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1955.02960060017005>.
- Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum.* 1996;39(11):1818–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391107>.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):2529–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370408>.
- Van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol.* 1995;34(4):347–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.4.347>.
- Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy in rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisolone. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1885–94.
- Caplan L, Russell AS, Wolfe F. Steroids

- for rheumatoid arthritis: the Honeymoon revisited (once again). Editorial. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1863–5.
17. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 1998;316(7134):811–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7134.811>.
 18. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
 19. Gorter SL, Bijlsma H, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1010–4. DOI: [10.1136/ard.2009.127332](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127332). Epub 2010 May 6.
 20. Smolen J, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–75. DOI: [10.1136/ard.2009.126532](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532). Epub 2010 May 5.
 21. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006>.
 22. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD006356.
 23. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573). Epub 2013 Oct 25.
 24. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoids dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(8):718–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.718>.
 25. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):510–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204577](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204577). Epub 2014 Jan 7.
 26. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329–39. DOI: [10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004](http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004).
 27. SwenSSon B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increase the remission rate: a two-year andomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3360–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21298>.
 28. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):347–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10083>.
 29. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis etard radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3371–3380. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21421>.
 30. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BEST study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
 31. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 28. [Epub ahead of print]. DOI: [10.1136/annrheumdis-20130203243](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-20130203243).
 32. De Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>. Epub 2005 Aug 17.
 33. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoids therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072157>. Epub 2007 Jul 27.
 34. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(3):529–35. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204575](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204575). Epub 2014 Jan 8.
 35. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1761–4. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202021](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202021). Epub 2012 Jul 31.
 36. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1646–9. DOI: [10.3899/jrheum.130019](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130019).
 37. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
 38. Van Tuyl LYD, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):807–12. DOI: [10.1136/ard.2009.108027](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.108027). Epub 2009 May 17.
 39. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug controlled studies, including 112 comparison. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852–63. DOI: [10.1002/art.27592](http://dx.doi.org/10.1002/art.27592).
 40. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: [10.1136/ard.2009.123919](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919). Epub 2010 Mar 9.
 41. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalisation for pneumonia: association with prednisone, disease-modifying drugs, anti tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):628–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21568>.
 42. Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon PD, Matteson EL. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2847–55. DOI: [10.1002/art.34530](http://dx.doi.org/10.1002/art.34530).
 43. Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22117>.
 44. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):72–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem311>.
 45. Чичасова НВ, Владимиров СА, Имамметдинова ГР и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных видах противовоспалительной терапии. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):30–6. [Chichasova NV, Vladimirov SA, Imammetdinova GR, et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):30–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1413>.

Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность

Каратеев Д.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Ингибиторы фактора некроза опухоли (α -ФНО) занимают ведущее место в лечении ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных артропатий.

В Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 препаратов из группы α -ФНО: инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт (ЭТЦ). Они существенно различаются по составу. ЭТЦ не относится к классу моноклональных антител (мАТ) и имеет иной механизм действия. Он представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу (fusion protein), включающую рецептор к ФНО, соединенный с Fc-фрагментом Ig1 человека. ЭТЦ способен блокировать не только ФНО α , но и лимфотоксин α . ЭТЦ содержит только идентичный человеческому белок.

По противовоспалительной эффективности все α -ФНО примерно одинаковы. Данные регистров показывают, что риск отмены терапии α -ФНО в первые 2–3 года достаточно велик, при этом имеется тенденция к нарастанию частоты отмен из-за потери эффекта. Установлено, что риск отмены терапии как из-за недостаточной эффективности, так и из-за нежелательных явлений (НЯ) минимален для ЭТЦ и максимален для ИНФ. Определяющее негативное влияние на сохранение ответа на лечение и частоту НЯ оказывает структура генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), с которой связана их иммуногенность. Но поскольку ЭТЦ представляет собой гибридную молекулу и содержит меньше потенциально иммуногенных эпитопов, чем мАТ, частота выявления антител к препарату (АТП) заметно ниже.

Более низкая иммуногенность ЭТЦ может хорошо объяснить достоверно меньшую вероятность прекращения лечения этим препаратом по сравнению с ИНФ и АДА. Риск возникновения потребности в эскалации дозы в связи с постепенной потерей эффекта при лечении АДА был выше в 4,9 раза, ИНФ — в 28 раз по сравнению с ЭТЦ.

Контролировать терапию α -ФНО (развитие АТП, концентрация препарата в крови), в том числе осуществлять переключение на другой ГИБП, позволяют терапевтические алгоритмы. Основным методом профилактики образования АТП в настоящее время является строгое соблюдение рекомендации по применению ГИБП в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь с метотрексатом. При этом целесообразно использовать α -ФНО, обладающие наименьшей иммуногенностью (ЭТЦ и др.).

Ключевые слова: ревматические заболевания; ревматоидный артрит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иммуногенность; эффективность; отмена терапии.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@iramn.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;(2):35–40.

How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors?

Focus on immunogenicity

Karateev D.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522 Russia*

Tumor necrosis factor (TNF) α inhibitors are the most commonly used agents to treat rheumatoid arthritis (RA) and other inflammatory arthropathies. Five drugs belonging to the family of TNF α inhibitors have been certified in Russia for treating RA: infliximab (INF), adalimumab (ADA), golimumab, certolizumab pegol, and etanercept (ETN). These drugs have different compositions. ETN does not belong to the family of monoclonal antibodies (mAbs) and has a different mechanism of action. It is a dimeric molecule of synthetic fusion protein containing TNF receptor and bound to the Fc-fragment of human Ig1. ETN can inhibit both TNF α and lymphotoxin α . ETN contains only the protein identical to human protein.

All TNF α inhibitors exhibit a virtually identical anti-inflammatory activity. The data from the registries show that the risk of discontinuation of therapy with TNF α during the first 2–3 years is appreciably high; there is a trend toward increased frequency of therapy discontinuation because of loss of effectiveness. It was found that the risk of therapy discontinuation because of insufficient effectiveness and adverse events

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

(AEs) is minimal for ETN and maximal for INF. The structure of biological drugs (which also affects their immunogenicity) has the key negative effect on maintaining the response to therapy and frequency of AEs. However, since ETN is a fusion molecule and contains less potentially immunogenic epitopes compared to mAbs, the frequency of detecting anti-drug antibodies (ADAbs) is appreciably lower.

The fact that ETN has a lower immunogenicity can be used to explain the significantly lower probability of discontinuing therapy using this drug as compared to INF and ADA. The risk that the need to increase the dose because of gradual loss of effectiveness of therapy with ADA and INF, was 4.9- and 28-fold higher, respectively, as compared to ETN.

Therapeutic algorithms make it possible to control therapy with TGF α inhibitors (development of ADAbs, blood concentration of drug), as well as to switch to using another biological drug. Currently, the main method for preventing ADAb formation is to strictly follow the recommendations for using biological drugs in combination of disease-modifying anti-rheumatic drugs (first of all, with methotrexate). TNF α inhibitors having the lowest immunogenicity (ETN, etc.) are advisable to be used in this case.

Keywords: rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; tumor growth factor α inhibitors; immunogenicity; effectiveness; therapy discontinuation.

Contacts: Dmitry E. Karateev; karateev@irramn.ru

Reference: Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):35–40. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-35-40>

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) уже почти 15 лет активно применяются в терапии ревматоидного артрита (РА), в настоящее время они широко используются и при других воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ) и стали неотъемлемой частью арсенала ревматолога. За эти годы появилось большое количество ГИБП с различным механизмом действия, часть из них зарегистрированы для лечения РА и других воспалительных артропатий, а часть проходят клинические испытания. В то же время первое место по использованию в практике среди биологических препаратов до сих пор занимают ингибиторы фактора некроза опухоли (и-ФНО) α . Эти препараты, блокирующие биологическую активность данного провоспалительного цитокина, который рассматривается как ключевой при ряде воспалительных РЗ [1], оказывают быстрый и выраженный терапевтический эффект в отношении РА, анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), ювенильного идиопатического артрита, включая ювенильный РА, болезни Крона, неспецифического язвенного колита и других заболеваний. При РА и-ФНО α также играют важную роль как препараты, достоверно подавляющие прогрессирование костно-хрящевой деструкции независимо от выраженности клинического улучшения [2] и поэтому позволяющие осуществлять контроль над болезнью в случае ее быстро прогрессирующего течения.

С накоплением опыта появляются новые вопросы и проблемы. Так, если в начале 2000-х годов клинические исследования и наблюдения за когортами больных были сосредоточены на подтверждении и оценке выраженности клинического эффекта ГИБП у различных категорий пациентов с РЗ, что и было с большим успехом продемонстрировано в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), то в дальнейшем потребовалось выяснить, насколько стойким является достигнутое улучшение. В то время как продленные фазы РКИ показали возможность сохранения клинического ответа на ГИБП в течение нескольких лет (при условии непрерывной терапии), клиническая практика, напротив, продемонстрировала, что для и-ФНО α (и для других ГИБП, хотя, возможно, и в меньшей степени) характерно развитие вторичной неэффективности (или феномена «ускользания эффекта»), т. е. потеря ответа на ранее эффективный препарат.

В Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 препаратов из группы и-ФНО α : инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). Они существенно различаются по составу и в определенной степени функционально. ИФН — химерное моноклональное антитело (мАТ) на основе мышиных и человеческих компонентов, содержит 25% мышиного белка. АДА и ГЛМ — рекомбинантные мАТ, пептидная последовательность которых идентична IgG $_1$ человека. ЦЗП — фрагмент гуманизированного (содержит около 5% мышиного белка) мАТ, связанный с небелковой молекулой полиэтиленгликоля. Особняком стоит ЭТЦ, который не относится к классу мАТ и имеет несколько иной механизм действия [3]. ЭТЦ представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу (fusion protein), включающую рецептор к ФНО (молекулярная масса — 75 кД), соединенный с Fc-фрагментом Ig $_1$ человека. Рецептор к ФНО, входящий в состав ЭТЦ, идентичен тому, который синтезируется в норме и участвует в физиологических регуляторных механизмах. ЭТЦ способен блокировать не только ФНО α , но и лимфотоксин α (он же — ФНО α). ЭТЦ содержит только идентичный человеческому белок.

Хорошо известно, что по непосредственной противовоспалительной эффективности все и-ФНО α приблизительно одинаковы, как и ГИБП с другими механизмами действия, если брать назначение по стандартной схеме в комбинации с метотрексатом (МТ) или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП). В то же время по длительности сохранения эффекта, продолжительности лечения и риску отмены препарата и-ФНО α демонстрируют заметные различия.

Так, в датском национальном биологическом регистре DANBIO [4] содержатся данные о 2326 больных РА, которым была начата терапия ГИБП (49% — ИФН, 29% — АДА, 22% — ЭТЦ). Частота хорошего ответа на лечение и клинической ремиссии была выше при лечении АДА, а длительность терапии была максимальной для ЭТЦ. С поправкой на возраст, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), длительность и активность болезни, характер предшествовавшей терапии, относительный риск (hazard ratio, ОР) прерывания терапии как из-за потери эффекта, так и из-за непереносимости был минимальным для ЭТЦ и наибольшим для ИФН (табл. 1).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Наблюдение за пациентами, получающими терапию и-ФНО α в итальянском регистре GISEA в течение 4 лет [5], показало, что из 324 больных, начавших терапию АДА (n=324), ЭТЦ (n=311) и ИНФ (n=218), в течение этого периода на терапии и-ФНО α остались в среднем только 42% больных. При этом ЭТЦ продолжали получать значительно больше больных (51,4%), чем ИНФ (37,6%) или АДА (36,4%), $p<0,001$. Средняя продолжительность терапии была достоверно больше при использовании ЭТЦ ($3,1\pm 2$ года), чем АДА ($2,6\pm 2$ года) и ИНФ ($2,7\pm 2$ года, $p<0,05$).

В американском наблюдательном 5-летнем исследовании RADIUS 1 [6] проанализировано 2418 пациентов, получавших 1–2 курса и-ФНО α . При первичном назначении ГИБП продолжили терапию в течение периода наблюдения: ЭТЦ – 51%, ИНФ – 48%, АДА – 48%; при проведении второго курса – 56, 50 и 46% пациентов соответственно. Частота преждевременного прекращения первого курса терапии из-за неэффективности была схожей (для ЭТН – 19%; ИНФ – 19%; АДА – 20%), в то время как отмена в связи с нежелательными явлениями (НЯ) регистрировалась значительно ($p=0,0006$) реже при использовании ЭТЦ (14%), чем при лечении ИНФ (22%); для АДА этот параметр был незначительно выше (17%).

В недавней публикации [7] приведены данные из шведского биологического регистра ARTIS: 9139 больных получали и-ФНО α с 2003 по 2011 г. К концу 5-летнего наблюдения продолжали лечение первично назначенным препаратом: ИНФ – 38% больных (половина пациентов прекратили лечение ИНФ в первые 2,6 года), АДА – 50% и ЭТЦ – 55%. В целом 51% пациентов отказались от лечения из-за неэффективности, 36% – из-за НЯ. По сравнению с ЭТЦ ОР отмены препарата был выше у получавших ИНФ (скорректированный ОР 1,63; 95% ДИ 1,51–1,77) и АДА (скорректированный ОР 1,26; 95% ДИ 1,16–1,37), а ОР отмены ИНФ был выше, чем АДА (1,28; 95% ДИ 1,18–1,40). Интересно, что при сравнении данных за 2003–2005 и 2006–2009 гг. отмечено некоторое повышение риска прекращения лечения и-ФНО α (скорректированный ОР 1,12; 95% ДИ 1,04–1,20), причем частота отмен вследствие НЯ снизилась с 45 до 35%, в то время как частота отмен из-за неэффективности терапии увеличилась с 43 до 53% ($p<0,001$).

В итальянском когортном исследовании (база данных MonitorNet) [8], в котором участвовали 2640 больных РА, находившихся на терапии и-ФНО α (средний срок наблюдения – 17 мес), показано, что применение ЭТЦ и АДА ассоциировалось с достоверно более низкой вероятностью отмены препарата по разным причинам по сравнению с ИНФ: скорректированный ОР 0,46 (95% ДИ 0,38–0,56) и 0,68 (95% ДИ 0,57–0,81) соответственно.

Последние данные греческого регистра ГИБП [9] (наблюдение 1208 больных РА) свидетельствуют о том, что первоначально назначенное лечение ИНФ, АДА и ЭТЦ продолжали в течение 5 лет соответственно 31, 43 и 49% больных ($p=0,010$).

Таким образом, данные регистров показывают, что риск отмены терапии и-ФНО α в первые 2–3 года достаточно велик, при этом имеется тенденция к нарастанию частоты отмен из-за потери эффекта. Это с практической точки зрения очень важный момент, поскольку напрямую влияет на возможность максимально продолжительного сохранения

Таблица 1. *Относительный риск прерывания терапии по разным причинам при применении различных и-ФНО α в регистре DANBIO [4]*

Сравнение препаратов	ОР (95% ДИ)
Вследствие НЯ (n=327)	
ИНФ против ЭТЦ	2,65 (1,88–3,73)
АДА против ЭТЦ	1,50 (1,04–2,16)
ИНФ против АДА	1,77 (1,34–2,34)
Вследствие отсутствия эффекта (n=727)	
ИНФ против ЭТЦ	1,70 (1,35–2,15)
АДА против ЭТЦ	1,47 (1,15–1,87)
ИНФ против АДА	1,16 (0,95–1,41)

функциональной способности, качества жизни и социальных функций пациентов, что непосредственно связано с поддержанием первоначально достигнутого состояния низкой активности болезни или клинической ремиссии и является основной задачей, согласно общим принципам и рекомендациям стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [10]. Риск отмены терапии как из-за недостаточной эффективности, так и из-за НЯ минимален для ЭТЦ и максимален для ИНФ.

Каковы причины этого? Данная проблема сложная и многоплановая. Здесь играют роль многочисленные факторы, такие как частота инфекционных осложнений, включая риск активизации туберкулезной инфекции, приверженность больных лечению, лекарственная форма, способ и частота введения препарата, организация медицинской помощи и т. д. В то же время известно, что одной из важнейших (если не самой главной) причин, негативно влияющих на сохранение ответа на лечение и частоту НЯ, является структура конкретного ГИБП, с которой связана его иммуногенность.

ГИБП – крупные белковые молекулы, которые обладают антигенными свойствами [11–14]. Иммунная система воспринимает введенные извне белки как чужеродные антигены и отвечает на это образованием собственных антител к препарату (АТП). Лекарственные средства, относящиеся к мАТ, содержат Fab-фрагменты, которые включают антигенсвязывающие домены, и Fc-фрагмент, содержащий участки связывания комплемента (компонента C_{1q}) и Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток. Иммуногенными могут быть как Fab-, так Fc-регионы, кроме того, возможно образование новых антигенных детерминант в искусственных генно-инженерных молекулах. Одним из ключевых моментов в плане иммуногенности является наличие в составе молекулы ГИБП чужеродного белка, поскольку это определяет характер образующихся АТП. Химерные мАТ, к которым относятся ИНФ, могут вызывать образование человеческих антихимерных антител (human anti-chimeric antibodies – НАСА). Гуманизированные мАТ содержат минимальное количество фрагментов мышиных антител, представленных гиперварабельными участками, которые встроены в человеческое антитело, но также могут вызывать образование АТП типа НАСА, хотя иммуногенность препаратов с пониженным со-

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Таблица 2. Частота и клиническое значение образования антител к наиболее часто применяющимся и-ФНОα при различных иммуновоспалительных заболеваниях [16–35]

Препарат	Диагноз	Средняя частота выявления АТП, %	Клиническое значение
ИНФ	РА	43	Потеря ответа
	АС	29	Снижение ответа
	Болезнь Крона	36	То же
	Псориаз	33	« »
АДА	РА	17	Снижение ответа
	АС	30	То же
	Болезнь Крона	17	« »
	ПсА	18	« »
ЭТЦ	РА	3	Нет
	АС	0	То же
	ЮХА	8	« »
	Псориаз	18	« »

Примечание. ЮХА — ювенильный хронический артрит.

держанием мышиноного белка значительно меньше. Полностью идентичные человеческим МАТ, к которым относится АДА, теоретически обладают относительно низкой иммуногенностью [15], однако на практике у ряда пациентов также могут образовываться АТП, так называемые человеческие античеловеческие антитела (human anti-human antibodies — НАНА). Как уже указывалось, ЭТЦ по химической структуре отличается от других и-ФНОα, представляя собой не МАТ, а гибридную молекулу, содержащую только человеческий белок. К ЭТЦ также могут образовываться АТП типа НАНА. Но поскольку гибридная молекула содержит меньше потенциально иммуногенных эпитопов, чем МАТ, частота выявления АТП в этом случае заметно ниже.

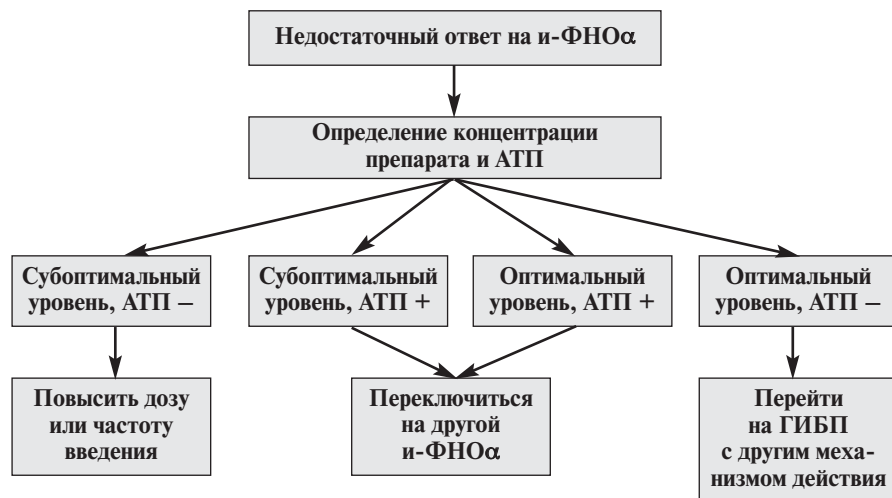
Кроме того, структура препарата обуславливает функциональные различия АТП. По влиянию на эффективность лечения АТП могут быть подразделены на «нейтрализующие» и «ненейтрализующие» [16–20]. Нейтрализующие антитела, соединяясь с неактивными участками молекулы препарата, способны изменять фармакокинетику — повышать выведение препарата за счет формирования выводящихся иммунных комплексов, т. е. сокращать продолжительность действия после введения, но непосредственно на клинический эффект не влияют. Нейтрализующие антитела, соединяясь с активными, участвующими в связывании

ФНОα эпитопами молекулы лекарственного средства, снижают способность препарата соединяться с мишенью, уменьшая клиническую эффективность, и одновременно образуют иммунные комплексы с препаратом, изменяют его фармакокинетику, повышая клиренс. Поэтому образование нейтрализующих антител приводит к резкому снижению клинического ответа на лечение.

Образование нейтрализующих АТП характерно для и-ФНОα, имеющих структуру МАТ (ИНФ, АДА), и, по-видимому, в меньшей степени для ГЛМ и ЦЗП (последний представляет собой фрагмент МАТ) [17–20]. ЭТЦ изредка вызывает образование ненейтрализующих АТП.

На образование АТП влияет значительное количество факторов, при этом одним из важнейших является характер патологии. В табл. 2 суммированы данные значительного количества источников [16–35] и показаны частота и клиническое значение образования АТП к ИНФ, АДА и ЭТЦ. Наиболее часто АТП определяются при РА и псориазе, а также при воспалительных заболеваниях кишечника в случае применения ИНФ. Для этого же препарата характерно максимальное падение клинической эффективности у больных, продуцирующих АТП. АДА несколько менее иммуногенен, но для него также характерно снижение ответа в случае образования АТП. На фоне лечения ЭТЦ частота образования АТП минимальна, и они не оказывают значимого клинического эффекта, поскольку носят ненейтрализующий характер. Помимо падения эффективности, образование АТП ассоциировано с инфузионными и постинъекционными НЯ [17–20, 36].

Более низкая иммуногенность ЭТЦ может хорошо объяснить достоверно меньшую вероятность прекращения лечения этим препаратом по сравнению с ИНФ и АДА, которая продемонстрирована во многих наблюдательных исследованиях, описанных выше. Кроме того, в связи с постепенной потерей эффекта при использовании препаратов из группы МАТ для сохранения ответа на лечение приходится повышать дозу или



Терапевтический алгоритм преодоления недостаточного ответа на и-ФНОα [19]

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

уменьшать период между введениями (эскалация дозы). Так, в наблюдательном исследовании, включавшем 739 больных РА, которые получали и-ФНО α , значительно большему числу пациентов, леченных ИНФ (35%, $p < 0,001$) или АДА (10%, $p < 0,001$), потребовалась эскалация дозы по сравнению с получавшими ЭТЦ (3%) [37]. Риск возникновения потребности в эскалации дозы при лечении АДА был выше в 4,9 раза, ИНФ — в 28 раз по сравнению с ЭТЦ.

Образование АТП представляет собой важную практическую проблему и рассматривается как один из серьезных факторов, влияющих на прогноз и исход терапии [38]. Отслеживать развитие АТП и концентрацию препарата в крови предлагают для контроля за сохранением ответа на лечение, разработаны терапевтические алгоритмы (один из них приведен на рисунке), направленные на оптимизацию терапии и-ФНО α , включая обоснование переключения на другой ГИБП в случае терапевтической неудачи [19, 36]. К сожалению, выявление АТП — нестандартная задача. С этой целью может быть использован ряд способов. Стандартные методы иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) относительно просты и недороги, но дают большое количество ложноположительных результатов, в частности за счет неспецифического связывания с другими антителами — с самым лекарственным препаратом или с антителами, относящимися к РФ. Лучшие результаты можно получить с помощью «bridging»-ИФА и радиоиммунного анализа [16, 18, 19], однако они достаточно сложны и также не обладают полной специфичностью. Определение концентрации препарата тоже связано с рядом методических проблем. К тому же все это повышает стоимость лечения.

Основным реальным методом профилактики образования АТП в настоящее время является строгое соблюдение рекомендаций по применению ГИБП в комбинации с с-БПВП, в первую очередь МТ. Исследования продемонстрировали, что даже небольшие дозы МТ существенно снижают частоту образования АТП при лечении ИНФ и АДА [21, 39, 40].

Таким образом, для реальной практики с целью достижения стойких результатов лечения, с учетом возможности образования антител к ГИБП, имеются основания рекомендовать проведение комбинированной терапии и-ФНО α , обладающими наименьшей иммуногенностью (ЭТЦ и др.), в комбинации с МТ.

Основным реальным методом профилактики образования АТП в настоящее время является строгое соблюдение рекомендаций по применению ГИБП в комбинации с с-БПВП, в первую очередь МТ. Исследования продемонстрировали, что даже небольшие дозы МТ существенно снижают частоту образования АТП при лечении ИНФ и АДА [21, 39, 40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2001;10(1):64–70. [Nasonov EL. Factor of a necrosis of a tumor α — a new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2001;10(1):64–70. (In Russ.)]
2. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20982>.
3. Каратеев ДЕ. Этанерцепт при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):52–7. [Karateev DE. Etanercept at rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):52P7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589>.
4. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
5. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
6. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273–81. DOI: 10.3899/jrheum.101142.
7. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 27. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. [Epub ahead of print]
8. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6):857–63. Epub 2013 Aug 26.
9. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(3):447–57. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011.
10. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
11. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002;24(11):1720–40. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)80075-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80075-3).
12. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal Antibodies, Immunogenicity, and Associated Infusion Reactions. *Mount Sinai J Med*. 2005;72(4):250–6.
13. Mirick GR, Bradt BM, Denardo SJ, Denardo GL. A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA, HANA) responses to monoclonal antibodies. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(4):251–7.
14. Waldmann T. Immunotherapy: past, present and future. *Nature Medicine*. 2003;9(3):269–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0303-269>.
15. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother*. 2006;29(1):1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.cji.0000192105.24583.83>.
16. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711–5. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21671>.
17. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов — теория и практика. Современная ревматология. 2009;1:67–72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009;1:67–72. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-527>.
18. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with inflix-

- imab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445–52. DOI: 10.1093/rheumatology/ker124.
19. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):165–78. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202545.
20. Van Schouwenburg PA, Rispen T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):164–72. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.4.
21. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1552–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9%3C1552::AID-ART5%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9%3C1552::AID-ART5%3E3.0.CO;2-W).
22. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;16(342):763–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003163421103>.
23. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20159>.
24. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2003.50145>.
25. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(20):353–63.
26. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1252–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.072397>. Epub 2007 May 1.
27. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):921–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.065615>. Epub 2007 Feb 14.
28. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.6.719>.
29. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):661–8. Epub 2010 Oct 22.
30. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, et al. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122–6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x.
31. Van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, et al. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):624–5. DOI: 10.1136/ard.2009.108787.
32. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):127–32. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.347.
33. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):817–21. DOI: 10.1136/ard.2009.112847. Epub 2009 Jul 5.
34. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):531–5. DOI: 10.1136/ard.2008.089979.
35. Adisen E, Aral A, Aybay C, Gü r er MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol*. 2010;37(8):708–13. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00882.x.
36. Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):867–70. DOI: 10.1002/art.30207.
37. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):26–34. Epub 2011 Feb 23.
38. Daïen CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:386148. DOI: 10.1155/2014/386148.
39. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305(14):1460–8. DOI: 10.1001/jama.2011.406.
40. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):213–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ket260.

Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке

Клюквина Н.Г.

Кафедра ревматологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2

Лабораторное обследование является неотъемлемым компонентом ведения больных СКВ. Ряд лабораторных тестов необходим для верификации диагноза, некоторые показатели отражают развитие сопутствующей патологии (присоединение коморбидных состояний и осложнения лекарственной терапии). Мониторинг отдельных лабораторных тестов позволяет оценить эффективность терапии, а в ряде случаев свидетельствует о необходимости ее усиления. Кроме того, отдельные параметры считаются прогностическими факторами исхода заболевания. В статье приведены данные о спектре и частоте лабораторных нарушений при системной красной волчанке (СКВ). Обсуждено место лабораторных тестов в диагностике и оценке прогноза заболевания. Рассмотрена ассоциация клинических и лабораторных проявлений, возможные механизмы развития лабораторных отклонений. Приведены международные рекомендации по мониторингу больных СКВ.

Правильные объем обследования больных СКВ и трактовка полученных результатов позволяют своевременно (а иногда уже в ранней стадии) поставить диагноз, избежать гипердиагностики, вовремя назначить адекватную терапию и предотвратить ее осложнения.

Ключевые слова: системная красная волчанка; аутоантитела; лабораторные нарушения; мониторинг больных системной красной волчанкой.

Контакты: Клюквина Наталия Геннадьевна; nataklykvina@yandex.ru

Для ссылки: Клюквина НГ. Клиническое значение лабораторных нарушений при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2014;(2):41–47.

Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus

Klyukvina N.G.

Division of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Bol'shaya Pirogovskaya Str. 2, Moscow, 119991

Laboratory examination is an integral part of managing patients with systemic lupus erythematosus (SLE). A number of laboratory tests need to be conducted to verify the diagnosis; some indicators attest to the development of a concomitant pathology (development of comorbid conditions and therapeutic aggravation). The monitoring of individual laboratory tests makes it possible to assess the effectiveness of therapy or indicates that it needs to be enhanced in some cases. Furthermore, some parameters are considered to be prognostic factors of treatment outcome. The article reports on the range and frequency of laboratory errors in SLE patients. The role of laboratory tests in diagnosis and assessment of disease prognosis is discussed. The relationship between clinical and laboratory manifestations and the mechanisms for preventing laboratory errors are studied. The international guidelines for monitoring SLE patients are presented.

Proper range of examination of SLE patients and interpretation of the results ensures timely diagnosis (sometimes at the early stage) and allows one to avoid a hyperdiagnosis, to timely prescribe adequate therapy, and prevent its complications.

Keywords: systemic lupus erythematosus; autoantibodies; laboratory errors; monitoring of patients with systemic lupus erythematosus.

Contacts: Nataliya G. Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

Reference: Klyukvina NG. Clinical significance of laboratory errors in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):41–47. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-41-47>

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное поражение внутренних органов. Аутоантитела играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, и

их определение имеет существенное значение [1]. Лабораторные тесты позволяют получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений и являются важным инструментом диагностики, оценки активности, тяжести течения болезни и эффективности фармакотерапии [2, 3]. Прогноз при большинстве системных заболеваний, в первую очередь СКВ, во многом зависит от воз-

ЛЕКЦИИ

возможности ранней лабораторной диагностики, которая позволяет применять активные иммуносупрессивные схемы лечения уже в дебюте болезни.

СКВ относится к наиболее ярким представителям этой группы заболеваний и характеризуется разнообразными клиническими и лабораторными симптомами, сочетание которых индивидуально для каждого больного. Диагностика СКВ опирается на «двух китов» — специфические клинические проявления и лабораторные нарушения, входящие в диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР), чувствительность и специфичность которых проверена годами [4, 5]. Более того, согласно предложенным новым критериям СКВ 2012 г., для верификации достоверного диагноза необходимо обязательное присутствие 1 клинического и 1 лабораторного признака [6].

Совершенствование лабораторных методов обследования при СКВ открывает новые возможности в том числе для предсказания и профилактики заболевания. Так, обнаружение некоторых видов аутоантител за несколько лет до начала заболевания позволило обсуждать вопрос так называемой прееклинической стадии СКВ [7]. Ретроспективный анализ замороженных образцов сыворотки крови американских военнослужащих показал, что в 78% случаев задолго до верификации достоверного диагноза СКВ обнаруживались положительные антиядерные антитела. Выявление по крайней мере одного аутоантитела — антинуклеарный фактор (АНФ), анти-Ro/La-антитела, антитела к Sm-антигену, рибонуклеопротеину (RNP) и двуспиральной ДНК (дсДНК), антифосфолипидные антитела (аФЛ) — опережало развитие клинической картины в среднем на 3,3 года (максимально на 9,4 года). Первыми в сыворотках обнаруживались АНФ, анти-Ro/La-антитела и аФЛ; анти-Sm- и анти-RNP-антитела появлялись за несколько месяцев до возникновения клинических проявлений; анти-дсДНК занимали промежуточное положение между этими двумя группами [8].

Нельзя не упомянуть, что с клинических позиций изучение аутоантительного ответа позволило выделить субтипы заболевания с уникальным фенотипом, механизмами развития, прогнозом и особенностями терапии (например, сочетание СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома — АФС) [7]. Высказано предположение, что присущая СКВ гетерогенность может быть обусловлена преобладанием гиперпродукции антиядерных антител, ассоциированных с различными антигенами гистосовместимости (например, анти-Ro и HLA-DQ1/DQ2; анти-La и HLA-B8, HLA-DR3; анти-Sm и HLA-DR4) [9, 10].

Современная лабораторная диагностика СКВ включает определение широкого спектра биомаркеров (аутоантител, показателей острой фазы воспаления, цитокинов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, компонентов системы комплемента, субпопуляций лимфоцитов и др.). Однако центральное место в лабораторной диагностике занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител [3]. В сыворотке больных СКВ идентифицировано более 100 различных аутоантител, клиническое значение которых разнообразно [11].

Гиперпродукция аутоантител при СКВ коррелирует со степенью выраженности иммунопатологического процесса и спектром клинических признаков (табл. 1). Кроме того, тестирование аутоантител также может проводиться с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточ-

ным числом клинических проявлений. Необходимо напомнить, что обнаружения аутоантител в отсутствие клинических признаков недостаточно для установления достоверного диагноза СКВ.

Большинство иммунологических лабораторных тестов недостаточно специфичны для диагностики как СКВ, так и других аутоиммунных заболеваний, поэтому назначение лабораторных исследований и оценка их результатов должны проводиться в соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных [12].

В течение последних десятилетий ключевым диагностическим тестом при СКВ является определение антинуклеарных антител (АНА). Повышение уровня АНА — один из наиболее чувствительных критериев АКР, который выявляется более чем у 99% больных СКВ.

Основным скрининговым тестом при диагностике СКВ является определение АНА (показатель называется АНФ) методом непрямой иммунофлюоресценции [13, 14]. Тест на АНФ — один из основных методов диагностики не только СКВ, но и других системных ревматических заболеваний. Его применяют для выявления СКВ (входит в критерии АКР) и системной склеродермии (ССД), оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного хронического артрита и феномена Рейно. Положительные результаты определения АНФ рассматриваются в качестве обязательных диагностических критериев лекарственной волчанки, аутоиммунного гепатита и не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии [2, 3, 15]. Позитивность по АНФ встречается у здоровых (при этом частота обнаружения АНФ повышается с возрастом, особенно у женщин), родственников больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями, при различных неаутоиммунных заболеваниях с полиорганный симптоматикой (опухолях, инфекциях, болезнях крови и др.), в связи с чем неправильная интерпретация результатов лабораторного обследования (низкие титры АНФ в сочетании с неспецифичными симптомами — артралгиями, миалгиями, лихорадкой и др.) может явиться причиной гипердиагностики СКВ.

Следует заметить, что более чем у 20% больных СКВ результаты исследования АНА могут быть отрицательными, особенно в дебюте заболевания [16]. И напротив, описаны случаи, когда положительные результаты определения АНА на несколько лет опережали появление развернутой клинической картины СКВ [8].

Среди АНА наиболее специфичными диагностическими и прогностическими маркерами являются анти-дсДНК-антитела [17, 18]. Их выявление считается «золотым стандартом» диагностики СКВ, однако поиск новых, более специфичных и чувствительных маркеров активности и прогноза заболевания продолжается.

Увеличение титра анти-дсДНК коррелирует с активностью СКВ и развитием волчаночного нефрита. Определение этого иммунологического показателя полезно при мониторинге активности СКВ. В ряде работ продемонстрирована ассоциация между титрами анти-дсДНК и степенью необратимого органного повреждения [19, 20].

В противоположность анти-дсДНК, которые являются четким маркером активности, обнаружение анти-Ro-, анти-La- и анти-RNP-антител в большей степени имеет про-

ЛЕКЦИИ

Таблица 1. Частота и клиническое значение лабораторных нарушений при СКВ

Показатель	Частота, %	Клиническое значение
АНФ	80–95	Основной скрининговый лабораторный тест при СКВ. Может обнаруживаться при других системных заболеваниях соединительной ткани и неревматических заболеваниях (хронические заболевания печени, злокачественные новообразования, паразитарные, эндокринные и гематологические заболевания)
Анти-дсДНК-антитела	60–80	Серологический диагностический маркер СКВ. Маркер активности патологического процесса. Предиктор обострения СКВ
Анти-Sm-антитела	8–20	Диагностический критерий СКВ. Не имеет значения для оценки активности и характеристики субтипов заболевания
Анти-U1-RNP-антитела	—	Имеют невысокое значение для диагностики СКВ, однако их определяют для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием синдрома Рейно и тяжелого поражения внутренних органов
Антитела к нуклеосомам (LE-клеточный тест)	30–40	Ассоциируются с поражением почек при СКВ. Положительные результаты встречаются при лекарственной волчанке и аутоиммунном гепатите
Анти-SS-A/Ro-антитела	30–50	Положительные результаты ассоциируются с фотосенсибилизацией, подострой кожной красной волчанкой, вторичным синдромом Шёгрена. Прогностический фактор развития неонатальной волчанки новорожденных
Анти-SS-B/La-антитела	20	Их обнаружение коррелирует с низкой частотой поражения почек при СКВ. Предиктор развития врожденной полной поперечной блокады сердца
РФ	10–20	Как правило, определяется в низких титрах, высокие титры ассоциируются со вторичным синдромом Шёгрена
a-C1q	30–60	Маркер активности заболевания, предиктор развития волчаночного нефрита, маркер неблагоприятного прогноза
aФЛ	25–60	Серологический маркер АФС. Предиктор риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии. Транзиторное повышение этого показателя может ассоциироваться с активностью СКВ
СОЭ	Часто	Увеличение СОЭ плохо коррелирует с активностью заболевания и может указывать на наличие интеркуррентной инфекции
Лейкопения	40–60	Ассоциируется с активностью заболевания (главным образом лимфопения)
Анемия	Часто	Гипохромная анемия связана с хроническим воспалением, ЖКТ- кровотечением, приемом некоторых лекарств. Кумбс-положительная гемолитическая анемия встречается у 10% больных в период обострения СКВ
Тромбоцитопения	10–20	Обычно выявляется при АФС
СРБ	Редко	Повышение этого показателя нехарактерно для СКВ, в большинстве случаев отмечается при наличии сопутствующей инфекции. Умеренное увеличение концентрации СРБ (<10 г/л) ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов

Примечание. РФ — ревматоидный фактор.

гностическое значение. Кроме того, Ro/La-антитела чаще встречаются при особом субтипе заболевания (подострая кожная красная волчанка) с высокой частотой поражения кожи и суставов и меньшей частотой поражения почек и ЦНС. Носительство данных антител является фактором риска развития синдрома неонатальной волчанки — модели пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания новорожденных. Ассоциация антител-RNP с клиническими проявлениями неясна, имеются даже сведения о протективной роли этих антител в отношении развития волчаночного нефрита, хотя и отмечается более высокая частота развития эпилепсии и необратимого органного повреждения (в том числе и когнитивных нарушений) при носительстве анти-RNP-антител [21]. Было обнаружено, что положительные анти-Sm-антитела являются дополнительным фактором не-

благоприятного исхода (более высоких показателей летальности) у больных с поражением почек [22].

Лабораторным критерием АФС являются aФЛ. Частота выявления aФЛ при СКВ варьирует от 25 до 60% и достоверно выше у больных с тромбозами, акушерской патологией. Возможно транзиторное повышение уровня aФЛ при активной СКВ [23].

Снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) и его отдельных компонентов (C3 и C4) наблюдается у больных волчаночным нефритом и в части случаев ассоциируется с обострением заболевания. Также есть сообщения о том, что определение уровня комплемента может иметь предикторное значение в отношении активизации СКВ [24].

Маркером почечного поражения считается и повышение уровня антинуклеосомных антител. В ряде исследова-

ЛЕКЦИИ

ний показано, что частота обнаружения высокого уровня антител к нуклеосомам у больных СКВ может достигать 87%, а их наличие (особенно IgG₃-подкласса) ассоциируется с поражением почек. Длительное динамическое наблюдение показало, что уровень антинуклеосомных антител положительно коррелирует с уровнем анти-дсДНК-антител и соотношением белок/креатинин мочи и отрицательно — с концентрацией сывороточного альбумина. При почечной ремиссии уровень антинуклеосомных антител (как и анти-дсДНК) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями у больных активным волчаночным нефритом [25].

Как уже отмечалось, некоторые маркеры могут являться предикторами обострения СКВ. Традиционно маркером возможного обострения считалось повышение уровня анти-дсДНК-антител и снижение уровня компонентов комплемента [18, 24].

В последние годы появились данные о предикторной роли антинуклеосомных антител [25]. К.Р. Ng и соавт. [26] обнаружили, что у 81% больных с положительными антителами к нуклеосомам в последующие 5 лет развивалось обострение заболевания, при этом частота и скорость развития обострений непосредственно коррелировали с титрами антител. Чем выше были титры антител, тем быстрее наступало обострение СКВ, что не всегда наблюдалось у больных с повышенным уровнем анти-дсДНК. Основываясь на собственных результатах и данных, полученных на мышинных моделях волчаночно-подобного заболевания (свидетельствующих о появлении антинуклеосомных антител задолго до обнаружения антител к ДНК), авторы высказали предположение, что уровень антинуклеосомных антител может оказаться лучшим предсказателем обострения СКВ, в том числе у больных с отрицательными результатами тестов на анти-дсДНК.

Антитела к C1q-компоненту комплемента (a-C1q) обнаруживаются в сыворотке у 30–60% больных СКВ, при этом наиболее часто при развитии волчаночного нефрита. Повышенный уровень a-C1q коррелирует с выраженностью клинических и морфологических признаков поражения почек, а риск развития волчаночного нефрита в течение последующего десятилетия у пациентов с повышенной концентрацией a-C1q составляет примерно 50% [27–29].

Костный мозг при СКВ также является органом-мишенью. Гематологические нарушения входят в число диагностических критериев СКВ, являются маркерами тяжести и прогностическими предикторами. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения встречаются у 7–13 и 16–27% больных соответственно и в большинстве случаев являются тяжелыми проявлениями заболевания. Лейкопения (в основном лимфопения) регистрируется в 20–50% случаев в течение заболевания [30].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АГА) часто является первым симптомом СКВ. У таких больных имеются другие лабораторные маркеры гемолиза: сниженный уровень гаптоглобина, повышенный уровень непрямого билирубина, повышение концентрации лактатдегидрогеназы и сфероцитоз при исследовании мазка периферической крови, а также ретикулоцитоз. При помощи прямой пробы Кумбса можно дифференцировать иммуноопосредованный гемолиз от других форм аутоиммунной гемолитической анемии. Следует подчеркнуть, что положительная проба Кумбса в отсутствие других биохимических маркеров не указывает на наличие гемолиза [31].

Нередко встречается анемия хронического воспаления, как правило, нормохромная, нормоцитарная, с низким количеством ретикулоцитов, низким содержанием железа сыворотки и нормальным или повышенным уровнем ферритина. Анемию хронического воспаления следует отличать от железодефицитной анемии на фоне кровопотери и легочных геморрагий (редко). При железодефицитной анемии наблюдаются гипохромия и микроцитоз эритроцитов, низкий уровень железа и ферритина. Развитию анемии у больных СКВ также способствует прием лекарств: аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов (ГК) и оральных антикоагулянтов (кровотечение из желудочно-кишечного тракта — ЖКТ), азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетала и циклофосфида (супрессия костномозгового кроветворения) [32].

Тромбоцитопения выявляется у 7–30% больных СКВ, наиболее частым патогенетическим механизмом развития данного осложнения является повышение периферической деструкции тромбоцитов вследствие наличия антитромбоцитарных антител. Тромбоцитопения может развиваться остро и в ряде случаев бывает достаточно выраженной. Тромбоцитопения возникает главным образом на фоне активности заболевания; сочетание тромбоцитопении и АГА получило название «синдром Эванса». При аутоиммунной тромбоцитопении снижено количество тромбоцитов при нормальном количестве эритроцитов и лейкоцитов, могут встречаться крупные тромбоцитарные формы. При исследовании костного мозга обнаруживают мегакариоциты, указывающие на периферическую деструкцию тромбоцитов. К другим возможным причинам тромбоцитопении относят aФЛ, хронический гепатит, ВИЧ-инфекцию, уремию. Хроническая тромбоцитопения в меньшей степени связана с активностью заболевания и хуже поддается терапии ГК. У части больных (до 16%) стойкая тромбоцитопения может появиться за несколько лет до развития клинических признаков СКВ. Лекарственноиндуцированная тромбоцитопения наиболее часто связана с гепаринотерапией, приемом азатиоприна и редко — плаквенила. Тромбоцитопению также считают независимым фактором риска летальности при СКВ, особенно если она возникает в поздних стадиях заболевания [33].

Лейкопения регистрируется более чем у половины больных, в основном за счет лимфопении, однако может встречаться и нейтропения (как правило, в сочетании с АГА и тромбоцитопенией). В отличие от тромбоцитопении нейтропения при СКВ не ассоциируется с повышенным риском летального исхода. Изменения белого ростка регистрируются на фоне активности заболевания. Нет убедительных данных о повышении частоты инфекционных осложнений у больных с лимфопенией [34]. В то же время получены убедительные доказательства того, что выраженная лимфопения $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ и низкий уровень IgG₃ (<60 мкг/мл) или IgG₄ (<20 мкг/мл) ассоциируются с повышенным риском инфекции. Некоторые исследователи рекомендуют определять суммарное содержание IgG и его субклассов при первичном осмотре и последующем наблюдении, особенно у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [35].

Патология костного мозга может проявляться отклонениями со стороны одного или нескольких ростков крови. Основной причиной костномозговой супрессии у больных СКВ является влияние лекарств (азатиоприна — особенно у больных с нарушенным полиморфизмом тиопуринметил-

Л Е К Ц И И

трансферазы, циклофосфида — особенно при высоких кумулятивных дозах).

Истинная эритроцитарная аплазия встречается редко, развивается, как правило, медленно, другие признаки активности СКВ отсутствуют. При истинной эритроцитарной аплазии анемия носит нормохромный, нормоцитарный характер, отмечается низкое содержание ретикулоцитов. Диагноз основывается на исследовании костного мозга (отсутствие эритроцитарных клеток, сохранение других ростков) и исключении других возможных причин анемии (острая парвовирусная инфекция, дефицит железа и витамина В₁₂, лекарственный анамнез) [36].

В редких случаях у больных СКВ может развиваться миелофиброз. Также больные СКВ имеют 3-кратный риск возникновения неходжкинской лимфомы, при этом фактором риска является наличие сухого синдрома, а не цитотоксическая терапия [37].

При СКВ встречается гемофагоцитарный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, панцитопенией, гепатоспленомегалией, похуданием, лимфаденопатией, повышением уровня печеночных ферментов, гиперферритинемией и высоким уровнем триглицеридов. Возможно развитие ДВС-синдрома и дисфункции ЦНС. Гемофагоцитарный синдром наблюдается у больных как активной, так и неактивной СКВ. В первом случае отмечена тесная связь проявлений гемофагоцитарного синдрома с высокими титрами антиядерных антител и гипокомплементемией, что подразумевает иммунокомплексный патогенетический механизм развития данного проявления. При неактивной СКВ гемофагоци-

тарный синдром развивается на фоне сопутствующей инфекции (бактерии, вирусы — наиболее часто вирус Эбштейна — Барр и цитомегаловирус) или цитотоксической терапии [38].

Трактовка биохимического анализа крови основана на общетерапевтических подходах и отражает факт и степень поражения внутренних органов (например, повышение уровня сахара при стероидном диабете, дислипидемия при метаболическом синдроме и др.). Уровень сывороточного альбумина, креатинина, соотношение белка и креатинина в моче позволяют судить о степени вовлечения почек в патологический процесс [39].

Наряду с идентификацией аутоантител у больных СКВ определяют маркеры воспаления (СОЭ, СРБ и др.). При оценке острофазовых показателей у больных СКВ важно помнить, что СОЭ — высокочувствительный, но не специфичный маркер системного воспаления, и его определение имеет ограниченное значение для диагностики СКВ. Данные о корреляции СОЭ с активностью волчаночного процесса противоречивы [12].

СРБ — основной острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. При хронических воспалительных заболеваниях (РА, васкулиты, инфекции) СРБ используют в качестве главного параметра, отражающего активность процесса. У больных СКВ четкой корреляции между уровнем СРБ и активностью заболевания не выявлено. Повышение уровня СРБ может быть вызвано поражением легких (плеврит), почек, сопутствующей инфекцией и терапией

Таблица 2. *Рекомендуемый план лабораторного обследования больных СКВ в общеклинической практике*

Вид исследования	Кратность
Клинический анализ крови, мочи	При каждом визите. При необходимости мониторинга активности заболевания и терапии частота проведения тестов определяется индивидуально
Биохимический анализ крови (развернутый)	При каждом визите. При необходимости мониторинга активности заболевания и терапии частота проведения тестов определяется индивидуально
АНФ, анти-дсДНК-, анти-Ro/La-, анти-Sm-антитела, аФЛ, С3-, С4-компоненты комплемента	При первом визите к врачу, для верификации диагноза, оценки активности заболевания, выявления прогностически неблагоприятных маркеров. Рекомендуемая частота определения АНФ — 1 раз в 6–12 мес, анти-дсДНК — 1 раз в 1–3 мес при высокой и 1 раз в 3–6 мес при низкой активности СКВ; анти-Ro/La — 1 раз в 3 мес, анти-Sm — однократно
Анти-дсДНК-антитела, С3-, С4-компоненты комплемента	1 раз в 3–6 мес (некоторые авторы предлагают определение анти-дсДНК и С3-, С4-компонентов комплемента при каждом визите к врачу ввиду возможного предикторного значения данных тестов)
аФЛ	При планировании беременности, перед операцией или трансплантацией органов, перед назначением эстроген-содержащих препаратов, при появлении новых неврологических симптомов или сосудистых осложнений. Рекомендуемая частота определения — 1 раз в 3–6 мес
Анти-Ro- и анти-La-антитела	При планировании беременности
СРБ	1 раз в год, а также для оценки вероятности развития сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений
Оценка функции почек (проба Реберга), уровень сывороточного альбумина и креатинина	Не реже 1 раза в год при отсутствии признаков поражения почек, в остальных случаях — по показаниям
Коагулограмма	1 раз в год; на фоне терапии антикоагулянтами частота определения МНО зависит от уровня этих показателей и потребности в коррекции дозы

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение.

ЛЕКЦИИ

ГК. В прошлом определение концентрации СРБ классическим методом использовали главным образом для дифференциальной диагностики обострения СКВ и присоединения вторичной инфекции у больных с лихорадочным синдромом, так как имелись многочисленные свидетельства высокой специфичности этого показателя для определения инфекционных осложнений у больных СКВ, особенно в отсутствие серозита. Кроме того, увеличение концентрации СРБ чаще наблюдается на фоне бактериальной, а не вирусной инфекции. Разработка высокочувствительного метода определения концентрации СРБ (вЧСРБ) позволила стратифицировать больных СКВ по степени кардиоваскулярного риска [40, 41].

Некоторые лабораторные маркеры (компоненты комплемента, иммуноглобулины, криоглобулины, цитокины и растворимые формы цитокиновых рецепторов, неоптерин, растворимые клеточные молекулы адгезии, субпопуляции лимфоцитов и др.) имеют меньшее клиническое значение, однако используются при мониторинговании активности заболевания и ответа на терапию.

Больные СКВ должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением, даже при развитии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, для своевременного выявления рецидивов заболевания и сопутствующей патологии, профилактики осложнений СКВ и проводимой терапии. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с СКВ представлены в табл. 2.

При первом визите к врачу целесообразно определение АНФ, анти-дсДНК-, анти-Ro/La-, анти-RNP-, анти-Sm-антител, уровня аФЛ, СЗ- и С4-компонентов комплемента.

Эксперты EULAR предлагают проводить обследование пациентов с неактивной СКВ при отсутствии необратимого органного повреждения и сопутствующей патологии 1 раз в 6–12 мес. В неактивный период рекомендован следующий план обследования: клинический анализ крови, уровень СРБ, сывороточного альбумина и креатинина (или скорость клубочковой фильтрации), общий анализ мочи и соотношение белок/креатинин мочи. Следует также помнить о необходимости контроля определенных показателей в зависимости от принимаемых лекарств.

При появлении признаков обострения заболевания или развития сопутствующей патологии показана немедленная консультация терапевта или ревматолога. Объем обследования, необходимого в подобных ситуациях, определяется индивидуально.

Таким образом, лабораторное обследование является неотъемлемым компонентом ведения больных СКВ. Ряд лабораторных тестов необходим для верификации диагноза, некоторые показатели отражают развитие сопутствующей патологии (присоединение коморбидных состояний и осложнения лекарственной терапии). Мониторинг отдельных лабораторных тестов позволяет оценить эффективность терапии, а в ряде случаев свидетельствует о необходимости ее усиления. Кроме того, отдельные параметры считаются прогностическими факторами исхода заболевания.

Таким образом, правильный объем обследования больных СКВ и трактовка полученных результатов позволяют своевременно (иногда уже в ранней стадии) поставить диагноз, избежать гипердиагностики, вовремя назначить адекватную терапию и предотвратить ее осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2010;82(5):5–9. [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Rheumatic diseases: Current technologies and perspectives of laboratory diagnosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):5–9. (In Russ.)]
2. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 19–76. [Alexandrova EN, Novikov AA. Laboratory diagnostics of rheumatic diseases. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Ed. by Nasonov EL. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 19–76.]
3. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. 2 изд. Москва; 2012. С. 1–61. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennye standarty laboratornoi diagnostiki revmaticheskikh zabolevaniy* [Modern standards of laboratory diagnostics of rheumatic diseases]. 2nd ed. Moscow; 2012. P. 1–61.]
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780251101>.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
6. Petri M, Orbai A-M, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
7. Bertsias GK, Salmon JE, Boumpas DT. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1603–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.135186>.
8. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, et al. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2001;54(1–2):211–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3083.2001.00959.x>.
9. Smith MF, Hiepe F, Dörner T, Burmester G. Biomarkers as tools for improved diagnostic and therapeutic monitoring in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):255–61. DOI: [10.1186/ar2834](http://dx.doi.org/10.1186/ar2834). Epub 2009 Nov 19.
10. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, et al. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32(7):826–36.
11. Sherer Y, Gorstein A, Frinzer MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):501–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.07.002>.
12. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):368–76. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368–76.]

ЛЕКЦИИ

- (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1246>.
13. Gill MJ, Quisel AM, Rocca P, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician*. 2003;68(11):2179–86.
 14. Dipti TR, Azam MS, Sattar MH, Rahman SA. Detection of anti-nuclear antibody by immunofluorescence assay and enzyme immunoassay in childhood systemic lupus erythematosus: experience from Bangladesh. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):121–5. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01694.x. Epub 2011 Nov 30.
 15. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):434–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10561>.
 16. Sjowall C, Sturm M, Dahle C, et al. Abnormal antinuclear antibody titers are less common than generally assumed in established cases of systemic lupus erythematosus. *J Rheum*. 2008;35(10):1994–2000. Epub 2008 Sep 1.
 17. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):218. DOI: 10.1186/ar2488. Epub 2008 Oct 10.
 18. Isenberg D. Anti-dsDNA antibodies: still a useful criterion for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):881–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu2028oa>.
 19. Bertsias G, Ioannidis J, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476. Epub 2010 Aug 19.
 20. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Современная ревматология. 2011;(1):4–12. [Popkova TV, Lisitsyna TA. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sistemnoy krasnoy volchankoy v klinicheskoy praktike (po materialam rekomendatsiy Evropeyskoy antirevmaticheskoy ligi – EULAR). *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2011;(1):4–12. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-645>.
 21. Madison PJ, Mogavero H, Reichin M. Pattern of clinical disease associated with antibodies to nuclear riboprotein. *J Rheum*. 1978;5(4):407–11.
 22. Hichon CA, Peschken CA. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(3):186–94.
 23. Насонов Е. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov E. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antifosfolipidny syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
 24. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44(10):2350–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10%3C2350::AID-ART398%3E3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10%3C2350::AID-ART398%3E3.0.CO;2-A).
 25. Manson JJ, Ma A, Rogers P, et al. Relationship between anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-alfa-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R154. DOI: 10.1186/ar2831.
 26. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):900–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22356>.
 27. Sinico RA, Radice A, Ikehata M, et al. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. Prevalence and clinical significance. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1050:193–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1313.020>.
 28. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, et al. Anti-G1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R87. DOI: 10.1186/ar2725. Epub 2009 Jun 10.
 29. Цанян МЭ, Александрова ЕН, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Антитела к C1q при системной красной волчанке – биологический маркер активности, предиктор развития нефрита и неблагоприятного жизненного прогноза. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):71–5. [Tsanyan ME, Aleksandrova EN, Solovyev SK, Nasonov EL. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus are a biological marker of the activity of nephritis, a predictor for its development and a poor life prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):71–5. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1205>.
 30. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2243–54. DOI: 10.1093/rheumatology/keq269. Epub 2010 Sep 7.
 31. Giannoulis S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: From pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041673>. Epub 2005 Aug 3.
 32. Schur PH. Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. Systemic lupus erythematosus, 5th ed. 2011. P. 629–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374994-9.10034-8>.
 33. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):851–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei10>. Epub 2006 Jan 17.
 34. Vila LM, Alarcon GS, McGwin JrG, et al. Reveille, Systemic lupus erythematosus in a multiethnic U.S. cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2006;55:799–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22224>.
 35. Ng WL, Chu CM, Wu AK, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006 Jan;99(1):37–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci155>.
 36. Dvorkina O, Ginzler EM. Corticosteroid and nonsteroid anti-inflammatory drug use in systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. Systemic lupus erythematosus, 5th ed. 2011. P. 1045–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374994-9.10056-7>.
 37. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(3):147–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000224709.70133.f7>.
 38. Murakami M, Tsubata T, Shinkura R, et al. Acute lupus hemophagocytic syndrome: report of a case. *Nephrologia*. 2010;30(2):247–51.
 39. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2009;18(3):257–63. DOI: 10.1177/0961203308100481.
 40. Batnes EV, Narain S, Naranjo A, et al. High sensitivity C-reactive protein on systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus*. 2005;14(8):576–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2157oa>.
 41. Williams RC, Harmon ME, Burlingame R, Du Clos TW. Studies of serum C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *J Rheum*. 2005;32(3):454–61.

Синдром Рейно в практике ревматолога

Алекперов Р.Т.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Синдром Рейно (СР) широко распространен в популяции, преобладает среди женщин и в большинстве случаев дебютирует в возрасте до 30 лет. Впервые синдром описан М. Рейно более 150 лет назад, в дальнейшем был выделен первичный (болезнь Рейно) и вторичный СР. Патопфизиология СР до конца неясна, по-видимому, СР является мультифакторным заболеванием. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы является дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Среди этих факторов важными представляются сосудистые эндотелиальные, внутрисосудистые и нейрональные нарушения. Существенную роль в патопфизиологии вторичного СР играют структурные изменения сосудов, наблюдаемые при капилляроскопии ногтевого ложа. Диагностика СР предполагает в первую очередь определение его клинического варианта, так как вторичный СР бывает проявлением или предвестником некоторых аутоиммунных, гематологических, эндокринных, неопластических и иных заболеваний. Наиболее часто вторичный СР отмечается у больных с системными ревматическими заболеваниями. Лечение вторичного СР остается неудовлетворительным вследствие неполного представления о патопфизиологических механизмах его развития. В настоящее время в лечении СР применяются препараты разных лекарственных групп, включая блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонисты рецепторов эндотелина и др. В обзоре рассматриваются вопросы патогенеза, алгоритм ранней и дифференциальной диагностики СР, современные подходы к лечению на основе анализа данных литературы и результатов собственных исследований.

Ключевые слова: синдром Рейно; патогенез; дифференциальная диагностика; лечение; кальциевые блокаторы; силденафил; простаноды.

Контакты: Ризван Таирович Алекперов; ralekperov@list.ru

Для ссылки: Алекперов РТ. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология. 2014;(2):48–57.

Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice

Alekperov R.T.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Raynaud's phenomenon (RP) is a common condition that predominantly occurs among women. The onset age in most cases is under 30 years. The phenomenon was first described by M. Raynaud over 150 years ago. Primary (Raynaud's disease) and secondary RP were subsequently distinguished. Pathophysiology of RP has not been fully elucidated yet; RP seems to be a multifactor disease. A pronounced vasospasm in response to stimuli is believed to be caused by disruption in the central and local mechanisms of regulation of vascular tonus. Vascular endothelial, intravascular, and neuronal disorders are the key ones among these factors. Structural changes in vessels that can be observed by nailfold capillaroscopy play a significant role in pathophysiology of secondary RP. The key step in the diagnosis of RP is identifying its clinical variant, since secondary RP may be a sign or a premonitory symptom of certain autoimmune, hematologic, endocrine, neoplastic, and other disorders. Secondary RP is most frequently observed in patients with systemic rheumatoid diseases. Therapy of secondary RP provides no satisfactory outcomes, since there is no complete conception about the pathophysiological mechanisms of its development. Different groups of drugs are currently used to treat RP, including calcium channels blockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, etc. This review focuses on pathogenesis, the algorithm of early and differential diagnosis of RP, and current approaches to therapy based on the analysis of the published and our own data.

Keywords: Raynaud's phenomenon; pathogenesis; differential diagnosis; treatment; calcium antagonists; sildenafil; prostanoids.

Contacts: Rizvan T. Alekperov; ralekperov@list.ru

Reference: Alekperov RT. Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):48–57. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-48-57>

Синдром Рейно (СР) представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса. Синдром впервые описан в 1862 г. М. Raynaud как «локальная асфиксия конечностей» [1], а в

1929 г. Т. Lewis ввел подразделение на первичную болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [2].

Эпидемиология

В разных странах распространенность СР колеблется от 2,1 до 16,8%. Такой разброс показателей частично объясня-

ЛЕКЦИИ

ется тем, что в разных исследованиях результаты получены с помощью почтовых или телефонных опросов, распространяемых случайным образом среди населения опросников или включения в исследование только лиц, обратившихся к врачу по поводу субъективных ощущений, сопровождающих СР. В Европе наибольшая частота СР отмечается в Великобритании и Франции, а наименьшая — в Испании и Италии. В странах с относительно холодным климатом частота СР существенно выше, чем в странах с более теплым климатом [3]. Пик заболеваемости приходится на 2–3-ю декаду жизни. Среди больных СР преобладают женщины и, по данным разных авторов, соотношение женщин и мужчин колеблется от 2:1 до 8:1 [4–6]. Возраст начала СР у женщин значительно меньше, чем у мужчин [6]. С возрастом отмечается тенденция к повышению доли мужчин среди больных с СР: так, в одном из исследований соотношение мужчин и женщин в возрасте до 50 лет составляло 1:5,2, а в более старшей возрастной группе — 1:1,1 [4].

Патогенез

Хотя со времени первого описания СР прошло более 150 лет, патофизиология заболевания до конца неясна и, по-видимому, является мультифакторной. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы является дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Среди этих факторов важными представляются сосудистые эндотелиальные, внутрисосудистые и нейровегетативные нарушения. При вторичном СР существенным фактором также являются структурные изменения сосудов [7]. Ключевую роль в генезе СР играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемокрикулярцию медиаторов [8]. Среди сосудистых медиаторов большое значение придается изменениям продукции оксида азота, которая у больных с вторичным СР снижена, а также эндотелина 1, серотонина, тромбоксана и ангиотензина, уровень которых повышается под воздействием холода [9–11]. Кроме того, сосудистый тонус регулируется также и локальной нервной системой посредством нейрорецепторов и нейропептидов, выделяемых из соответствующих эффекторных нервных окончаний. Известно, что α_{2c} -адренорецепторы играют важную роль в терморегуляции [12]. При охлаждении повышается продукция кислородных радикалов, которые активируют Rho-киназу с последующей транслокацией α_{2c} -адренорецепторов на клеточную мембрану [13, 14]. Нарушения баланса ряда нейромедиаторов, включая связанный с геном кальцитонина пептид, нейропептид Y и агенты, взаимодействующие с α -адренорецепторами также приводят к недостаточной вазодилатации и повышенной вазоконстрикции. Наряду с этим в патогенезе СР имеют значение активация тромбоцитов и окислительный стресс [7, 15].

Классификация

До настоящего времени используется предложенное еще в 1929 г. подразделение СР на первичный (идиопатический, или болезнь Рейно) и вторичный, ассоциированный с другими заболеваниями [2]. Для верификации каждого из этих вариантов предложены диагностические критерии первичного [16] и вторичного [17] СР, основанные на клинических особенностях, данных лабораторных и инстру-

ментальных исследований (табл. 1). Клиническое значение СР обусловлено его высокой распространенностью в популяции и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни заболеваниями (табл. 2).

В большинстве случаев СР является идиопатическим, на его долю приходится 80–90% всех больных [6, 18]. Приблизительно у 15–20% пациентов с СР, у которых выявляются специфические аутоантитела и/или капилляроскопические изменения, но отсутствуют симптомы заболеваний соединительной ткани, в дальнейшем (обычно в течение 2 лет) развивается то или иное заболевание соединительной ткани. Необходимо отметить, что антинуклеарный фактор (АНФ) имеет относительно низкую прогностическую ценность для заболеваний соединительной ткани (30%), тогда как выявление специфических аутоантител значительно повышает вероятность вторичного характера СР.

Наиболее часто вторичный СР ассоциируется с системной склеродермией (ССД), системной красной волчанкой (СКВ), другими заболеваниями соединительной ткани, гематологическими нарушениями и приемом некоторых лекарств.

Клиническая картина

Факторами, провоцирующими вазоспастические реакции, которые еще называют атаками Рейно, являются низкая температура окружающей среды и/или эмоциональный стресс. Клинически СР проявляется четко отграниченными участками последовательного изменения окраски кожи пальцев: бледная — синяя — красная, так называемый трехфазный СР (рис.1). Первые две фазы изменения окраски кожи отражают состояние вазоспазма и гипоксии, а после окончания атаки вазоспазма вследствие реактивной гиперемии кожа приобретает ярко-красную окраску. Классические трехфазные атаки Рейно отмечаются только у 15% больных, тогда как в большинстве случаев наблюдаются двухфазные изменения окраски [5]. Значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки Рейно.

Клинические особенности СР:

- наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей;
- изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях;
- наиболее часто вовлекаются II–IV пальцы кистей, большой палец обычно остается неизменным;
- изменения окраски кожи могут отмечаться и на других участках: ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями;
- во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливедо на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма;
- в редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и преходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной).

Вазоспазм обычно длится 15–20 мин и завершается быстрым восстановлением кровотока, о чем свидетельствует интенсивно розовая окраска кожи (реактивная гиперемия). В то же время частота и продолжительность эпизодов вазоспазма могут варьировать как у разных больных, так и у одних и тех же пациентов в разное время года (зимой более интенсивные проявления, чем летом).

ЛЕКЦИИ

Таблица 1. *Диагностические критерии первичного и вторичного СР*

первичный СР	Диагностические критерии вторичный СР
Эпизоды вазоспазма под влиянием холода или эмоционального стресса	Развития болезни после 30 лет
Симметричность атак	Эпизоды вазоспазма, сопровождающиеся болью, асимметричные или ассоциирующиеся с ишемическими повреждениями кожи
Отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены	Клинические признаки, характерные для заболеваний соединительной ткани
Отсутствие данных анамнеза и объективных признаков вторичного СР	Выявление специфических аутоантител
Нормальные капилляры ногтевого ложа	Признаки поражения микроциркуляторных сосудов при КНЛ
Нормальная СОЭ	
Отрицательные результаты исследования АНА	

Примечание. АНА – антинуклеарные антитела; КНЛ – капилляроскопия ногтевого ложа.

Таблица 2. *Заболевания и состояния, с которыми ассоциируется СР*

Ассоциация с СР	
Аутоиммунные заболевания: ССД СКВ СЗСТ ДМ/ПМ РА СШ Васкулиты Первичная легочная гипертензия	Экзогенные факторы: вибрационное повреждение воздействие винилхлорида обморожение воздействие свинца воздействие мышьяка
Инфекционные заболевания: гепатит В и С (особенно ассоциированный с криоглобулинемией 3-го типа) микоплазменная инфекция (с холодовыми агглютинами)	Метаболические/эндокринные синдромы: акромегалия микседема СД феохромоцитомы болезнь Фабри
Неопластические синдромы: лимфома лейкоз миелома макроглобулинемия Вальденстрема криоглобулинемия моноклональная или 1-го типа аденокарцинома легких рак яичника ангиоцентрическая лимфома другие паранеопластические заболевания	Гематологические синдромы: пароксизмальная ночная гемоглобинурия криофибриногенемия полицитемия
	Индукцированный лекарствами: оральные контрацептивы алкалоиды спорыньи бромокриптин бета-адреноблокаторы противоопухолевые препараты (цисплатин, блеомицин, винбластин) циклоспорин интерферон альфа метисегид

Примечание. СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; ДМ – дерматомиозит, ПМ – полимиозит, РА – ревматоидный артрит, СШ – синдром Шёгрена, СД – сахарный диабет.



Рис. 1. Цианоз дистальных фаланг пальцев кистей во время атаки Рейно

Диагностика

Диагноз СР устанавливается в первую очередь на основании жалоб и клинических симптомов и считается достоверным при положительном ответе на следующие три вопроса:

- 1) Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?
- 2) Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?
- 3) Становятся ли они белыми и/или синеватыми?

При этом надо учитывать, что повышенная чувствительность пальцев к холоду возможна и у абсолютно здоровых людей. Так, при опросе приблизительно 7000 человек, почти 12% из них ответили утвердительно на вопрос о повышенной чувствительности пальцев или в целом конечностей к холоду [19]. Кроме того, холодная кожа или неочерченная крапчатая окраска кожи пальцев, кистей и конечностей в целом считаются нормальным ответом на воздействие холода. Такой признак, как побеление пальцев, является высоко чувствительным (94–100%) и высоко специфичным (75–78%) для СР [20].

Подразделение СР, предложенное Британской группой по исследованию склеродермии [21]:

- достоверный СР – повторные эпизоды двухфазного изменения окраски кожи на холоде;
- вероятный СР – однофазное изменение окраски кожи, сопровождающееся онемением или парестезией под воздействием холода;
- СР нет – изменение окраски кожи под воздействием холода отсутствует.

Наряду с диагностикой СР не менее важным является определение его клинической формы. Первичный СР в большинстве случаев имеет умеренно выраженный характер, и только у 12% больных симптомы болезни значительно выражены [22]. Средний возраст начала первичного СР – 14 лет, и только в 27% случаев атаки Рейно впервые появляются в возрасте 40 лет и старше [23]. В 1/4 случаев СР встречается у родственников первой линии [24]. Всем больным с впервые выявленным СР, у которых имеются критерии, указывающие на вероятно вторичный его характер, необходимо проводить специальные исследования с целью дифференциальной ди-

ЛЕКЦИИ

агностики первичного и вторичного характера синдрома. В первую очередь следует уточнить:

- имеются ли у пациента симптомы заболеваний соединительной ткани, с которыми наиболее часто ассоциируется СР (артриты, миалгии, лихорадка, «сухой» синдром, кожная сыпь, кардиопульмональные нарушения);

- принимает ли больной на момент исследования какие-либо препараты, особенно химиотерапевтические средства;

- подвергается ли больной вибрации или другим механическим воздействиям, травмирующим кисти;

- связаны ли эпизоды СР с определенными позиционными изменениями.

Несмотря на идентичность клинических проявлений первичного и вторичного СР, между ними имеются некоторые различия. На вероятность вторичного СР указывают следующие признаки:

- поздний возраст начала;
- мужской пол;
- болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления);
- асимметричный характер атак.

Необходимо учитывать, что клинические признаки СР могут развиваться через несколько месяцев или лет после первых атак Рейно. Инструментальные и лабораторные методы исследования направлены прежде всего на уточнение клинического варианта СР — первичный или вторичный. Наиболее информативной среди инструментальных методов является КНЛ. Метод позволяет визуально оценить локальную капиллярную сеть ногтевого ложа и выявить структурные изменения капилляров и нарушения капиллярного кровотока. При первичном СР структурные изменения капилляров отсутствуют, но выявляются функциональные нарушения в виде выраженного снижения скорости кровотока в капиллярах или внутрикапиллярного стаза. Для вторичного СР характерны изменения размера и формы капиллярных петель, редукция капиллярной сети (рис. 2).

Для дифференциации первичного и вторичного СР используют и другие инструментальные исследования:

- лазерную доплеровскую флоуметрию — метод оценки кожного кровотока; с помощью провокационных тестов выявляют повышенный вазоспазм и снижение вазодилатационного потенциала;

- термографию — метод, позволяющий косвенно оценить кожный кровоток по уровню температуры кожи; время восстановления исходной температуры кожи после охлаждения и градиент температуры вдоль пальца отражают выраженность поражения сосудов [25]. Различия температуры между подушечкой пальцев и тыльной поверхностью кисти $>1^{\circ}\text{C}$ при температуре 30°C , равные 70 и 82% соответственно, имеют положительную и негативную прогностическую ценность для выявления СР, вторичного по отношению к ССД [26];

- плетизмографию — с помощью этого метода возможно измерение давления крови в пальцевой артерии; сниже-

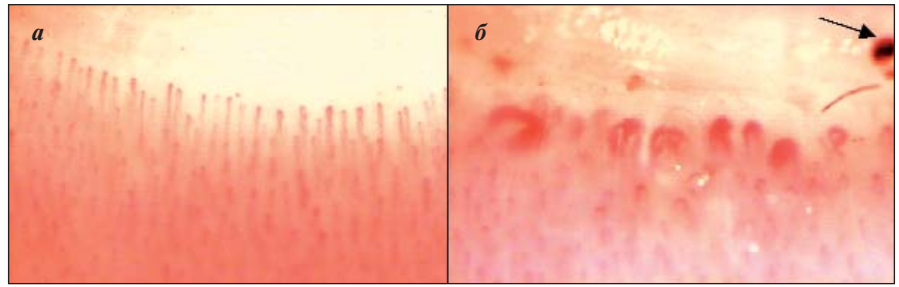


Рис. 2. а — капилляроскопическая картина при первичном СР практически не отличается от нормальной: число и размер капилляров не изменены; б — капилляроскопическая картина при вторичном СР: уменьшение плотности капилляров, выявляются расширенные капилляры, единичные геморрагии (стрелка)

ние давления $\geq 70\%$ после локального охлаждения указывает на вторичный характер СР (чувствительность — 97%); для ССД характерно снижение давления до 0 при 30°C (специфичность — 100%);

- цветное доплеровское УЗ-сканирование — дает возможность визуализировать и измерить диаметр дигитальной артерии, оценить скорость кровотока, дифференцировать первичный и вторичный СР [27].

Для ранней и дифференциальной диагностики первичного и вторичного СР рекомендуется придерживаться алгоритма, представленного на рис. 3. Дифференциальную диагностику СР следует проводить в первую очередь с акроцианозом, который встречается преимущественно в молодом возрасте и характеризуется продолжительным цианозом кистей или стоп, усиливающимся под влиянием холода. Некоторые состояния могут быть ошибочно расценены как СР. К ним относятся карпальный туннельный синдром, рефлекторная симпатическая дистрофия, синдром верхней апертуры. Все эти синдромы связаны с механическим повреждением нервно-сосудистого пучка верхних конечностей. Особое внимание следует обратить на прием таких препаратов, как интерферон альфа, противоопухолевые средства (цисплатин, блеомицин, винбластин и др.), бета-адреноблокаторы и бромокриптин. Такой признак, как сетчатое ливедо, наблюдается также при васкулитах, антифосфолипидном синдроме и окклюзивных поражениях периферических сосудов, при которых в отличие от СР этот признак имеет устойчивый характер. На замерзание конечностей, их онемение и покалывание довольно часто жалуются пациенты с заболеваниями периферических сосудов, сопровождающимися снижением кровотока и ишемией. При СР в отличие от заболеваний периферических сосудов указанные симптомы наблюдаются только во время вазоспазма и полностью проходят после завершения атаки Рейно и восстановления кровотока.

Течение и прогноз

Первичный СР имеет благоприятные течение и прогноз. В то же время при длительном наблюдении (в среднем 12 лет) 307 женщин с СР у 38% из них изменений не наблюдалось, у 36% отмечалось уменьшение частоты и выраженности атак Рейно, у 16%, наоборот, — нарастание выраженности клинических симптомов, а еще у 10% проявления СР исчезли [28]. При проспективном наблюдении больных СР в течение 3 лет развитие заболевания соединительной ткани было установлено у 10% пациентов с исходным диагнозом

ЛЕКЦИИ

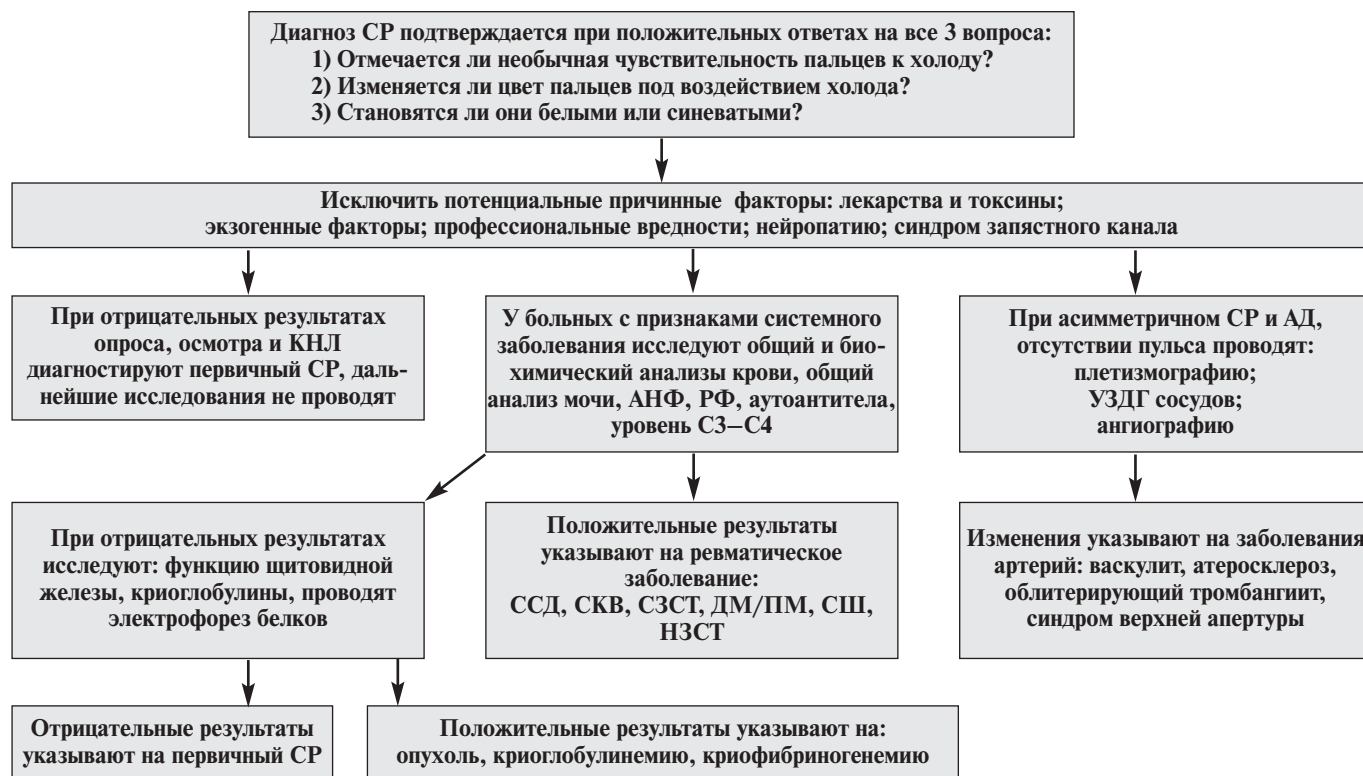


Рис. 3. Диагностический алгоритм СР. НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани, РФ – ревматоидный фактор, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, АД – артериальное давление

«вероятно вторичный СР» и ни в одном случае первичного СР [29]. При более длительном сроке наблюдения (12 лет) развитие заболевания соединительной ткани отмечалось уже у 30% больных с вероятно вторичным СР и у 9% с первичным СР [30]. По данным Фремингемского исследования, у 81 (12,6%) из 639 больных СР в среднем через 10,4 года (0,6–27,9 года) развились признаки другого заболевания [31]: наиболее часто это были ССД (у 53 из 81, или 65% больных) и смешанное заболевание соединительной ткани – СЗСТ (у 8 из 81, или 10% больных).

При вторичном СР прогноз определяется в первую очередь тяжестью заболевания, с которым отмечается ассоциация.

Лечение

Лечение СР комплексное, включающее как медикаментозную терапию, так и физические методы. Целесообразность хирургического лечения (шейная симпатэктомия) считается спорной, так как оно дает только временное улучшение. При выраженных ишемических нарушениях у больных с вторичным СР более эффективна дигитальная симпатэктомия.

При лечении СР следует придерживаться следующих принципов:

- характер и объем терапии зависят от интенсивности атак Рейно и осложнений;
- лечение считается успешным при уменьшении выраженности атак и отсутствии новых ишемических повреждений;
- при первичном СР лекарственная терапия показана преимущественно в зимнее время;
- при вторичном СР всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию;

- при неэффективности монотерапии возможно сочетание препаратов синергичного действия из разных групп.

Для лечения СР применяют широкий спектр лекарственных средств разных классов, отличающихся механизмом действия (табл. 3). В основном это препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки посредством воздействия на разные физиологические процессы или блокирующие сосудосуживающие реакции.

Блокаторы кальциевых каналов, связываясь с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, подавляют приток Ca^{++} в клетку. До настоящего времени кальциевые блокаторы остаются препаратами выбора при СР [7]. При этом сосудорасширяющее действие на периферические сосуды оказывают только дигидропиридиновые производные кальциевых блокаторов. Метаанализ исследований эффективности этих препаратов показал, что дигидропиридиновые производные блокаторов кальциевых каналов оказывают умеренное влияние на течение СР, уменьшая частоту атак вазоспазма на 2,8–5 эпизодов в неделю и их выраженность в среднем на 33% [32]. В клинической практике наиболее часто применяют такие препараты, как нифедипин, никардипин, амлодипин и фелодипин, при этом для уменьшения частоты побочных эффектов предпочтение отдают препаратам пролонгированного действия [7]. Лечение начинают с минимальных доз, с постепенным повышением дозы до максимально эффективной. Среднесуточная доза нифедипина – 30–90 мг. Однако в трети случаев имеются противопоказания для назначения нифедипина или развиваются побочные эффекты (артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, претибиальная микседема и др.).

ЛЕКЦИИ

Таблица 3. Лекарственные средства, применяемые для лечения СР

Класс препаратов	Название	Механизм действия
Блокаторы медленных кальциевых каналов (кальциевые блокаторы)	Нифедипин Амлодипин Исрадипин Дилтиазем	Вазодилатация за счет подавления входа Ca^{++} в клетку
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	Ангиопротективное действие
Простагландины	Алпростадил Илопрост	Вазодилатация и антиагрегантное действие
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил Тадалафил Варденафил	Вазодилатация за счет накопления цГМФ
Нитраты		Эндотелий-независимая вазодилатация
Антагонисты рецепторов эндотелина 1	Бозентан Амбризентан	Подавление вазоконстрикции
Альфа-адреноблокаторы	Празозин	Блокада вазоконстрикции
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин Кетансерин	Влияние на нейрорегуляцию сосудов
Ингибиторы Rho-киназы	Фасудил	Блокада α_2 -адренорецепторов
Статины	Аторвастатин	Ангиопротективное действие

Примечание. ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

Исследования небольших групп больных не показали клинически значимого сосудорасширяющего эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [33, 34]. В исследовании [35] отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с нифедипином уменьшение частоты атак вазоспазма у больных с первичным и вторичным СР после 15 нед лечения блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном. Этот эффект был более выраженным у больных с первичным СР. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения клинической эффективности ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II при СР.

При недостаточном эффекте блокаторов кальциевых каналов и/или других вазодилататоров могут быть эффективными синтетические стабильные формы простагландина I_2 (илопрост, эпопростенол) и E_1 (алпростадил) [36]. Терапевтическое действие стабильных аналогов простагландина обусловлено тем, что они являются сильными вазодилататорами и ингибиторами тромбоцитов. По данным Кохрановского обзора, у больных СР, ассоциированным с ССД, илопрост уменьшает частоту и выраженность эпизодов вазоспазма, ускоряет заживление и предупреждает появление новых дигитальных язв [37]. В то же время показано, что у больных, леченных простаноидами (илопрост, алпростадил), достоверно чаще отмечаются кардиоваскулярные осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) по сравнению с остальными больными (14 и 2,4% соответственно) [38]. Частота этих осложнений была значительно большей у больных с высоким кардиоваскулярным риском (60 и 5,2% соответственно). Эти данные указывают на необходимость тщательной оценки у всех больных с вторичным СР кардиоваскулярного риска до начала лечения простаноидами. Для уменьшения риска возможных сосудистых осложнений предпочтительно назначение минимальных эффективных суточных доз простагландинов. Такой подход оправдан тем, что у больных ССД низкие дозы ило-

проста (0,5 нг/кг в минуту) оказывает такое же действие, как и его высокие дозы (2,0 нг/кг в минуту) [39].

Ингибиторы ФДЭ-5, являющиеся мощными вазодилататорами, стали применяться в лечении СР относительно недавно — с начала 2000-х годов [40]. Сосудорасширяющий эффект этих препаратов обусловлен подавлением активности ФДЭ-5, превращающей активную циклическую форму цГМФ в неактивную линейную. Подавление активности ФДЭ-5 приводит к внутриклеточному накоплению и пролонгации действия цГМФ, который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток за счет усиленного выхода Ca^{++} из клеток. Первым и пока наиболее часто применяемым ингибитором ФДЭ-5 является силденафил. В нескольких небольших плацебоконтролируемых или открытых исследованиях показано уменьшение частоты и длительности атак СР и улучшение заживления дигитальных язв у больных ССД, леченных силденафилом [41–44]. Аналогичные данные получены и при применении другого ингибитора ФДЭ-5 — тадалафила, отличающегося от силденафила более продолжительным действием [45]. Вместе с тем в некоторых исследованиях у больных СР эффективность ингибиторов ФДЭ-5 не отличалась от таковой плацебо [46, 47]. Возможно, это связано с тем, что изменения окислительно-восстановительного потенциала при СР ведут к образованию нечувствительной к окиси азота растворимой гуанилилциклазы (рГЦ), катализирующей реакцию образования цГМФ из гуанозин трифосфата. В этом отношении представляется перспективным применение препарата нового класса, стимулятора рГЦ риоцигуата, действие которого не зависит от оксида азота [48]. Ретроспективный анализ безопасности ингибиторов ФДЭ-5 показал высокую частоту побочных эффектов силденафила, в первую очередь кардиальных, у больных ССД с предшествующими изменениями ЭКГ и аритмиями [49]. Эти наблюдения подтверждаются данными Агентства по лекарствам и пищевым продуктам США о том, что серьезные кардио-

ЛЕКЦИИ

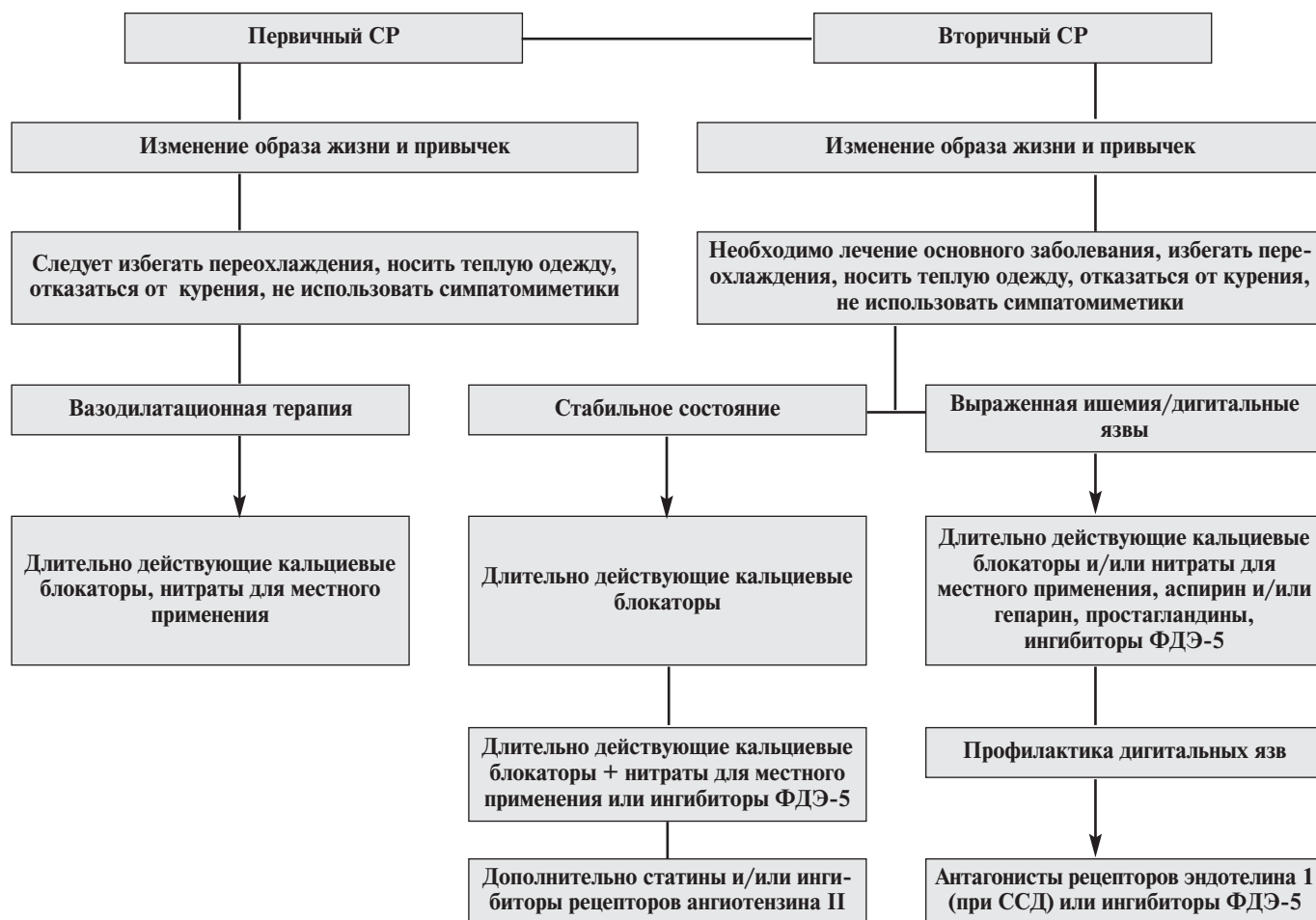


Рис. 4. Алгоритм лечения СР [75]

васкулярные осложнения составляют 10–15% всех побочных эффектов силденафила [48]. Это делает необходимым, как и при назначении простагландинов, тщательную оценку возможного кардиального риска до начала и в процессе терапии ингибиторами ФДЭ-5.

При лечении СР применяются лекарственные формы нитратов для местного трансдермального воздействия. При местном применении нитроглицерин значительно уменьшал выраженность и число атак Рейно у больных с первичным и вторичным СР, а также улучшал заживление дигитальных язв [50, 51]. Однако использование нитратов ограничивается высокой частотой (до 80%) побочных эффектов, в первую очередь головной боли. В большом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 219 больных с СР, была показана эффективность микроэмульсии нитроглицерина в виде геля (MQX-503) [52]. После 4 нед лечения MQX-503 достоверно (по сравнению с плацебо) снижал счет СР (на 14,3 и 1,3% соответственно); не наблюдалось различий в длительности и частоте атак СР при оценке по ВАШ, а частота побочных эффектов была одинакова в обеих группах.

Помимо препаратов, оказывающих прямое сосудорасширяющее действие, для лечения СР применяют препараты, блокирующие вазоспастические реакции. К ним относятся антагонисты рецепторов эндотелина 1, который является наиболее мощным из известных вазоконстрикторов. Длительное действие эндотелина вызывает также ремоделирование сосудов за

счет пролиферации гладкомышечных клеток и гипертрофии мышечной оболочки сосудистой стенки [53]. Первым представителем этой группы препаратов является бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина, связывающий рецепторы А- и В-типа. В исследованиях RAPIDS-1 и RAPIDS-2 было показано, что бозентан по сравнению с плацебо уменьшает частоту образования дигитальных язв на 48%, но не влияет на скорость их заживления [54–56]. Во многих описаниях серии случаев отмечались уменьшение частоты атак и выраженности вторичного СР, а также улучшение заживления дигитальных язв [57–63]; наряду с этим в других наблюдениях не выявлено признаков улучшения СР [64].

Другим классом препаратов, блокирующих вазоспастические реакции, являются альфа-адреноблокаторы. Представителем этой группы препаратов является празозин, который блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы. В небольших клинических исследованиях показано, что празозин значительно уменьшает число и интенсивность атак Рейно у больных ССД [65]. Несмотря на благоприятные эффекты, побочные реакции (сердцебиение, артериальная гипотензия и др.) ограничивают применение препарата при СР. В этом отношении более предпочтительными являются препараты, селективно блокирующие α_{2c} -адренорецепторы, которые играют важную роль в терморегуляции.

Роль серотонина в патогенезе СР остается неясной, вместе с тем в нескольких исследованиях показано положи-

ЛЕКЦИИ

тельное влияние ингибиторов обратного захвата серотонина и антагонистов 5HT₂-рецепторов серотонина на проявления СР [66–70]. Метаанализ эффективности ингибитора обратного захвата серотонина кетансерина у больных СР не выявил его положительного влияния на течение СР у больных ССД [71]. В настоящее время нет убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное применение ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения СР. По-видимому, эти препараты можно использовать у больных, у которых эмоциональный стресс является существенным стимулом, провоцирующим атаки Рейно.

Учитывая важную роль сосудистого эндотелия в регуляции локальных вазомоторных реакций, можно ожидать положительное влияние при СР лекарственных средств с ангиопротективным действием, уменьшающих эндотелиальную дисфункцию. К таким препаратам относятся ингибиторы Rho-киназ и статины. Под влиянием холода происходит транслокация вазоконстрикторных α_2 -адренорецепторов на поверхность клеточной мембраны. В этом процессе активную роль играют Rho-киназы. Повышенная активность Rho-киназ наблюдается при церебральной ишемии и коронарном вазоспазме. Мощным ингибитором активности Rho-киназ является фасудил, который предупреждает перемещение α_2 -адренорецепторов на клеточную мембрану. Аналогично действуют и статины, которые благодаря плейотропным свойствам также блокируют активность Rho-киназ. В нескольких исследованиях показано ангиопротективное действие atorvastatina у больных с вторичным СР при ССД, у которых отмечалось уменьшение образования новых дигитальных язв [72, 73].

Лекарственная терапия СР не всегда показана из-за побочного действия препаратов. Поэтому в лечении СР широко применяются методы альтернативной терапии, эффективность которых, однако, остается дискуссионной. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) эффективности различных методов альтернативной терапии в виде биологических добавок (антиоксидантов, эссенциальных жирных кислот, гинкго билоба, L-аргинина, глюкозаминогликанов) и иных воздействий (акупунктуры, аутотренинга) не выявил клинически значимых изменений частоты, длительности и выраженности атак вазоспазма у использовавших их больных [74]. Одной из причин негативного заключения метаанализа может быть ограниченное количество РКИ, посвященных альтернативным методам лечения при СР. Следовательно, для оценки альтернативных методов лечения СР необходимы дальнейшие крупные РКИ.

Таким образом, диагностика СР основывается на его клинических признаках. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного СР проводится при наличии симптомов, указывающих на предположительно вторичный характер СР, и включает проведение ряда инструментальных и лабораторных исследований. Вазоспазм при СР является результатом нарушения нейрогуморальных механизмов контроля локального сосудистого тонуса. Поэтому лечение должно быть комплексным и дифференцированным в зависимости от клинического варианта, течения и выраженности СР.

При выборе лечения СР следует придерживаться определенного алгоритма (рис. 4). В настоящее время проводятся исследования эффективности новых классов препаратов, которые в будущем помогут улучшить результаты терапии СР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raynaud M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. London: New Sydenham Society; 1862.
2. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart*. 1929;15:7–101.
3. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol*. 1997;24(5):879–89.
4. Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(7):649–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(91)90026-6)
5. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(3):206–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.3.206>.
6. Riera G, Vilardell M, Vaque J, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol*. 1993;20(1):66–9.
7. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):633–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.004>.
8. Kaheleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380102>.
9. Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehler C, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: implications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1992–2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11060>.
10. Kirchengast M, Munter K. Endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in cardiovascular remodeling. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;221(4):312–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-221-44414>.
11. Furspan PB, Chatterjee S, Freedman RR. Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1578–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20214>.
12. Chotani MA, Flavahan S, Mitra S, et al. Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries. *Am J Physiol*. 2000;278(4):H1075–83.
13. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, et al. Rho-kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2c-adrenoceptor translocation. *Circ Res*. 2004;94(10):1367–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000128407.45014.58>.
14. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol*. 2005;289(1):H243–50.
15. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med*. 2005;10(4):293–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1191/1358863x05vm639ra>.
16. LeRoy EC, Medsger TR. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(5):485–8.
17. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):11–30.
18. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):506–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0077-1>.

ЛЕКЦИИ

19. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998–1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anr.1780320809>.
20. Palmer K, Griffin M, Syddall H, et al. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med.* 2000 July;57(7):448–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/oem.57.7.448>.
21. Brennan P, Silman A, Black C, et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol.* 1993;32(5):357–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.5.357>.
22. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1101–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.8.1101>.
23. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology.* 1994;45(8):677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979404500802>.
24. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1189–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390717>.
25. Herrick AL, Clark S. Quantifying digital vascular disease in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(2):70–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.2.70>.
26. Anderson ME, Moore TL, Lunt M, Herrick AL. The «distal-dorsal difference»: a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(3):533–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel330>. Epub 2006 Oct 2.
27. Keberle M, Tony HP, Jahns R, et al. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(11):1206–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.11.1206>.
28. Gifford RW Jr, Hines EA Jr. Raynaud's disease among women and girls. *Circulation.* 1957;16(6):1012–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.16.6.1012>.
29. DeAngelis R, Del Medico P, Blasetti P, Cervini C. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4–5):279–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0726-1>.
30. Ziegler S, Brunner M, Eigenbauer E, Minar E. Long-term outcome of primary Raynaud's phenomenon and its conversion to connective tissue disease: a 12-year retrospective patient analysis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):343–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740410005007>.
31. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):595–600. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.158.6.595>.
32. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh390>.
33. Werner C, Baumhakel M, Teo KK, et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clin Res Cardiol.* 2008;97(7):418–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-008-0668-3>.
34. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmunity reviews.* 2008;8(1):62–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.002>.
35. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199912\)42:12%3C2646::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199912)42:12%3C2646::AID-ANR21%3E3.0.CO;2-T).
36. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):199–206. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00004>.
37. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(2):CD000953.
38. Colaci M, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Cardiovascular risk and prostanoids in SSc. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):333–6.
39. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, et al. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1830–7.
40. Алекперов РТ. Силденафил в лечении синдрома Рейно. Научно-практическая ревматология. 2009;48(3):38–45. [Aleksperov RT. Sildenafil in the treatment of Raynaud's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;48(3):38–45. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1311>.
41. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980–5.
42. Pakozdi A, Howell K, Black CM, Denton CP. Addition of the short term phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil to iloprost therapy for scleroderma digital vasculopathy [abstract]. ACR/ARHP Scientific Meeting 2007. Boston, MA: November 6–11, 2007; abstract 2167.
43. Becker M, Bruckner CS, Scherer H, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis – analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1475–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.116475>. Epub 2009 Nov 8.
44. Brueckner C, Scherer U, Burmester G, et al. Effect of sildenafil on healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (Suppl 2):362.
45. Shenoy P, Agarwal V, Kumar S, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a doubleblind randomized cross-over trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):S402.
46. Zamiri B, Koman AL, Smith BP, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sildenafil for the management of primary Raynaud's phenomenon [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl. 1):484–5.
47. Schioppa E, Hsu VM, Impens AJ, Rothman JA, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2264–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090270>. Epub 2009 Sep 15.
48. Man Tsuey Tse. Trial watch: Phase III success for first-in-class pulmonary hypertension drug. *Nature Reviews Drug.* 2012;11(12):896. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3906>.
49. Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Корзенева ЕГ, Черемухина ЕО. Эффективность и безопасность силденафила у больных системной склеродермией. Терапевтический архив. 2013;85(5):60–7. [Aleksperov RT, Anan'eva LP, Korzeneva EG, Cheremukhina EO. Efficacy and safety of sildenafil in patients with systemic scleroderma. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013;85(5):60–7. (In Russ.)]
50. Teh LS, Manning J, Moore T, et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol.* 1995;34(7):636–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.7.636>.
51. Franks AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet.* 1982;1(8263):76–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90215-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90215-X).
52. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglyc-

- erin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):870–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24351>.
53. Morelli S, Ferri C, Poletini E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995;99(3):255–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80157-0).
54. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20676>.
55. Black C, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis – open label extension to a double-blind trial [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2006;65 (Suppl 2):384.
56. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc) [abstract]. Annual Meeting of the American College of Rheumatology 2005; abstract L2.
57. Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rubio SR, Exposito MV, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):464–6. DOI: [10.1093/rheumatology/ken001](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken001). Epub 2008 Feb 7.
58. Launay D, Diot E, Pasquier E, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis (9 cases). *Presse Med.* 2006;35(4 Pt 1):587–92. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74645-0).
59. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelial receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:iii45–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1290>.
60. Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):769–75. DOI: [10.1007/s00296-008-0789-z](http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0789-z). Epub 2008 Nov 27.
61. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg CGM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis [letter]. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1398–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.073684>.
62. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(11):1454–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh340>.
63. Dunne J, Dutz J, Shojania K, et al. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):911–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei129>.
64. Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):363–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1383>. Epub 2006 Nov 20.
65. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000956.
66. Bolte MA, Avery D. Case of fluoxetine-induced remission of Raynaud's phenomenon – a case report. *Angiology.* 1993;44(2):161–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/000331979304400213>.
67. Rey J, Cretel E, Jean R, et al. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(4):601–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg137>.
68. Buecking A, Rougemont E, Zullino DF. Treatment of Raynaud's phenomenon with escitalopram. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(2):307–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145704004882>. Epub 2004 Nov 30.
69. Kato S, Kishiro I, Machida M, et al. Suppressive effect of sarpogrelate hydrochloride on respiratory failure and right ventricular failure with pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2000;28(6):258–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000002800602>.
70. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, et al. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2012;39(6):536–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01432.x>.
71. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000954.
72. Алекперов РТ, Корзенёва ЕГ, Александрова ЕН и др. Плейотропные эффекты статинов при системной склеродермии. Терапевтический архив. 2011;83(5):41–7. [Aleperov RT, Korzeneva EG, Alexandrova EN, et al. Pleiotropic effects of statins in systemic sclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2011;83(5):41–7. (In Russ.)]
73. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1801–8. Epub 2008 Aug 15.
74. Malenfant D, Catton M, Pope JE. The efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of Raynaud's phenomenon: a literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(7):791–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep039>.
75. Baumhäkel M, Böhm M. Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:207–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S5255>.

Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование)

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

В статье представлены результаты пилотного исследования информированности врачей о современных методах диагностики и медикаментозного лечения остеопороза (ОП) и применении ими этих знаний в повседневной деятельности.

Пилотный опрос врачей показал, что специалисты (ревматологи, эндокринологи и др.) имеют высокий уровень знаний о проблеме ОП и успешно применяют эти знания на практике, используя современные методы диагностики, профилактики и лечения. Они широко назначают оригинальные препараты и отдельные генерики, зарекомендовавшие себя в ходе постмаркетинговых исследований.

Ограничения исследования: опрос проводился среди специалистов, которые занимаются диагностикой и лечением ОП, поэтому выводы исследования касаются только этой категории врачей; в исследовании участвовали врачи, работающие в крупных городах, которым более доступны современные методы диагностики (денситометрия, определение маркеров костного обмена); в анкете не учтен препарат пролиа, который стал применяться в России с 2013 г.

Ключевые слова: остеопороз; диагностика остеопороза; бисфосфонаты.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ. Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование). Современная ревматология. 2014;(2):58–62.

Current state of diagnostic and treatment of osteoporosis in real-life clinical practice (a pilot study)

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

We report the results of a pilot study on physician awareness of modern diagnostic methods and drug therapy of osteoporosis (OP) and the use of this knowledge in daily practice.

A pilot survey among physicians demonstrated that experts (rheumatologists, endocrinologists, etc.) have a high level of awareness of the OP problem and successfully use this knowledge in daily practice (modern diagnosis, prevention, and treatment methods). They widely prescribe original drugs and certain generics that were shown to be effective in post-marketing surveillance.

Limitations of the study: 1) only physicians dealing with diagnosis and treatment of OP were surveyed; hence, the conclusions of this study are valid only for this group of physicians; 2) only physicians working in large cities who can use modern diagnosis methods (densitometry; determination of bone turnover markers) participated in the study; 3) Prolia medication, which has been used in Russia since 2013, was not taken into account in the questionnaire.

Keywords: osteoporosis; osteoporosis diagnosis; bisphosphonates.

Contacts: Natal'ya V. Toroptsova; torop@irramn.ru

Reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Current state of diagnosis and treatment of osteoporosis in real-life clinical practice (a pilot study). *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):58–62. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-58-62>

В последние десятилетия в мире наметилась тенденция к изменению демографической и эпидемиологической ситуации. Население стареет, становится все более урбанизированным, в результате отмечается рост числа хронических заболеваний. Так, из 57 млн случаев смерти, имевших место во всем мире в 2008 г., 36 млн (почти 2/3) были вызваны неинфекционными заболеваниями — в основном сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, сахарным диа-

бетом и хроническими болезнями легких [1]. В то же время большая часть бремени инвалидности приходится на другие хронические заболевания — болезни опорно-двигательного аппарата, неврологические и психические расстройства.

Остеопороз (ОП) относится к заболеваниям скелета, характеризуется снижением плотности и ухудшением качества кости, что приводит к увеличению риска переломов, самыми тяжелыми из которых являются переломы бедра и

позвонков. Во всем мире ОП уделяется большое внимание в связи с высокой распространенностью, особенно в популяции в возрасте 50 лет и старше, численность которой значительно увеличилась в последние десятилетия благодаря достижениям современной медицины. С одной стороны, этому способствовали внедрение в широкую практику инструментальных и лабораторных методов диагностики заболевания и появление новых лекарственных средств для его лечения. С другой стороны, сегодня население лучше информировано об ОП, что повлияло на обращаемость пациентов в медицинские учреждения для диагностики, профилактики и лечения данного заболевания. В связи с этим в настоящее время предъявляются высокие требования к профессиональной подготовке и уровню знаний врачей. Проведенные ранее исследования осведомленности врачей первичного звена, как терапевтов и семейных врачей, так и врачей-специалистов (ревматологов, эндокринологов, травматологов и др.), об ОП показали недостаточный уровень знаний в этой области [2, 3]. Были предложены различные пути решения этой проблемы: организованы отдельные циклы лекций на курсах повышения квалификации врачей, специализированные семинары, изданы клинические рекомендации по профилактике и ведению больных ОП.

Цель исследования — оценка информированности врачей о современных методах диагностики и лечения ОП и применения ими этих знаний в повседневной деятельности.

Материал и методы. С помощью специально разработанного опросника мы провели анкетирование 86 врачей, принявших участие в работе V Российского конгресса по остеопорозу. Опросник включал в себя разделы, посвященные использованию методов диагностики, регистрации в талонах статистической отчетности и лечению ОП. 36 респондентов работают в Центральном федеральном округе, из них 21 — в Москве, 19 — в Приволжском, 14 — в Сибирском, 7 — в Северо-Западном, 6 — в Южном, 2 — в Уральском и 2 — в Дальневосточном федеральном округе. Опрошенные врачи были представителями следующих специальностей: 41% — ревматологи, 29% — эндокринологи, 17% — терапевты, а на долю таких специалистов, как кардиологи, неврологи, травматологи, нефрологи и гинекологи, пришлось суммарно 13%. Опрос о препаратах, применяемых для лечения ОП, относился к месяцу, предшествовавшему анкетированию.

Результаты исследования. Врачи, участвовавшие в исследовании, консультировали около 20 (12; 40) пациентов с ОП в месяц, при этом диагнозы данного заболевания регистрировали в формах статистической отчетности только 69 (80%) респондентов.

Для установления диагноза ОП 99% врачей использовали результаты денситометрического обследования, 87% — клинические проявления заболевания (переломы в анамнезе, изменение осанки, боль в спине), 67% — данные рентгенографии позвоночника и оценку 10-летней вероятности остеопоротических переломов на осно-

вании факторов риска заболевания с применением модели FRAX, 44 (51%) — маркеры костного обмена, общий и биохимические анализы крови. Контроль назначенного лечения через 1 мес после начала терапии проводили 4 (5%) врача, через 3 мес — 14 (17%), через 6 мес — 10 (12%), каждые 3 мес — 4 (5%) и каждые 6 мес — 13 (15%), только через 1 год — 37 (43%); не дали ответ на данный вопрос 2 врача.

Для оценки эффективности назначенного лечения 77 (92%) врачей использовали повторное денситометрическое обследование. Лабораторные показатели и биохимические маркеры применялись реже: 23 (27%) и 28 (32%) врачей соответственно. Как и при ответе на вопрос о контроле терапии, 2 респондента не указали исследования, которые они применяли для оценки результатов лечения ОП.

Для получения информации о препаратах, которые врачи назначают в реальной практике, был предложен список с торговыми наименованиями лекарственных средств для лечения ОП. Врачей просили ответить, насколько часто они назначали перечисленные препараты в течение месяца, предшествовавшего опросу: «редко», «часто» или «никогда». Среди наиболее «часто» назначаемых противоостеопоротических препаратов оказались бивалос (стронция ранелат) и осталон-кальций D — их указали по 11% врачей. Акласту и таблетированную форму бонвивы «часто» рекомендовали 10% врачей, осталон — 8% и форозу — 7%. Среди препаратов, которые врачи не рекомендовали («никогда» не назначали) своим пациентам в течение последнего месяца, были резорба (9%), алостин (8%), вепрена (8%), резокластин (8%), ризендрол (8%) и остеорепа (7%).

Отдельно оценивали назначение препаратов кальция и витамина D. Врачи наиболее часто рекомендовали кальций D₃ Никомед (31%), альфа D₃ Тева (26%), кальцецин адванс (22%), реже — компливит кальций D₃ (12%) и этальфу (9%; рис.1).

Как показал опрос, 73 (86%) врача чаще назначали патогенетическую терапию совместно с препаратами кальция и витамина D, в то же время 20 (24%) респондентов часто использовали кальций и витамин D в качестве монотерапии ОП.

Преимущественно (90%) врачи назначали противоостеопоротическую терапию сроком на 1 год и более, однако

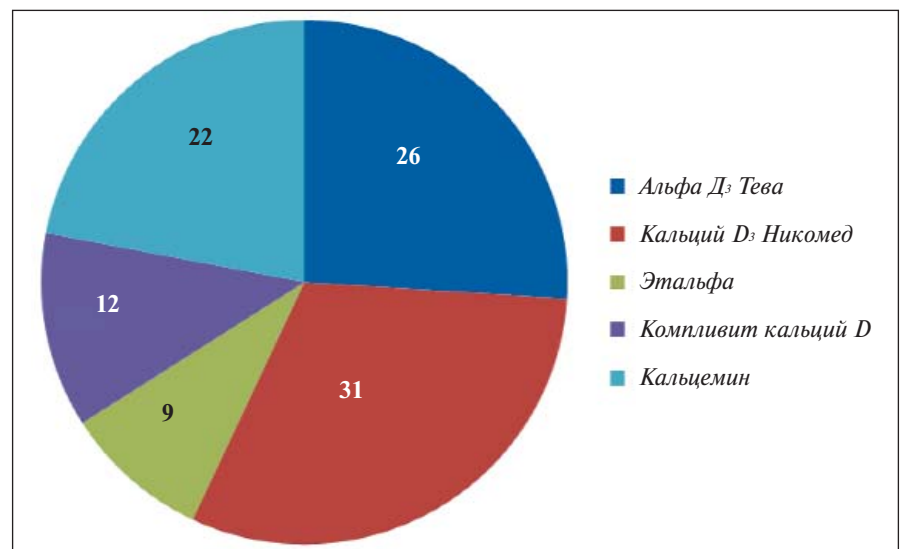


Рис. 1. Частота (в %) назначения различных препаратов кальция и витамина D

10% опрошенных указали, что продолжительность такой терапии может быть меньше — от 3 мес до 1 года.

На вопрос о возможных причинах отказа пациентов от лечения ОП ответили все 86 врачей. По их мнению, это связано со следующими факторами: стоимостью препарата, неудобством приема, отсутствием препарата в аптеке, побочными явлениями, собственным суждением больного о своем состоянии, большим количеством других принимаемых лекарств, длительностью лечения. В частности, как наиболее частую причину 81% респондентов отметили стоимость лечения, 49% — большое количество других принимаемых препаратов, 22% — неудобство приема и 7% — отсутствие препарата в аптеке. Приблизительно треть врачей считали, что на лечение пациента с ОП могут повлиять длительность терапии, побочные реакции и собственное представление больного о своем здоровье.

На вопрос, знают ли они препараты, которые в одной упаковке содержат и противоостеопоротический патогенетический препарат, и кальций и/или витамин D, 4 (5%) врача не дали ответа, 6 (7%) указали, что таких препаратов не знают, а еще 6 (7%) написали названия препаратов, которые состоят только из патогенетического препарата или содержат только кальций и витамин D.

Среди врачей, правильно указавших названия комбинированных препаратов, их назначали лишь 78%, а остальные указали, что такие препараты на практике не применяли.

Обсуждение. Проведенное анкетирование показало, что врачи, занимающиеся лечением ОП, для диагностики данного заболевания используют современные методы, как хорошо известные, так и относительно новые. Основным инструментальным методом диагностики ОП является измерение минеральной плотности кости (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, поэтому, как и следовало ожидать, 99% врачей используют этот метод в своей практике. При этом врачи хорошо осведомлены о клинических проявлениях ОП, факторах риска его развития, а также о необходимости проведения дополнительных методов диагностики (рентгенографии и лабораторных исследований) для уточнения степени выраженности заболевания и дифференциальной диагностики.

Хотя российская модель FRAX для определения 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов появилась только в 2012 г., в ноябре 2013 г., когда проводилось анкетирование, 67% врачей уже применяли этот метод для принятия решения о начале лечения ОП. Однако, хотя все врачи, участвовавшие в анкетировании, выявляли больных

с ОП, код диагноза вносили в статистические талоны только 80% из них, что отражается и в данных официальной статистики. Так, по данным статистического отчета Минздрава России, в 2012 г. диагноз ОП был зарегистрирован у 151 053 пациентов, в то же время аудит состояния проблемы ОП, проведенный в странах Восточной Европы, показал, что ОП страдают 10% жителей нашей страны, т. е. более 14 млн [4]. Такой диссонанс между официальными данными и эпидемиологическими показателями может быть объяснен тремя причинами: низкой обращаемостью населения, избирательной регистрацией ОП в статистических талонах, недостаточной выявляемостью заболевания в регионах, где, например, отсутствует возможность проведения денситометрического обследования. Поэтому необходимо выяснить возможные причины низкой регистрации ОП и попытаться повлиять на них, чтобы официальная статистика более реально отражала заболеваемость ОП.

Для оценки эффективности патогенетического лечения ОП рекомендовано использовать аксиальную денситометрию и маркеры костной резорбции [5]. Как показало наше исследование, большинство (92%) врачей направляли пациентов на денситометрию, а исследование маркеров костного обмена проводили только 32% опрошенных. Более редкое использование последних в качестве суррогатных признаков эффективности лечения уже в ранние сроки (например, через 3 мес после начала терапии), вероятно, связано с высокой стоимостью этих исследований или отсутствием в некоторых регионах возможности их выполнения. Принимая во внимание, что 28% врачей для оценки эффективности терапии использовали лабораторные показатели, можно предположить, что, отвечая на этот вопрос, они имели в виду оценку безопасности и переносимости лекарственной терапии.

При выборе лечения ОП врачи отдавали предпочтение препаратам с доказанной эффективностью в отношении снижения риска переломов. Не случайно наиболее часто назначаемыми препаратами оказались бисфосфонаты (86%), так как они являются препаратами первого выбора для лечения как постменопаузального, так и вторичного ОП. Кроме того, использование препаратов этой группы позволяет врачу и пациенту выбрать оптимальный режим приема и способ введения в каждом случае. Во всем мире препараты этой фармакологической группы также назначаются наиболее часто. Например, в Дании бисфосфонаты были рекомендованы больным в 94% случаев, при этом в 54% это был алендронат [6].

Среди бисфосфонатов врачи отдавали предпочтение алендронату, клинические исследования которого продемонстрировали достоверное снижение риска переломов

различных локализаций в среднем на 50% (позвонок — на 46%, бедра — на 51% и предплечья — на 48%), а риска множественных переломов на 90% [7]. Наше исследование показало, что врачи чаще назначали не оригинальный препарат, а его генерики (рис.2).

Так, среди всех часто назначаемых препаратов генерики алендроната составили 45%, в то время как на фосамакс и фосаванс вместе пришлось только 11% назначений. Можно предположить, что это связано с более высокой стоимостью оригинальных пре-

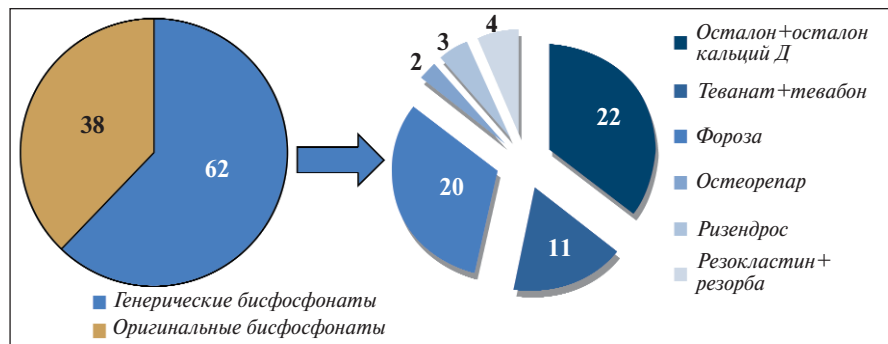


Рис. 2. Частота (в %) назначения оригинальных и генерических бисфосфонатов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

паратов, а 81% врачей считали, что высокая стоимость лекарств — одна из основных причин отказа пациента от лечения. Однако среди воспроизведенных средств, которые были зарегистрированы только после демонстрации биоэквивалентности оригинальному препарату, специалисты склонны к назначению именно тех, эффективность и безопасность которых подтверждены в постмаркетинговых исследованиях. Одним из примеров может служить осталон, который врачи рекомендовали в 18% случаев, что составило 40% всех указанных в анкете генерических препаратов алендроната. Так, ранее в открытом сравнительном исследовании эффективности и переносимости осталона (генерика алендроната) нами было показано статистически достоверное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 5,9%, а в шейке бедра на 2,9% через 12 мес лечения по сравнению с показателями в контрольной группе [8], что было сопоставимо с результатами аналогичных исследований с использованием оригинального алендроната, в которых через 1 год МПК в поясничном отделе позвоночника увеличивалась на 6,3–7,4%, а в шейке бедра — на 1,7–3,6% [9, 10]. Более редкое назначение генериков золедроновой кислоты, применяемых внутривенно, возможно, связано с тем, что для их регистрации исследования по терапевтической эффективности не проводились, а изучения биоэквивалентности для регистрации фармацевтически эквивалентных препаратов, которые являются растворами (или порошками для приготовления раствора) и содержат активный фармацевтический ингредиент в той же молярной дозе, что и препарат сравнения, не требовалось. Среди непопулярных у врачей препаратов оказались ризедрос и остеопар — генерики ризедроната и алендроната соответственно, что наводит на мысль о том, что врачи их просто не знают.

11% врачей ответили, что часто назначали своим пациентам бивалос, который на момент проведения исследования был единственным доступным в нашей стране препаратом, влияющим на костеобразование.

Врачи, участвовавшие в исследовании, были хорошо осведомлены о том, что препараты кальцитонина лососа больше не рекомендуются к длительному применению при ОП, поэтому такие лекарственные средства, как вепрена и алостин, были отмечены среди препаратов, которые пациентам не назначали.

Патогенетическая терапия ОП должна сочетаться с применением препаратов кальция и витамина D. 86% врачей придерживались этого правила. Но, как показывают ис-

следования во всем мире, пациенты не всегда выполняют назначения врача и добавляют к патогенетической терапии ОП кальций с витамином D. Так, по данным зарубежных исследований, от 8 до 77% больных ОП используют сочетанную терапию [11–15]. Поэтому для достижения лучшего эффекта и повышения приверженности пациента лечению были предложены комбинированные (в одной таблетке — антирезорбтивный препарат и витамин D) и комплексные препараты (в одной упаковке — блистеры с патогенетическим средством и кальцием с витамином D или только витамин D). Анкетирование показало, что большинство врачей (88%) знают эти препараты, однако назначают их только 67%. В основном врачи, назначавшие такие препараты, рекомендовали своим пациентам осталон кальций D, который наряду с 4 таблетками алендроната по 70 мг для приема 1 раз в неделю содержит еще и 28 таблеток кальция в дозе 600 мг с 400 МЕ нативного витамина D. Данная доза кальция и витамина D позволяет принимать препарат длительно, не проводя контроля уровня кальция в крови и моче, что нельзя сказать о препарате, содержащем активный метаболит витамина D, при приеме которого требуется такой мониторинг. Однако в настоящее время многочисленные исследования продемонстрировали, что для профилактики падений и переломов необходимы более высокие дозы витамина D (800–1000 МЕ), поэтому пациентам, использующим осталон кальций D, может потребоваться его дополнительный прием.

Таким образом, пилотный опрос врачей показал, что специалисты (ревматологи, эндокринологи и др.) имеют высокий уровень знаний о проблеме ОП и успешно применяют эти знания на практике, используя современные методы диагностики, профилактики и лечения. Они широко назначают оригинальные препараты и отдельные генерики, хорошо зарекомендовавшие себя в постмаркетинговых исследованиях.

Ограничения нашего исследования: во-первых, опрос проводился среди специалистов, которые занимаются диагностикой и лечением ОП, поэтому выводы исследования касаются только этой категории врачей; во-вторых, это были врачи, работающие в крупных городах, которым более доступны современные методы диагностики (денситометрия, определение маркеров костного обмена); в-третьих, в анкете не был учтен препарат пролиа, который стал применяться в России с 2013 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cause-specific mortality, 2008: WHO region by country. Geneva: World Health Organization, 2011. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.887?lang=en>
2. Марченкова ЛА, Древал АВ, Крюкова ИВ. Информированность врачей различных специальностей в области остеопороза в московском регионе. Остеопороз и остеопатии. 2012;(1):11–4. [Marchenkova LA, Dreval AV, Kryukov IV. Awareness of physicians of various specialties of osteoporosis in the moscow region. *Osteoporoz i osteopatii*. 2012;(1):11–4. (In Russ.)]
3. Кузнецова ОЮ, Моисеева ИЕ. Изучение информированности врачей общей практики о проблеме остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;3(07):15–7. [Kuznetsova OYu, Moiseeva IE. Studying of knowledge of general practitioners about an osteoporosis problem. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;3(07):15–7. (In Russ.)]
4. Лесняк ОМ. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Остеопороз и остеопатии. 2011;(2):3–6. [Lesnyak OM. Audit of a condition of a problem of osteoporosis in countries of Eastern Europe and Central Asia 2010. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(2):3–6. (In Russ.)]
5. Лесняк ОМ, редактор. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом Российской ассоциации по остеопорозу. Ярославль: ИПК Литера; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom. Rossiiskaya assotsiatsiya po osteoporozu* [Clinical recommendations about prevention and maintaining patients with osteoporosis of the Russian association on osteoporosis.]. Yaroslavl: IPK Litera; 2012. 24 p.]
6. Hansen C, Pedersen D, Konradsen H, Abrahamsen B. Anti-osteoporotic therapy in Denmark - predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int*. 2013;24(7):2079–7.

- DOI: 10.1007/s00198-012-2221-5. Epub 2012 Nov 22.
7. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduced with alendronate in women with osteoporosis. The fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6953>.
8. Торопцова НВ, Никитинская ОА. Лечение остеопороза: клинический опыт применения дженерического препарата. Современная ревматология. 2011;(1):28–32. [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA. Treatment of osteoporosis: clinical experience in using a generic dru. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2011;(1):28–32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2011-648>.
9. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Демин НВ и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2006;(1):22–5. [Toropectsova NV, Nikitinskaya OA, Demin NV, et al. Results of studying of efficiency of weekly reception alendronate (Fosamax®) at patients with primary osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii.* 2006;(1):22–5. (In Russ.)]
10. Скрипникова ИА, Косматова ОВ, Новиков ВЕ и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии. 2005;(3):34–7. [Skrpnikova IA, Kosmatova OV, Novikov VE, et al. Results of open multicenter research of efficiency and Fosamaks's shipping of 70 mg once a week at post-menopausal osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii.* 2005;(3):34–7. (In Russ.)]
11. Reymondier A, Caillet P, Abbas-Chorfa F, et al. MENOPOST – Calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal osteoporosis treatment: a descriptive cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):559–66. DOI: 10.1007/s00198-012-1999-5. Epub 2012 May 16.
12. Blotman F, Cortet B, Hilliquin P, et al. Characterization of patients with postmenopausal osteoporosis in French primary healthcare. *Drugs Aging.* 2007;24(7):03–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200724070-00007>.
13. Lespessailles E, Cotto F-E, Roux C, et al. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: the Instant study. *Joint Bone Spine.* 2009;76(4):394–400. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.10.008. Epub 2009 Mar 17.
14. Fardellone P, Mann B. Co-prescription of calcium and/or vitamin D with once weekly bisphosphonate therapy: findings from a French longitudinal patient database. *Osteoporos Int.* 2007;18 (Suppl. 1):358.
15. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239–44. DOI: 10.1007/s00198-008-0650-y. Epub 2008 Jun 13.

Эффективность и безопасность лефлуномида* при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования)

Балабанова Р.М.¹, Дубинина Т.В.¹, Горячев Д.В.¹, Шахраманова Е.Л.¹, Аношенкова О.Н.², Дегула Н.Р.³

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия;

²Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение Медико-санитарная часть «Строитель», Томск, Россия;

³ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар, Россия

¹115522, Москва, Каширское ш., 34А;

²634021, Томск, ул. Алтайская, 159А;

³350000, Краснодар, ул. Первого мая, 167

В лечении ревматоидного артрита (РА) в качестве первого синтетического базисного противовоспалительного препарата рекомендуется использовать метотрексат или лефлуномид. В 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению препарат ЭЛАФРА (лефлуномид, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия).

Цель настоящего наблюдательного исследования — оценка эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА в обычной клинической практике у больных РА.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям РА 1987 г., с различной длительностью заболевания. Наблюдение пациентов проводили в 33 лечебных учреждениях России с марта по декабрь 2013 г. Согласно инструкции по применению, препарат ЭЛАФРА назначали в первые 3 дня по 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг. Больные проходили обследование до назначения препарата, а также через 1, 3 и 6 мес лечения. Во время визита к врачу оценивали число болезненных, припухших суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Об активности РА судили по индексу DAS28. Регистрировали НЯ.

В статистическую обработку были включены данные 99 (87 женщин и 12 мужчин) пациентов, средний возраст которых составил $51,1 \pm 11,1$ года, средняя длительность болезни — $74,9 \pm 65,7$ мес. Активность заболевания была умеренной у 9 пациентов и высокой у 90. **Результаты исследования.** За 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА среднее число припухших суставов снизилось с 13,7 до 5,1, а число болезненных суставов — с 14,9 до 9,5; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 62,7 до 29,6 мм; СОЭ — с 38,8 до 22,18 мм/ч, СРБ — с 24,9 до 13,0. После лечения низкая и умеренная активность РА по DAS28 отмечалась у 63, по CDAI — у 46 больных. В ходе исследования не выявлено серьезных НЯ; у 8 пациентов зафиксированы невыраженные НЯ. Препарат был отменен только у 3 больных: у 1 из-за развития НЯ, у 1 из-за недостаточной эффективности и у 1 по немедицинским причинам.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ЭЛАФРА (лефлуномид).

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;(2):63–65.

Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study)

Balabanova R.M.¹, Dubinina T.V.¹, Goryachev D.V.¹, Shakhramanova E.L.¹, Anoshenkova O.N.², Degula N.R.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

²Medical Unit «Stroitel», Tomsk, Russia; ³Regional Consultative Outpatient Clinic, Krasnodar, Russia

¹Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522; ²Altayskaya Str. 159A, Tomsk, 634021; ³Pervogo Maya Str. 167, Krasnodar, 350000

Methotrexate or leflunomide is recommended to be used as the first synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug to treat rheumatoid arthritis (RA). In 2011, ELAFRA (leflunomide, Haupt Pharma Munster GmbH, Germany; license LP-000804 registered October 3, 2011) was certified and approved in Russia.

This surveillance study was aimed at assessing the effectiveness and tolerability of ELAFRA in RA patients in real-life clinical practice.

Material and Methods. The study involved patients corresponding to the 1987 RA classification criteria, with varying disease duration. The patients were monitored at 33 Russian medical institutions in March–December 2013. According to the drug label, ELAFRA was prescribed at a dose of 100

* — ЭЛАФРА, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия.

mg/day during the first 3 days and subsequently at a dose of 20 mg/day. In case of adverse effects (AEs), the daily dose was recommended to be reduced to 10 mg. The patients were examined before the drug was prescribed; as well as 1, 3, 6 months after therapy was started. The number of painful swollen joints and pain intensity according to the Visual Analog Scale (VAS) were assessed. The patients were subjected to laboratory examination (blood test; ESR test; C-reactive protein (CRP) test). RA activity was determined using the DAS28 index. AEs were identified.

The data on 99 patients (87 females and 12 males; mean age: 51.1 ± 11.1 years; mean disease duration 74.9 ± 65.7 months) were used for statistical analysis. Disease activity was moderate in 9 patients and high in 90 patients.

Results. Six-month therapy with ELAFRA reduced the mean number of swollen joints from 13.7 to 5.1 and the number of painful joints, from 14.9 to 9.5. VAS pain intensity decreased from 62.7 to 29.6 mm; ESR decreased from 38.8 to 22.18 mm/h; SRP, from 24.9 to 13.0. Low and moderate RA activity according to DAS28 and CDAI indices after treatment was observed in 63 and 46 patients, respectively. No serious AEs have been revealed; non-serious AEs were reported for 8 patients. The drug therapy was cancelled in only 3 patients: because of an AE; because of insufficient effectiveness; and because of personal reasons in one patient.

Conclusion. The results indicate that ELAFRA drug is characterized by good clinical effectiveness and tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; ELAFRA (Leflunomide).

Contacts: Rimma M. Balabanova balabanova@irramn.ru

Reference: Balabanova RM, Dubinina TB, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):63–65. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-63-65>

Терапия ревматоидного артрита (РА) в текущем столетии претерпела существенные позитивные изменения. В первую очередь это касается раннего назначения препаратов, способных предотвратить развитие деструктивных изменений суставов и системных проявлений заболевания, обусловленных аутоиммунным воспалением. Этому способствуют разработанные европейскими и американскими экспертами классификационные критерии РА, направленные на раннюю диагностику болезни [1].

В 2010 г. опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов при РА, в которых цель терапии обозначена как достижение ремиссии или низкой активности болезни, что требует не только назначения адекватного препарата, но и тщательного мониторинга активности болезни [2, 3]. В качестве препарата выбора для больных РА, не получавших ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), эксперты EULAR рекомендуют использовать метотрексат (МТ) в оптимально высоких переносимых дозах (20–30 мг/нед). Альтернативой ему служат лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ), гидроксихлорохин или их комбинации. ЛЕФ внедрен в клиническую практику значительно позже, чем МТ, но результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали сопоставимость этих препаратов по эффективности и переносимости. Проведенные в России многоцентровые исследования оригинального ЛЕФ свидетельствуют о его эффективности при различных стадиях РА в условиях повседневной клинической практики [4–6].

В 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению препарат ЭЛАФРА (лефлуномид), производства Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия (регистрационное удостоверение ЛП-000804 от 3.10.2011 г.).

Цель настоящего наблюдательного исследования — оценка эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА в рутинной клинической практике у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям РА 1987 г., с различной длительностью заболевания. Наблюдение пациентов проводили в 33 лечебных учреждениях России с марта по декабрь 2013 г. Согласно инструкции по применению, пре-

парат назначали в первые 3 дня по 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг. Больные проходили обследование до назначения препарата, а также после 1, 3, 6 мес лечения. Во время визита к врачу оценивали число болезненных (ЧБС), припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Об активности РА судили по индексу DAS28. Регистрировали НЯ. В статистическую обработку были включены данные 99 пациентов. Среди них было 87 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил $51,1 \pm 11,1$ года, средняя длительность болезни — $74,9 \pm 65,7$ мес. Активность заболевания по DAS28 была умеренной у 9 пациентов и высокой у 90. У 59 больных была II и у 25 — III рентгенологическая стадия болезни. У 80,8% пациентов выявлена позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. До включения в исследование пациенты получали БПВП: МТ — 61%, СУЛЬФ — 18%, ЛЕФ — 22%, а также нестероидные противовоспалительные препараты — 33% и глюкокортикоиды — 26%.

Эффективность лечения оценивали по DAS28 и CDAI. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0.

Результаты исследования. За 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА ЧПС снизилось в среднем с 13,7 до 5,1, а ЧБС — с 14,9 до 9,5. Интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 62,7 до 29,6 мм. Лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса, тоже претерпели статистически значимые изменения: СОЭ уменьшилась в среднем с 38,8 до 22,1 мм/ч, уровень СРБ — с 24,9 до 13,0 мг/л (табл. 1).

Эффективность терапии препаратом ЭЛАФРА подтверждается динамикой индексов активности РА: среднее значение DAS28 снизилось с $6,43 \pm 1,05$ до $4,82 \pm 1,35$ ($p < 0,0001$), CDAI — с $40,18 \pm 14,02$ до $29,12 \pm 18,42$ ($p < 0,0001$).

Число больных с низкой и умеренной активностью за время лечения значительно увеличилось и через 6 мес составляло 63 по DAS28 и 46 по CDAI. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эф-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

фективности препарата ЭЛАФРА (табл. 2).

Важной задачей исследования была оценка безопасности препарата, которая оказалась высокой: сколько-нибудь значимых отклонений от нормы лабораторных показателей и уровня артериального давления (АД) не наблюдалось.

В ходе исследования не отмечено выраженных НЯ. Несерьезные НЯ зафиксированы у 8 (8%) пациентов: тошнота (у 3), диспепсия (у 1), повышение АД (у 1), увеличение уровня печеночных ферментов (у 1), крапивница (у 1), выпадение волос (у 1). Эти изменения наблюдались преимущественно ко 2-му визиту. Все они имели легкую или среднюю степень выраженности. Препарат был отменен только у 3 больных: у 1 из-за развития НЯ, у 1 из-за недостаточной эффективности и у 1 по немедицинским причинам.

Обсуждение. Наше исследование показало, что на фоне полугодовой терапии препаратом ЭЛАФРА у больных РА с различной длительностью заболевания отмечено выраженное статистически значимое снижение воспалительной активности как по клиническим, так и по лабораторным показателям. Наши данные близки к результатам, полученным Н.В. Чичасовой и соавт. [5] при лечении больных РА оригинальным препаратом. Отмечалось практически одинаковое уменьшение числа больных с высокой степенью активности заболевания (на 54 и 51% соответственно) и увеличение числа больных с низкой активностью (на 15 и 21% соответственно). Полученные нами результаты терапии препаратом ЭЛАФРА близки к показателям эффективности и безопасности оригинального ЛЕФ в одном из первых отечественных исследований [4].

Средняя длительность наблюдения за больными в целом составила 166 дней (95% ДИ 159–173 дня), или 51 пациенто-лет наблюдения, т. е. в среднем 1 НЯ возникает за 5 пациенто-лет, что не превышает соответствующий показатель для оригинального препарата и позволяет говорить о низкой ча-

Таблица 1. Динамика показателей воспалительной активности за 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА ($M \pm \delta$)

Показатель	1-й визит	4-й визит	p
ЧБС	14,9±6,4	9,5±6,9	<10 ⁻⁵
ЧПС	13,7±7,4	5,1±5,8	<10 ⁻⁵
Боль по ВАШ, мм	62,7±2,4	29,6±17,14	<10 ⁻⁵
СОЭ, мм/ч (по Панченкову)	38,8±12,9	22,18±9,4	<10 ⁻⁵
СРБ	24,9±21,7	13,0±16,2	<0,01

Таблица 2. Динамика активности РА по DAS28 за 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА

Активность по DAS28	До терапии	На момент завершения исследования
Низкая	0	15 (15,2)
Умеренная	9 (9,1)	48 (48,5)
Высокая	90 (90,9)	36 (36,3)

Примечание. В скобках — показатели в процентах; $p < 10^{-5}$.

стоте развития НЯ. Частота НЯ в настоящем исследовании была близка к полученным ранее данным [4, 6].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА.

Авторы выражают благодарность всем коллегам, принимавшим участие в данном исследовании: Н.И. Алмакаевой, М.Н. Балаевой, Н.В. Белоконов, О.В. Богданович, О.П. Бондаренко, Т.М. Будашовой, Н.А. Бураевой, Л.В. Галянт, Т.П. Зиновьевой, Л.В. Ивановой, Н.С. Комендантовой, М.А. Кунсту, Е.А. Леушиной, А.В. Лоховой, А.А. Махровой, И.Ф. Нам, Н.В. Никитиной, Ю.В. Поляковой, М.Б. Протопопову, Е.Ю. Просвинову, М.Ю. Родиной, И.Э. Русак, Т.Б. Хауфиной, Т.П. Хохриной, И.А. Шишкиной, В.Н. Юматовой, В.Г. Яковлевой.

Исследование проведено при информационной поддержке фармацевтической компании Ромфарм Компании СРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 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.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):964–75.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7.
4. Балабанова РМ, Маколкин ВИ, Шостак НА и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Терапевтический архив. 2004;76(5):28–32. [Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Changes in inflammatory activity of rheumatoid arthritis at early stages of basic therapy with leflunomide. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004;76(5):28–32. (In Russ.)].
5. Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2007;15(8):664–9. [Chichasova NV, Igolkina EV. Opportunities of leflunomide in treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;15(8):664–9. (In Russ.)].
6. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты Российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):13–8. [Balabanova RM, Olyunin YA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):13–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-703>.

Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Лучихина Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) за последние несколько лет стала важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения больных ревматоидным артритом (РА), недостаточно отвечающих на стандартные базисные противовоспалительные препараты. В связи с этим особую важность приобретает возможность прогнозирования ответа на терапию. Факторы, ассоциированные с хорошим ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли (α -ФНО) α , весьма разнообразны: возраст, функция печени и почек, индекс массы тела, сопутствующая терапия, иммуногенность препарата, наличие антицитруллиновых антител и ревматоидного фактора, цитокиновый профиль, генетика, курение, предшествующая терапия ГИБП и др. Еще один фактор, который достоверно влияет на отдаленный прогноз терапии ГИБП — это первичный ответ на лечение. Для α -ФНО в целом характерно развитие максимально выраженного клинического ответа в течение первых 12–24 нед лечения, который сохраняется у большинства пациентов на протяжении 12 мес и более. Для цертолизумаба пэгол характерно быстрое развитие выраженного клинического ответа на лечение в отношении активности болезни и функции с сохранением стойкого улучшения на протяжении многих лет, при этом прогноз может быть определен у большинства пациентов по ответу на терапию в течение первых 12 нед. Представлено клиническое наблюдение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; прогноз; цертолизумаба пэгол.

Контакты: Лучихина Елена Львовна; elchuch@yandex.ru

Для ссылки: Лучихина Е.Л. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;(2):66–70.

The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis

Luchikhina E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522

Therapy with biological agents (biologics) over the past few years has become an important part of the strategy of medical treatment of patients with rheumatoid arthritis who respond insufficiently to the disease modifying anti-inflammatory drugs. The possibility to predict response to biologics is of special importance. Factors associated with good response to TNF-inhibitors are very different: age, liver and kidney function, body mass index, concomitant therapy, immunogenicity, the presence of ACPA and the rheumatoid factor, the cytokine profile, genetics, smoking, previous therapy by biologics etc. Another factor that significantly affects the long-term prognosis of biologic therapy is the primary response to treatment. Inhibitors of TNF- α as a whole is characterized by the development of the most marked clinical response within the first 12–24 weeks of treatment that can sustain for 12 months or more. Certolizumab pegol is characterized by rapid development of marked clinical response to treatment against disease activity and function with maintaining consistent improvement over the years, and the prognosis can be determined in most patients by the response to therapy in the first 12 weeks. We present a clinical case.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; prognosis; certolizumab pegol.

Contact: Elena L. Luchikhina; elchuch@yandex.ru

Reference: Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2014;(2):66–70. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-66-70>

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) за последние несколько лет стала важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения больных ревматоидным артритом (РА), недостаточно отвечающих на

стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Согласно последним рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) [1], в случае наличия у пациента, недостаточно ответившего на метотрек-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

сат (МТ) или (при непереносимости МТ), на других БПВП, факторов неблагоприятного прогноза, к которым относят серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антицитруллиновым антителам (АЦА), высокую активность болезни и раннее появление признаков структурного повреждения суставов, необходимо обсудить назначение ГИБП.

Назначение ГИБП является ответственным шагом, в первую очередь в связи с риском развития у больных серьезных инфекций, которые являются основным нежелательным явлением (НЯ), возникающим на фоне применения этой группы препаратов, в частности, ингибиторов фактора некроза опухоли (и-ФНО) α [2]. Кроме того, должна учитываться высокая стоимость лечения ГИБП. Для контроля активности РА имеются альтернативные возможности, например «тройная терапия» (комбинация МТ, сульфасалазина и гидроксихлорохина), которая в ряде исследований, в том числе в исследовании TEAR (наблюдение на протяжении 108 нед) [3, 4], по эффективности в отношении активности болезни и прогрессирования рентгенологических изменений в кистях и стопах по модифицированному счету Шарпа оказалась весьма близка к комбинации МТ и и-ФНО α (этанерцепт).

Исследование SWEFOT [5, 6] показало, что применение двух схем терапии — «тройная терапия» и комбинация МТ с инфликсимабом (ИНФ) — у больных ранним РА, недостаточно ответивших на МТ, на 1-м году лечения дает лучший результат в группе МТ+ИНФ, но на 2-м году лечения результаты выравниваются. В то же время торможение рентгенологического прогрессирования было более выраженным в группе МТ+ИНФ.

В действительности вопрос, назначать или не назначать ГИБП, до сих пор остается сложным и требует индивидуального подхода. В связи с этим особую важность приобретает возможность прогноза ответа на терапию. Несомненно, практически важно определить перспективы предпринимаемой высокотехнологичной терапии ГИБП, поскольку и врача, и пациента, и государство должен интересовать не столько непосредственный, сколько долговременный результат терапии.

Первоначальный ответ на лечение ГИБП, в том числе и-ФНО α , и его сохранение в дальнейшем зависят от множества факторов [7]. На концентрацию препарата в крови, которая в случае лечения и-ФНО α непосредственно связана с его эффективностью, помимо фармакокинетических характеристик, влияют возраст, функция печени и почек, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая терапия, иммуногенность препарата. Эффективность лечения существенно зависит и от факторов неблагоприятного прогноза, обуслов-

Таблица 1. Факторы, связанные с ответом на и-ФНО α [7, 8]

Факторы	и-ФНО α
Особенности пациента	Мужской пол Молодой возраст Не курящий Отсутствие ожирения
Характеристика заболевания	Высокий DAS28 Низкий HAQ Небольшое число ГИБП в анамнезе Применение МТ
Иммуногенность	Отсутствие образования антител к препарату
Генетика	Полиморфизмы генов, кодирующих: ФНО α /ФНО α -P — TNFA-308G/G-rs1800629 (?) Предрасположенность к РА: PTPRC (CD45-rs10919563); EYA4 на 6-й хромосоме (rs17301249) (?)
Цитокины и иммунокомпетентные клетки	Высокая активность ФНО α в крови (??) и синовиальной оболочке Высокий уровень ИЛ1b (?) Низкий уровень ИЛ17 (?) Снижение уровня RANKL, COMP Повышение уровня ИЛ6 Повышение уровня ММП3
Биохимические маркеры	Повышение уровня СРБ/SAA Повышение уровня гаптоглобина Повышение уровня α_2 -макроглобулина, инсулина, костной ЩФ
Аутоантитела	Низкий уровень IgM, IgA, РФ Низкий уровень АЦА

Примечание. RANKL — лиганд рецепторного активатора ядерного фактора κ B; COMP — олигомерный матриксный белок хряща; ММП3 — матриксная металлопротеиназа 3; ЩФ — щелочная фосфатаза; SAA — сывороточный амилоидный белок.

ливающих патогенетические особенности у конкретного больного: наличия АЦА и РФ, цитокинового профиля, генетики, курения. Имеет значение также предшествующая терапия (ГИБП и др.). Факторы, ассоциированные с хорошим ответом на и-ФНО α , представлены в табл. 1. Они весьма разнообразны, их значение различно и недостаточно изучено. Зачастую данные противоречивы. Так, во многих публикациях подчеркивается, что наличие высоких концентраций РФ и АЦА связано с менее выраженным ответом на лечение и-ФНО α . В то же время в одном из последних крупных метаанализов [9] подобной корреляции не обнаружено. В целом общепринятые прогностические модели не построены, поэтому на практике прогнозирование долговременного эффекта ГИБП на основании данных исходного обследования является весьма сложной задачей.

В то же время существует еще один фактор, который достоверно влияет на отдаленный прогноз терапии ГИБП. Это — сам первичный ответ на лечение. Оценка первоначального ответа на терапию как прогностически значимого фактора особенно актуальна для препаратов из группы и-ФНО α , поскольку клинически значимый эффект в этом случае развивается быстрее, чем при применении других ГИБП, зачастую уже в первые дни терапии. Так, в исследовании PROMPT [10] при лечении ИНФ достоверное снижение ряда клинических параметров было достигнуто через 48 ч после первой инфузии препарата у 25–35% пациентов. В Российском многоцентровом

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

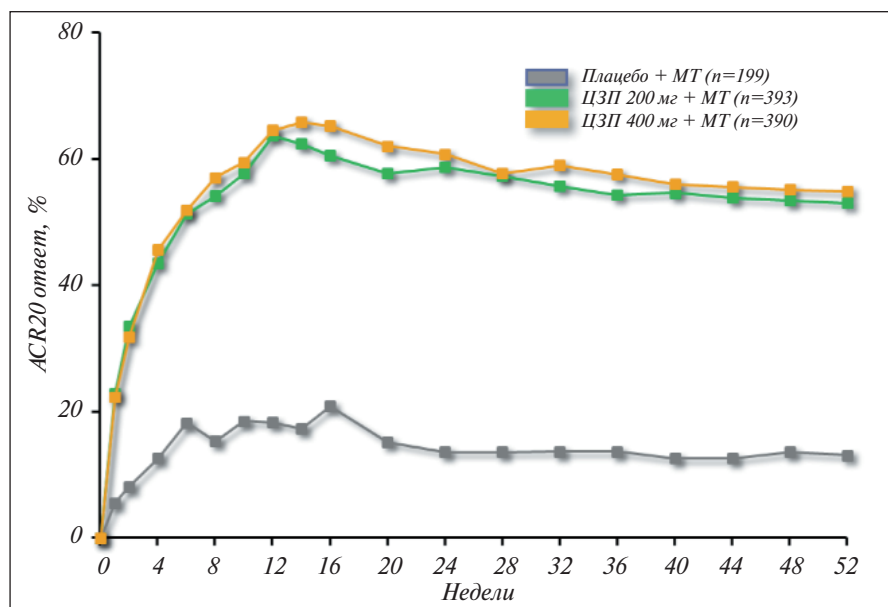


Рис. 1. RAPID 1: динамика ответа по критериям ACR20

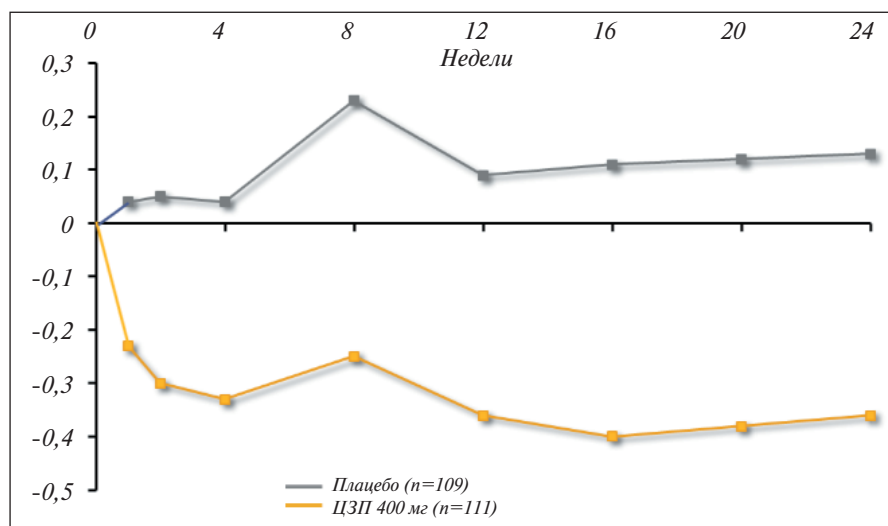


Рис. 2. FAST4WARD: средние изменения по сравнению с исходными значениями индекса HAQ в динамике

исследовании адалимумаба (АДА) [11] ответ на лечение по критерию ACR20 отмечался у 34,3% больных через 2 нед после начала лечения этим препаратом, при этом низкая активность болезни была достигнута в эти сроки у 4,1% больных РА, а к 8-й неделе лечения — у 17,7%. Так можно ли прогнозировать долговременную эффективность лечения на основании результатов, полученных в первые несколько недель терапии?

В когорте австралийских пациентов с РА, получавших терапию в соответствии со стратегией «Тreat to target» [12], снижение индекса DAS28 уже в течение первых 4 нед на $\geq 0,45$ балла было достоверно связано с хорошим ответом на лечение через 6 и 12 мес [13]. В уже упоминавшемся исследовании TEAR была получена зависимость между клиническим ответом к 12-й неделе лечения и достижением низкой активности болезни к 12-му месяцу терапии, что позволило разработать прогностическую модель, включающую возраст, индекс DAS28, ИМТ и СОЭ [14].

Среди и-ФНОα зависимость долговременной эффективности от первоначального ответа на лечение лучше всего изучена для ЦЗП. Этот препарат отличается от других и-ФНОα уникальной структурой, он относится к группе человеческих моноклональных антител (мАТ) к ФНОα, однако содержит не полное мАТ, а только его антиген-связывающий (Fab) фрагмент и не содержит комплемент-связывающий (Fc) фрагмент, который присутствует в полном антителе. Важной особенностью ЦЗП является то, что Fab-фрагмент мАТ в его составе связан с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который существенно меняет фармакокинетику препарата. ПЭГ активно связывает молекулы воды, что вызывает формирование «водного облака» вокруг модифицированной молекулы «ПЭГ — белок», в результате чего значительно повышается ее гидродинамический радиус. Поэтому пегилированные белки слабо проникают в здоровые ткани и задерживаются в кровеносном русле. Воспаленные ткани имеют значительно более высокую проницаемость для макромолекул, отсюда и «эффект накопления». Опыты на животных продемонстрировали, что для ЦЗП характерно накопление именно в очагах воспаления. Такие особенности молекулярной структуры ЦЗП приводят к высокой биодоступности при подкожном введении, минимизации постинъекционных реакций и быстрому развитию клинического эффекта.

Применение ЦЗП при РА изучалось в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) RAPID1 (52-недельное) и RAPID2 (24-недельное): применение ЦЗП в сочетании с МТ у больных активным РА с резистентностью к МТ, а также исследование FAST4WARD (24-недельное): применение ЦЗП в качестве монотерапии у больных активным РА с резистентностью к различным БПВП [15–17]. Результаты этих исследований показали высокую эффективность лечения комбинацией МТ + ЦЗП в обеих дозах, существенно превосходящую таковую монотерапии МТ. Важно отметить быстрое развитие и стойкое сохранение клинического ответа на протяжении всего периода лечения. Так, клинический ответ по критерию ACR20 в исследовании RAPID1 развивался у большинства больных к 12-й неделе терапии и сохранялся вплоть до 52-й недели (рис. 1), различия достоверны ($p < 0,01$) начиная со 2-й недели лечения. Та же картина наблюдалась и в группах пациентов с другим уровнем клинического ответа, а также в исследовании RAPID2. В исследовании FAST4WARD также отмечался быстрый положительный ответ: уже через 1 нед терапии ЦЗП у 36,7% пациентов достигнуто улучшение по критери-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ям ACR20, в дальнейшем рост числа ответивших на лечение наблюдался до 8–12-й недели со стабилизацией достигнутого улучшения в последующем. Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении функциональной способности больных, оцененной по индексу HAQ (рис. 2). Со 2-й недели лечения повседневное функционирование по индексу HAQ достоверно улучшалось у получавших ЦЗП по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), при этом после 12-й недели у подавляющего большинства пациентов состояние стабилизировалось на уровне достигнутого улучшения.

Эти наблюдения дали возможность прогнозировать результаты лечения через 6–12 мес в зависимости от ответа на терапию ЦЗП в первые 12 нед. Построенная на этих данных модель прогнозирования долгосрочного ответа на ЦЗП показала, что достижение положительных или отрицательных результатов лечения может быть с высокой степенью достоверности предсказано на основании ответа на лечение к 12-й неделе терапии [18], при этом точность позитивного прогноза составила 74%, негативного — 90%. В настоящее время опубликованы данные 5-летнего наблюдения за пациентами, получающими терапию ЦЗП в рамках продленной фазы исследования RAPID1 [19]. Показано, что улучшение по критериям ACR20, 50 и 70, достигнутое к 12-й неделе лечения, сохраняется соответственно у 74,4; 57,3 и 39,6% пациентов, продолживших лечение, и у 59,0; 43,7 и 28,8% из общего числа пациентов с РА, включенных в двойную слепую фазу РКИ (ITT-анализ).

Представляем клинический пример — пациентка с ранним РА, наблюдавшаяся в рамках Российского стратегического исследования РЕМАРКА [20].

Пациентка П., 1962 года рождения, москвичка, дизайнер, замужем. Диагноз: РА, серопозитивный, очень ранняя стадия, активность 3, эрозивный (II рентгенологическая стадия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП (+), функциональный класс I. Сопутствующие заболевания: ожирение 1 степени, артериальная гипертензия. На момент взятия под наблюдение длительность заболевания — 4 мес. Терапии не получала. Рост 174 см, масса тела 90 кг, ИМТ 29,73. По органам без изменений, не курит, не употребляет алкоголь. DAS28 — 5,7 балла, число припухших суставов (ЧПС) из 28 суставов — 7, число болезненных суставов (ЧБС) из 28 суставов — 11, общая оценка здоровья больной (ООЗБ) — 60 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс HAQ — 0,5 балла. Анализ крови: Нв 112 г/л, СРБ 25,4 мг/л (N до 5), СОЭ 33 мм/ч. РФ 91,2 IU/мл (N до 15), АЦЦП 179,4 IU/мл (N до 5). Результаты скрининга на туберкулезную инфекцию (туберкулиновая проба, рентгенография органов грудной клетки), на вирусный гепатит В и С отрицательны.

В соответствии с рекомендациями «*Treat to target*», EULAR и Российскими национальными рекомендациями [1, 21] в качестве 1-й схемы лечения назначены МТ подкожно (методжекст) 15–25 мг в неделю, фолиевая кислота 5 мг в неделю, цефексим 200 мг/сут, бетаметазон (дипроспан) внутрисуставно 1,0 мл (№2); для системной терапии глюкокортикоидами имеется ограничение из-за сопутствующей патологии —

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентки П.

Характеристика	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,7	5,11	3,1	1,83	1,83
ЧПС (из 28 суставов)	7	6	2	0	0
ЧБС (из 28 суставов)	11	7	1	1	1
ООЗБ по ВАШ, мм	60	53	15	10	10
HAQ	0,5	1,0	0,25	0	0
Нв, г/л	112	106	116	124	127
СРБ, мг/л	25,4	21,2	6,2	2,1	1,9
СОЭ, мм/ч	33	25	13	5	5

ожирение, артериальная гипертензия. Несмотря на лечение, динамика показателей активности болезни к 3 мес наблюдения, хотя и была в целом положительной (табл. 2), все же не отвечала современным представлениям о хорошем ответе на терапию, а функциональный индекс HAQ ухудшился.

Продолжена терапия МТ подкожно (методжекст) 25 мг в неделю, фолиевой кислотой 5 мг в неделю, цефексимом 200 мг/сут, добавлен ЦЗП в дозе 400 мг подкожно каждые 2 недели (№3), затем 200 мг подкожно каждые 2 нед (стандартная схема). Эффект комбинации МТ+ЦЗП был быстрым и выраженным (см. табл. 2, рис. 3). В течение первых 12 нед (с 3-го по 6-й месяц наблюдения) достигнута низкая активность заболевания. В дальнейшем у больной развилась стойкая клиническая ремиссия, которая сохраняется до настоящего времени (наблюдение в течение 21 мес).

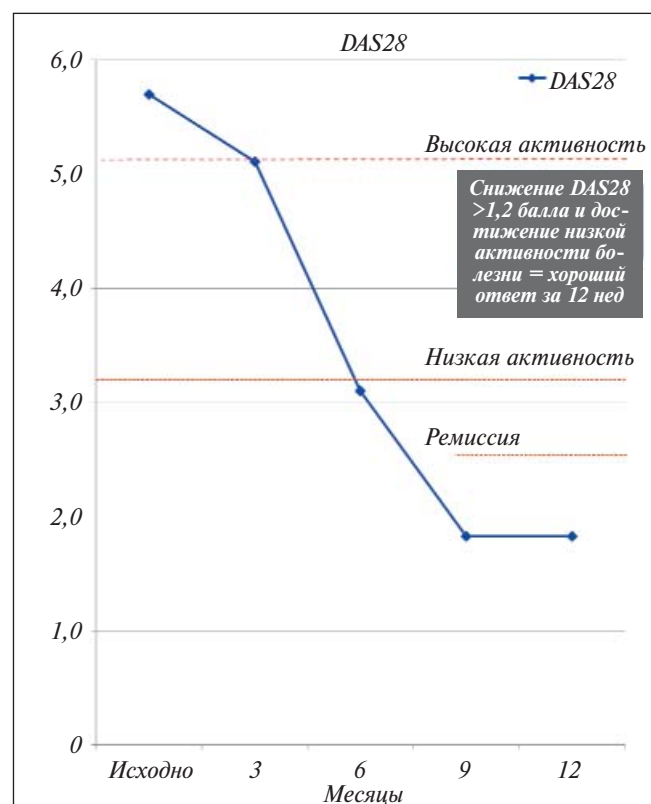


Рис. 3. Динамика активности РА у больной П.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Таким образом, прогнозирование достижения выраженного долговременного эффекта является практически важной задачей при лечении РА с помощью ГИБП. Среди прогностических факторов хорошего ответа на терапию ГИБП и достижения низкой активности или ремиссии заболевания важное значение имеет скорость развития стойкого улучшения. Для и-ФНОα в целом характерно развитие максимально выраженного клинического ответа в течение первых 12–24 нед лечения, который сохраняет-

ся у большинства пациентов на протяжении 12 мес и более, хотя в значительной части случаев он может наступать гораздо раньше (в течение 2–4 нед). Для ЦЗП характерно быстрое развитие выраженного клинического ответа на лечение в отношении активности болезни и функционального состояния с сохранением стойкого улучшения на протяжении многих лет, при этом прогноз может быть определен у большинства пациентов по ответу на терапию в течение 12 нед.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность профессору Д.Е. Каратееву за помощь в подготовке данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
- O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI: 10.1002/art.38012.
- Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0.
- Daen CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:386148. DOI: 10.1155/2014/386148. Epub 2014 Jan 12.
- Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;(1):5–13. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2014;(1):5–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-5-13>.
- Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFα agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e89442. DOI: 10.1371/journal.pone.0089442.
- Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(4):667–77.
- Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;84(8):22–8. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. Efficiency and safety of treatment adalimumab patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: results of the Russian national research. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(8):22–8. (In Russ.)]
- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- White D, Pahau H, Duggan E, et al. Trajectory of intensive treat-to-target disease modifying drug regimen in an observational study of an early rheumatoid arthritis cohort. *BMJ Open.* 2013;3(7):pii: e003083. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003083.
- Curtis JR, McVie T, Mikuls TR, et al. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol.* 2013;40(5):572–8. DOI: 10.3899/jrheum.120715.
- Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R170. DOI: 10.1186/ar2859. Epub 2009 Nov 12.
- Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797–804. DOI: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805–11. DOI: 10.1136/ard.2008.099291. Epub 2008 Nov 17.
- Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):658–67. DOI: 10.1002/acr.21600.
- Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug 5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203695.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАР-КА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev Yu, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
- Available from: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>

Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии

Коротаева Т.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проанализированы современные представления о роли ангиогенеза в патогенезе псориаза и псориатического артрита (ПсА). Рассмотрены особенности клеточных и гуморальных реакций, приводящие к развитию пролиферации синовиальной оболочки и разрастанию в ней сосудов при данной патологии. Показано, что в прогрессировании процессов неоваскуляризации участвуют ряд медиаторов ангиогенеза, проангиогенные цитокины, факторы роста, матриксные металлопротеиназы и др. Обращено внимание на роль фактора некроза опухоли α как важнейшей мишени таргетной терапии псориаза и ПсА, рассмотрены лекарственные средства, используемые или разрабатываемые для этой цели, блокирующие некоторые звенья ангиогенеза.

Ключевые слова: псориатический артрит; псориаз; ангиогенез; иммунологические механизмы; проангиогенные цитокины; факторы роста; фактор некроза опухоли α .

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева Т.В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Современная ревматология. 2014;(2):71–75.

Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets

Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

Modern concepts of the role of angiogenesis in pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA) are analyzed. The features of cell-mediated and humoral immune responses resulting in proliferation of synovial membrane and vessel overgrowth in patients with this pathology are discussed. A number of angiogenesis mediators, pro-angiogenic cytokines, growth factors, matrix metalloproteinases, etc. are shown to be involved in progression of neovascularization. The role of tumor necrosis factor α as a key therapeutic target for treatment of psoriasis and PsA is emphasized. Drugs inhibiting some stages of angiogenesis, which are either used in clinical practice or are being developed, are discussed.

Keywords: psoriatic arthritis; psoriasis; angiogenesis; immunological mechanisms; pro-angiogenic cytokines; growth factors; tumor necrosis factor α .

Contacts: Tat'yana V. Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Reference: Korotaeva TV. Angiogenesis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: cell-mediated and humoral mechanisms, its role in pathogenesis, and searching for promising therapeutic targets. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):71–75. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в развитии псориаза и псориатического артрита (ПсА) играют роль генетические, иммунологические факторы, а также факторы окружающей среды. В настоящее время активно обсуждается роль ангиогенеза в патогенезе этих заболеваний. Ангиогенез — ответвление новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Получены данные, свидетельствующие о том, что ангиогенез играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании псориаза и ПсА [1, 2].

По современным представлениям, ангиогенез является нормальным физиологическим процессом, который характерен для неонатального роста и практически не наблюдается в сформировавшемся здоровом организме (исключениями являются заживление ран и репродуктивный цикл), однако он сопровождает ряд патологических процессов с избыточным ростом сосудов [1]. Ангиогенез играет роль в патогенезе не только ревматоидного артрита и ПсА, но и атеросклероза, язвенной болезни, диабетической ретинопатии, псориаза, развитии

коллатералей при инфаркте миокарда и опухолеобразовании [1, 2].

Представляем обзор современных данных, отражающих механизм и значение ангиогенеза при псориазе и ПсА.

Гистологически поражения кожи в ранних стадиях псориаза характеризуются дилатацией капилляров и отеком сосочкового слоя дермы, а также наличием периваскулярного лимфоцитарного инфильтрата еще до начала пролиферации эпидермиса. Этот процесс обусловлен активностью клеток Т-хелперов и Т-супрессоров, которые инициируют развитие воспаления в дерме и активируют разнообразные биологически активные проангиогенные факторы. Развитие псориаза и ПсА сопровождается повышением уровня эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF) в плазме крови и коже, поврежденной псориазом, при этом кератиноциты вырабатывают ряд индукторов ангиогенеза, таких как VEGF, интерлейкин (ИЛ) 8 или хемокин CXCL8, фактор некроза опухоли (ФНО) α и трансформирующий фактор роста (transforming growth factor α — TGF α). Кроме того, VEGF усиливает хемотаксис нейтрофилов по механизму аутокринной регуляции [3]. Установлено, что рецепторы VEGF (VEGFR1 и VEGFR2 — рецепторы 1-го и 2-го типа) при псориазе экспрессируются в коже в большем количестве, чем в нормальных условиях. Также VEGF может увеличивать экспрессию VEGFR на кератиноцитах. Активация транскрипции VEGF и VEGFR1 обусловлена действием фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor — HIF). При этом экспрессия различных изоформ HIF в коже значительно повышена при псориазе, HIF1 экспрессируется совместно с VEGF на клетках эпидермиса [4].

Показано, что хроническое воспаление в коже, поврежденной псориазом, сопровождается увеличением количества патологически извитых капилляров и экспрессией VEGFR1 и VEGFR2 [5, 6].

В экспериментах с K5.hTGF- β 1-трансгенными мышами продемонстрирована роль ИЛ9, который тесно связан с Th2 и 9. Установлено, что внутрикожное введение ИЛ9 вызывает ангиогенное действие как *in vitro*, так и *in vivo*, повышая экспрессию VEGF и CD31. При этом применение антител к ИЛ9 не только вызывало уменьшение воспаления в дерме, но и задерживало образование псориазической бляшки [7]. В ряде экспериментов продемонстрировано влияние на ангиогенез невирусной генной терапии с участием рекомбинантного дезинтегринового домена метагридина (ADAM15) [8], а также низкомолекулярного пигментного фактора эпителиального происхождения [9], показано уменьшение васкуляризации капилляров кожи и ангиогенеза воспаления. Эти данные позволили сделать вывод, что ангиогенез может быть возможной терапевтической мишенью таргетной терапии псориаза как при системном, так и при локальном использовании.

Известно, что синовиальные Т-лимфоциты функционально активны и при ПсА, и при псориазе. Они могут мигрировать в кожные покровы и энтезисы, способствуя развитию воспаления — энтезита. Предполагается, что Т-лимфоциты, цитокины и другие хемокины, а также матриксные металлопротеиназы (ММП) играют определенную роль в воспалительном процессе, приводящем также к деструкции сустава. Не только Т-, но и В-лимфоциты, формирующие примитивные герминативные центры, обнаруживаются в синовиальной оболочке пораженных суставов. При этом

роль В-лимфоцитов в развитии данных процессов до настоящего времени не выяснена. В синовиальной оболочке суставов при ПсА наблюдается обильный моноклональный или олигоклональный Т-клеточный инфильтрат, содержащий CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, преимущественно Т-лимфоциты памяти, экспрессирующие HLA-DR и CD45RO [10]. Т-лимфоциты, несущие аналогичные рецепторы V β , выявляются как при псориазе, так и при ПсА [11].

Привлечение Т-лимфоцитов в очаг воспаления в синовиальной оболочке осуществляется посредством хемокинов семейства CCL — CCL2, 13, 21 и 22. Показано, что CCL22, продуцируемый макрофагами, экспрессируется в синовиальной оболочке, а также содержится в синовиальной жидкости пораженного сустава при ПсА [12]. CCL22 и его лиганд CCR4 играют важную роль в привлечении специфических кожных Т-лимфоцитов памяти в синовиальную оболочку [13]. Цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами, например ИЛ1 β , 2, 10, интерферон (ИФН) γ и ФНО α , в значительных количествах определяются в синовиальной оболочке [13].

Недавно продемонстрирована роль Th17 в развитии псориаза и ПсА [14]. Известно, что Th17 продуцируют ИЛ17, который вызывает миграцию нейтрофилов и последующее выделение медиаторов воспаления. Th17 также секретируют ИЛ6, 21 и 22, ФНО α и ИФН γ , которые в свою очередь стимулируют секрецию ИЛ23. Последний стимулирует дифференцировку и рост Th17 и выделение ИЛ22. ИЛ20 и 22 активируют продукцию фактора STAT3 кератиноцитами [15].

В целом эти данные свидетельствуют о том, что одним из ключевых механизмов патогенеза псориаза и ПсА является активация воспалительного каскада ИЛ17/ИЛ22, а также ИЛ23. Кератиноциты и дендритные клетки выделяют избыточное количество ИЛ23, а тот активирует signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) и ИЛ22. Это подтверждают экспериментальные данные о том, что внутрикожные инъекции ИЛ23 вызывали у мышей гиперпролиферацию кератиноцитов и другие псориазоподобные реакции, в том числе развитие эритемы и уплотнения, а также соответствующие гистологические изменения — акантоз и паракератоз [16].

Антимикробный пептид кателицидин (LL37), образуя комплекс с собственной ДНК, индуцирует продукцию плазматоидными дендритными клетками ИФН γ , который вовлечен в процесс развития псориазических изменений [1]. Как известно, ИФН γ повышает активность CD8+ Т-лимфоцитов с помощью антиген-презентирующих клеток [17]. В дополнение ИФН γ усиливает воспаление в коже посредством индукции таких хемокинов, как CCL9, 10 и 11, которые привлекают в очаг воспаления Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор CXCR3 [18], в том числе и CD8+ Т-лимфоциты. Плазматоидные дендритные клетки, изолированные от синовиальной жидкости, также экспрессируют CCR3 и 4 [19] — рецепторы для CCL10 и 11, а также CCL12 соответственно. Таким образом, опосредованное хемокинами привлечение плазматоидных дендритных клеток в синовиальную оболочку также может быть важным звеном патогенеза ПсА. Кроме того, показано, что кателицидин является непосредственным стимулятором ангиогенеза [20].

При ПсА, кроме того, повышено содержание тучных клеток в синовиальной оболочке пораженных суставов, выявляется экспрессия фактора стволовых клеток и фактора роста тучных клеток [21]. Известно, что тучные клетки в значительной мере влияют на ангиогенез. Так, у человека дегра-

О Б З О Р Ы

Лекарственные препараты с антиангиогенным механизмом действия

Область применения	Препарат	Механизм действия	Регуляторный статус
Псориаз и/или ПсА	Эфализумаб	Влияет на молекулы адгезии, ингибирует Т-клетки путем связывания лимфоцитарного функционально-ассоциированного антигена 1 (LFA1) с межклеточными молекулами адгезии 1 (ICAM1)	До 2009 г. применялся в США для лечения псориаза, неэффективен при ПсА, в настоящее время не используется в связи с тяжелыми НЯ (инфекции)
	ЭТЦ	Ингибитор ФНО α , влияет на лимфотоксин, снижает уровень VEGF, действует на проангиогенные цитокины ИЛ8, 17, Ang 1 и 2, Tie2; влияет на синовиоциты, уменьшает инфильтрацию синовиоцитов CD68+, CD163+ макрофагами, снижает уровень MMP3 и 9	Зарегистрирован в РФ для лечения ПсА и псориаза
	АДА	Ингибитор ФНО α , снижает уровень VEGF, влияет на проангиогенные цитокины ИЛ8, 17, Ang 1 и 2, Tie2; действует на синовиоциты, уменьшает инфильтрацию синовиоцитов CD8+, CD3+ макрофагами, снижает экспрессию MMP13	То же
	ИНФ	Ингибитор ФНО α , снижает уровень VEGF, ангиопоэтина 1 и 2, экспрессию Tie2, MMP3, уменьшает неоваскуляризацию в псориатической бляшке, активацию эндотелиальных клеток	« »
	ГЛМ	Ингибитор ФНО α , имеет сходный с другими ингибиторами ФНО α антиангиогенный механизм действия	« »
	МТ	Влияет на Т-лимфоциты, макрофаги, уменьшает инфильтрацию в подлежащем слое синовиоцитов CD3, 4, 68 и 8, оказывает антиангиогенное действие	« »
	ЦСА	Ингибирует транскрипционный ядерный фактор NF-kB, обладает антиангиогенными свойствами, ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток	« »
Таргетные препараты при псориазе (топическое/или системное применение)	Анти-ИЛ8	Ингибитор ИЛ8, ингибирует неоваскуляризацию капилляров <i>in vitro</i>	Не выявлено эффекта во фазе Ib клинических испытаний
	Неовастат	Ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов и активность MMP	I–II фаза клинических испытаний у больных с онкологическими заболеваниями, показано положительное влияние на псориаз (системное применение)
	Сунитиниб	Ингибитор киназ, действует на VEGFR2, факторы роста тромбоцитов и фибробластов	Имеются только отдельные сообщения об эффективности топического применения у больных псориазом
	Пазопаниб	Ингибитор киназ, влияет на VEGFR1, 2 и 3, факторы роста тромбоцитов и фибробластов	I, II–III фазы клинических испытаний при бляшечном псориазе (системное или топическое применение)

Примечание. НЯ — нежелательные явления. РФ — Российская Федерация.

нуляция тучных клеток в дерме вызывает экспрессию Е-селектина на клетках эндотелия сосудов, при этом ФНО α , продуцируемый тучными клетками, вызывает раннюю экспрессию Е-селектина [22]. Экспрессия Е-селектина происходит преимущественно в кровеносных сосудах синовиальной оболочки, что позволяет предположить наличие постоянной активации эндотелия сосудов синовиоцитов при ПсА. Медиаторы, вырабатываемые тучными клетками, также участвуют в гиперплазии синовиальной оболочки и процессе ангиогенеза.

В настоящее время признано, что в основе развития синовиальной пролиферации лежит активация процессов ангиогенеза. При этом медиаторы ангиогенеза, секретируемые клетками синовиальной оболочки, тоже вовлечены в процесс неоваскуляризации. Так, морфологические изменения сосудов, например патологическая извитость и удлинение, обнаруживаются при микроскопическом исследова-

нии кровеносных сосудов синовиальной оболочки пораженных суставов при ПсА [23]. Признаки активного ангиогенеза выявляются в синовиоцитах в ранних стадиях заболевания, при этом отмечается экспрессия проангиогенных цитокинов, таких как VEGF, TGF β , и ангиопоэтинов [2]. Содержание VEGF в синовиальной оболочке регулируется ФНО α и ИЛ1, секретируемыми синовиоцитами, а также клетками в составе воспалительного инфильтрата. Экспрессия VEGF и его рецепторов (VEGFR1/Flt1 и VEGFR2/KDR) обнаруживается в синовиальной оболочке при ПсА. Определенную роль в этом процессе играет проангиогенный цитокин ФНО α , содержание которого повышается в поврежденной псориазом коже, синовиоцитах и сыворотке крови больных ПсА [24].

Особо следует остановиться на роли ФНО α в развитии рассматриваемых процессов. Известно, что терапия, направ-

вленная на блокирование (ингибирование) ФНО α , снижает уровень VEGF в сыворотке крови и коже пациентов с ПсА и псориазом [25, 26].

В настоящее время в Российской Федерации среди генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения псориаза и ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО α — инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭЦ) и голимумаб (ГЛМ, зарегистрирован только для лечения ПсА) [27], а также устекинумаб (УСТ), представляющий собой моноклональные антитела к ИЛ 12/23. УСТ зарегистрирован в нашей стране для лечения как псориаза средней или тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических (традиционных) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с локальным введением глюкокортикоидов. Клиническая эффективность УСТ в лечении тяжелого псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований [28], однако его прямое или опосредованное воздействие на иммунологические маркеры ангиогенеза не изучалось. По данным метаанализов, ингибиторы ФНО α высокоэффективны в отношении таких проявлений заболевания, как артрит, дактилит, энтезит, псориаз, улучшают функциональные индексы качества жизни, задерживают рентгенологическое прогрессирование эрозий суставов, не различаются как по клинической эффективности, так и по переносимости. В настоящее время интенсивно ведутся научные изыскания, клинические исследования и регистрация новых лекарственных средств для лечения ПсА, как из группы ингибиторов ФНО α , так и новых биологических препаратов с иными иммунологическими механизмами действия: апремиласт, тофацитиниб; ингибиторов ИЛ17 — секукинумаб и иксекизумаб [29]. Кроме ГИБП, отмечено прямое влияние на процессы неангиогенеза при псориазе и ПсА препаратов другой группы — БПВП, в частности метотрексата (МТ) и циклоспорина А (ЦСА). Так, показано, что МТ как антипролиферативный препарат, через Th2 ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и ангиогенез *in vivo* однако, механизмы этого уточняются. ЦС ингибирует активацию Т-клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов, оказывает супрессирующее действие на эндотелиальные клетки *in vitro*, а *in vivo* снижает неоваскуляризацию. Эти препараты длительно и успешно применяются в клинической практике для лечения псориаза и ПсА. При псориазе разрабатываются и то-

пические средства с антиангиогенным действием. В таблице приведены некоторые лекарственные средства, уже используемые в клинической практике для лечения псориаза и ПсА, а также перспективные препараты, находящиеся в стадии разработки, представлены механизмы их действия на различные этапы ангиогенеза [30].

Заключение. Таким образом, специфические изменения сосудов и развитие ангиогенеза при псориазе и ПсА, приводящее к возникновению незрелых сосудов в коже и суставах, обусловлены значительной экспрессией ангиогенных факторов. Вследствие ангиогенеза в дальнейшем увеличиваются синовиальная инфильтрация и гиперплазия, синтез цитокинов и факторов роста, в частности VEGF. Таким образом, возникает порочный круг: рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами, экспрессию которых контролирует супрессорный белок p53. Предполагается, что опухолевый супрессор p53 подавляет транскрипцию гена *VEGF*. Если в физиологических условиях ангиогенез является регулируемым и склонным к ограничению процессом, то при псориазе наблюдается дисбаланс между стимуляторами и ингибиторами неоваскуляризации.

Процесс неангиогенеза (образование новых сосудов) при псориазе и ПсА в последнее время привлекает все большее внимание исследователей. Полагают, что при ПсА этот механизм запускается довольно рано, на стадии «преартрита», и регулируется рядом проангиогенных цитокинов, сосудистыми факторами роста, ММП [2]. Полученные к настоящему времени сведения позволяют рассматривать ангиогенез в качестве одного из важнейших механизмов патогенеза ПсА и псориаза, а также глубже понять механизмы действия препаратов, особенно таргетных, применяемых для лечения этих заболеваний. Несомненно, наиболее эффективными сейчас являются ингибиторы ФНО α , обладающие универсальным механизмом действия, но в то же время демонстрируют эффективность и некоторые БПВП, в частности МТ и ЦСА.

Пока блокада ангиогенеза как главной мишени — во многом гипотетическое направление терапии ПсА и псориаза, однако, возможно, в ближайшие годы оно получит развитие, поскольку имеются все теоретические предпосылки для активного изучения и внедрения в клиническую практику патогенетически обоснованных инновационных направлений лечения этих серьезных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nestle F, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon α . *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):14–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23923.x>.
2. Fearon U, Griposios K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(2):260–8.
3. Ancelin M, Chollet-Martin S, Hervre M, et al. Vascular endothelial growth factor VEGF189 induces human neutrophil chemotaxis in extravascular tissue via an autocrine amplification mechanism. *Lab Invest*. 2004;84(4):502–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700053>.
4. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger A, et al. Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2007;127(10):2445–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700874>.
5. Detmar M, Brown L, Schon B, et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998;111(1):1–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00262.x>.
6. Voskas D, Jones N, Van Slyke P, et al. A cyclosporine-sensitive psoriasis-like disease produced in Tie2 transgenic mice. *Am J Pathol*. 2005;166(3):843–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62305-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62305-X).
7. Singh T, Schon B, Wallbrecht K, et al. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PLOS One*. 2013;8(1):e51752. DOI: 10.1371/journal.pone.0051752. Epub 2013 Jan 15.
8. Zibert J, Wallbrecht K, Schon M, et al. Halting angiogenesis by non-viral somatic gene therapy alleviates psoriasis and murine psoriasisform skin lesions. *J Clin Invest*. 2011;121(1):410–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI41295>.
9. Abe R, Yamagishi S, Fujita Y, et al. Topical application of anti-angiogenic peptides based

- on pigment epithelium-derived factor can improve psoriasis. *J Dermatol Scien*. 2010;57(3):183–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.12.010>.
10. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol*. 2005;32(2):84–90.
11. Borgato L, Puccetti A, Beri R. The T cell receptor repertoire in psoriatic synovitis is restricted and T lymphocytes expressing the same TCR are present in joint and skin lesions. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1914–9.
12. Flytlie H, Hvid M, Lindgreen E, et al. Expression of MDC/ CCL22 and its receptor CCR4 in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Cytok*. 2010;49(1):24–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2009.10.005>.
13. Van Kuijk A, Reinders-Blankert P, Smeets T, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1551–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.050963>.
14. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle F. The IL-23Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
15. Wolk K, Haugen H, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- α are not. *J Molec Med*. 2009;87(5):523–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>.
16. Hedrick M., Lonsdorf A., Shirakawa A, et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2317–29. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI137378>.
17. Curtsinger J, Valenzuela J, Agarwal P, et al. Cutting edge: type I IFNs provide a third signal to CD8 T cells to stimulate clonal expansion and differentiation. *J Immunol*. 2005;174(8):4465–69.
18. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*. 2003;111(11):1665–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117545>.
19. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2004;173(4):2815–24.
20. Wenzel J, Worenk E, Freutel S, et al. Enhanced type I interferon signalling promotes Th1-biased inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *J Pathol*. 2005;205(4):435–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1721>.
21. Yamamoto T, Matsuuchi M, Watanabe K, et al. Mast cells in the synovium of patients with psoriasis arthropathy. *Dermatol*. 1997;195(1):73–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000245694>.
22. Walsh L, Trinchieri G, Waldorf H, et al. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor α , which induces endothelial leukocyte adhesion 6 ISRN Dermatology molecule 1. *Proc Nat Acad Scien USA*. 1991;88(10):4220–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.10.4220>.
23. Reece R, Canete J, Parsons W, et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1481–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7%3C1481::AID-ANR23%3E3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7%3C1481::AID-ANR23%3E3.0.CO;2-E).
24. Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:26–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031740>.
25. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A, et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):531–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06648.x>.
26. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto E, et al. Effective therapy with anti-TNF- α in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann NY Acad Scien*. 2007;1110:578–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1423.062>.
27. Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094946>. Epub 2008 Oct 24.
28. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(10):2385–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.515804>.
29. Rozenblit M, Lebwohl M. New biologics for psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22(1):56–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.01216.x>.
30. Heidenreich R, Rocken M., Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Path*. 2009;90(3):232–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x>.

Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе

Чичасова Н.В., Иголкина Е.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

В статье приводятся данные о патогенетически значимых параметрах, участвующих в восприятии боли при фибромиалгии (ФМ): повышенная чувствительность или плотность допаминовых D₂-рецепторов, усиление болевого сигнала в связи с увеличением уровня субстанции P и недостаточная его модификация, обусловленная низким уровнем серотонина, феномен аллодинии, психосоматический компонент.

Приведены новые классификационные критерии ФМ и оценка тяжести симптомов, входящих в эти критерии. Показано, как изменилась терапия боли при ФМ за последнее десятилетие: уменьшение использования периферических анальгетических средств, трициклических антидепрессантов, возрастание частоты назначения ингибиторов обратного захвата серотонина (дулоксетина, милнаципрана) и прегабалина. Продемонстрированы эффективность и удовлетворительная переносимость прегабалина при боли. Проведено сравнение эффективности и переносимости дулоксетина, милнаципрана и прегабалина по данным 17 рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: фибромиалгия; патогенез; классификационные критерии; терапия.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе. Современная ревматология. 2014;(2):76–82.

Current therapy of fibromyalgia syndrome

Chichasova N.V., Igolkina E.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

The data on pathogenetically significant parameters that are involved in pain perception in fibromyalgia (FM) patients (increased sensitivity or density of dopamine receptors D₂, enhanced pain signal due to the elevated substance P level or insufficient modification of the pain signal caused by low serotonin level; allodynia phenomenon; and the psychosomatic component) are reported.

New classification criteria of FM and assessment of severity of the symptoms included in these criteria are presented. The changes that have taken place in therapy of FM pain over the past decade are demonstrated: less frequent use of peripheral analgesics, tricyclic antidepressants; more frequent use of serotonin reuptake inhibitors (duloxetine, milnacipran) and pregabalin. The effectiveness and fair pain tolerability of pregabalin are demonstrated. The effectiveness and tolerability of duloxetine, milnacipran, and pregabalin are compared using the data of 17 randomized controlled trials.

Keywords: fibromyalgia; pathogenesis; classification criteria; therapy.

Contacts: Natal'ya V. Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

Reference: Chichasova NV, Igolkina EV. Current therapy of fibromyalgia syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):76–82. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-76-82>

Фибромиалгия (ФМ) — хронический синдром, снижающий работоспособность, регистрируется примерно у 2% популяции, чаще у женщин [1]. Частота ФМ в разных странах варьирует: от 0,66% в Дании до 10,5% в Норвегии [2], в США она колеблется от 2 до 11%. Оценить распространенность ФМ в Российской Федерации не представляется возможным из-за отсутствия эпидемиологических исследований. Считается, что распространенность ФМ в среднем составляет 0,7–13% среди взрослых женщин (2–3%) и мужчин (0,2–3,9%) [3–5]. Наиболее часто дебют ФМ приходится на 28–37 лет, хотя в последнее время появляется все больше сообщений о том, что частота синдрома увеличивается с возрастом, достигая максимума между 60–79 годами [4, 6].

Соотношение женщин и мужчин составляет 1:7 – 1:9. Первое обращение больного к врачу обычно отсрочено от начала ФМ на несколько лет (в среднем на 8–10 лет), так как боль носит хронический характер и нарастает медленно [4].

Этиология ФМ неизвестна. Обсуждаются наследственные факторы, поскольку ФМ среди родственников первой степени встречается в 26–50% случаев, что значительно чаще, чем в популяции [7], хотя семейная агрегация может быть обусловлена и влиянием факторов внешней среды. Отмечено, что в группе, состоявшей из 201 больной ФМ (рис.1), достоверно чаще, чем в группе, включавшей 198 здоровых женщин (контроль), в детстве диагностировался синдром ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – де-

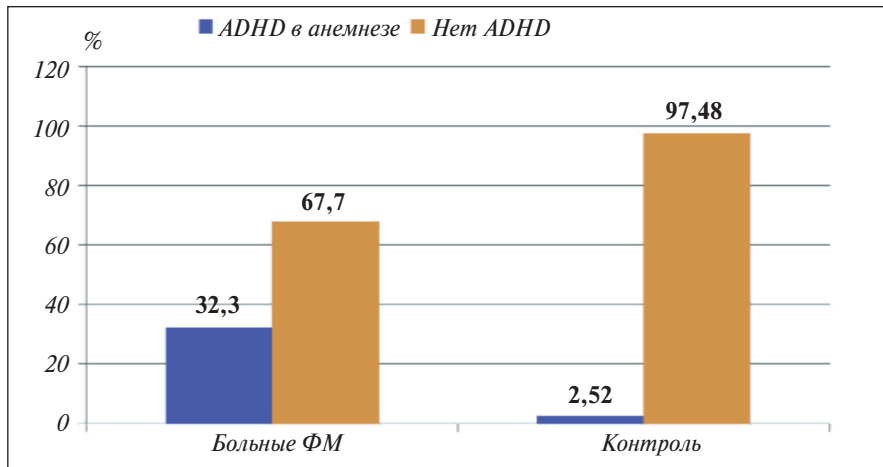


Рис. 1. Частота в анамнезе синдрома ADHD у больных ФМ (n=201) и здоровых (n=198; контроль) женщин

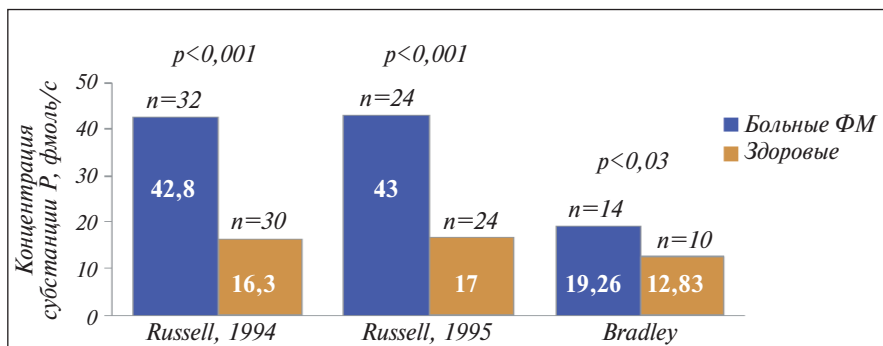


Рис. 2. Уровень субстанции Р в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у больных ФМ по сравнению со здоровыми (контроль), по данным различных клинических исследований. ЦСЖ получена при люмбальной пункции; уровень субстанции Р определен радиоиммунным методом

фицит внимания, гиперактивность): соответственно у 32,3 и 2,5% ($\chi^2 = 59,42$) [8]. Если пациенты сообщают об остром начале ФМ, следует исключать ее вторичный характер, обусловленный инфекционными заболеваниями (Лайм-боррелиоз, инфекция парвовирусом В19, вирусами Коксаки, гепатита С, Эпштейна – Барр) или физической и/или эмоциональной травмой (операция, дорожная травма и др.). Так как хроническая боль при ФМ прогрессирует очень медленно, больные ФМ обращаются к врачу обычно через 6–8 лет после начала заболевания.

В ряде работ обсуждалась роль системы HLA в развитии ФМ: у таких больных повышенный уровень DR4-антигена обнаружен в 64% случаев против 30% у здоровых [9]; отмечена достоверная связь HLA-региона с ФМ [10], хотя другие авторы такой связи не наблюдали [11]. После того как были получены доказательства участия серотониновой системы в патогенезе ФМ [12], генетические исследования направлены на поиск генов, участвующих в модуляции этой системы. При сравнении генотипа гена транспорта серотонина (5-HTT) была выявлена более высокая частота S/S-генотипа у больных ФМ по сравнению со здоровыми [13]. Эти данные впоследствии подтвердились в исследовании, проведенном у палестинских арабов и израильских евреев [14]. Хотя частота выявления полиморфизма T102C рецепторного гена 5-HT2A (другого кандидатного гена серотонинового рецептора) [15],

как и HTR3A- и HTR3B-участков гена серотонинового рецептора [16], у больных ФМ и здоровых не различалась.

Допамин является ключевым нейротрансммитером ЦНС, участвующим и в трансмиссии боли. Изменение метаболизма допамина наблюдается при многих заболеваниях – болезни Паркинсона, шизофрении, синдроме ADHD. При ФМ снижена пресинаптическая активность допамина, что было установлено при позитронной эмиссионной томографии [17]. В связи с этим исследования генетических маркеров, связанных с допаминергической системой, представляют особый интерес. У больных ФМ показаны повышенная чувствительность или плотность допаминовых D₂-рецепторов [18], достоверное уменьшение числа повторений в третьей цитоплазматической петле D₄-рецептора гена [19]. Тем не менее четкая ассоциация между ФМ и транспортным геном допамина не установлена.

Субстанция Р (нейрокинин, 11-аминокислотный пептид) выполняет разнообразные функции в ноцицепции. Ноцицепторный механизм боли при ФМ многие годы активно обсуждался в литературе, поскольку повышение чувствительности ноцицепторов в ответ на воздействие эндогенных алгических агентов может быть вызвано мышечными, нейрональными и микроциркуляторными изменениями на

периферии. Показано, что уровень субстанции Р в спинномозговой жидкости у больных ФМ повышен (рис. 2) [20, 21], обнаружена ассоциация (недостоверная) между тахикининовым NK1-рецептором субстанции Р и ФМ [22]. Для пациентов с ФМ характерны усиление болевого сигнала в связи с увеличением уровня субстанции Р и недостаточная его модификация, обусловленная недостатком серотонина [20].

Центральная сенситизация (ЦС) – важный компонент формирования хронической боли [23]. Для ЦС характерна повышенная реакция ЦНС на слабые стимулы. При ФМ практически во всех случаях регистрируется феномен аллодинии – возникновение боли в ответ на «неболевого стимула», гипералгезия [24]. Функциональное магнито-резонансное исследование (ФМРИ) мозга подтвердило снижение болевых порогов у больных ФМ (рис. 3) [25]. В связи с этим модель формирования хронической боли при ФМ, предложенная М.В. Yunus и соавт в 1994 г. (рис. 4), не потеряла своего значения [26].

Психосоматическая боль, возникающая при эмоциональной депрессии или социальном стрессе, также обусловлена рядом нейрогуморальных сдвигов. Пациенты с ФМ достоверно чаще сообщают о потере близких, разводах, разлуках, однако, вероятно, в данном случае имеют место и измененная оценка ситуации, неспособность противостоять неблагоприятным жизненным событиям. Коморбидная де-

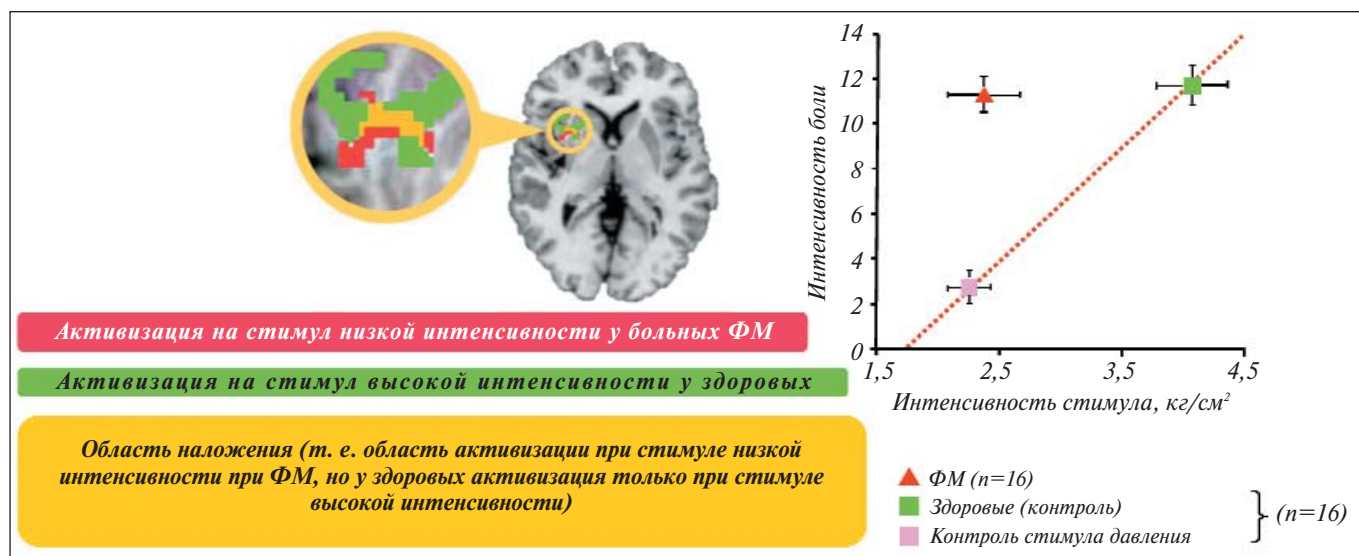


Рис. 3. Данные ФМРИ у больных ФМ*

прессия выявляется при ФМ очень часто – у 70% женщин и почти у 60% мужчин (рис. 5) [6].

Таким образом, формирование боли при ФМ может носить многокомпонентный характер (табл.1) [27].

В течение 20 лет для классификации ФМ использовались критерии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) [28], которые включали продолжительность генерализованной боли в мышцах не менее 3 мес, выраженную болезненность в 11 из 18 специфических анатомических зон (так называемых tender points), располагающихся в местах соединения фиброзной и мышечной ткани, при отсутствии других причин генерализованной боли (рис. 6). В 2010 г. были предложены новые критерии ФМ (табл. 2) [29], в которые были внесены принципиальные изменения: 1) исключены tender points из критериев и определения ФМ, в котором они ранее занимали центральное место; 2) изменено определение ФМ; 3) признана важная роль количественного измерения генерализованной боли (индекс генерализованной боли – ИГБ); 4) включены основные симптомы болезни; 5) введены шкалы тяжести (интенсивности) генерализованной боли и симптомов ФМ (ШТС). Исключение такого признака, как tender points, связано с тем, что в реальной практике врачи либо не определяют их, либо определяют неправильно. А по данным Многоцентрового комитета по критериям, ключевыми симптомами ФМ являются утомляемость, ког-

нитивные расстройства и соматические симптомы [30–33]. Среди наиболее частых симптомов ФМ выделяют также нарушения сна [34], синдром раздраженной кишки, нарушения

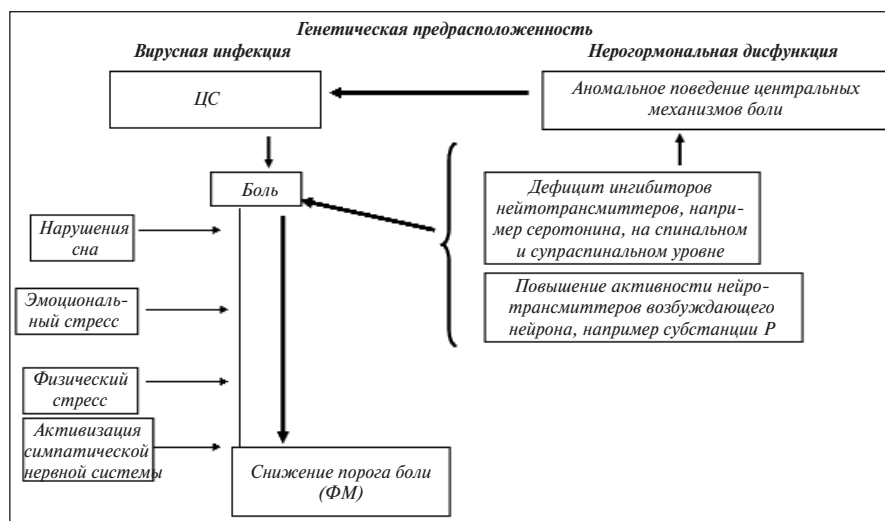


Рис. 4. Этиопатогенетическая модель ФМ [26]

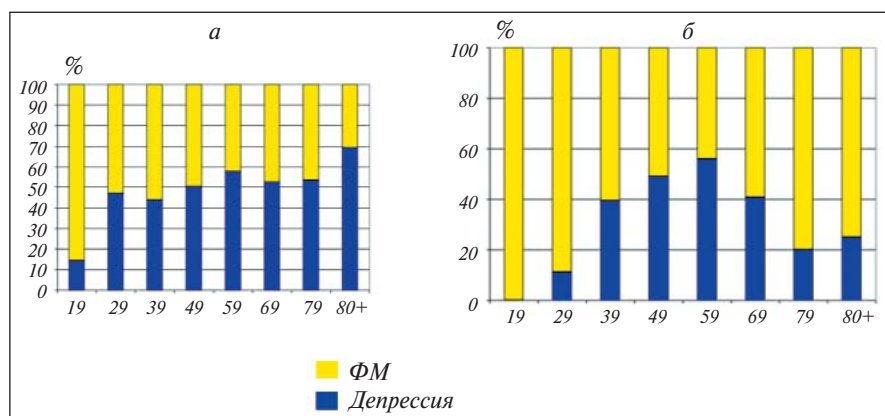


Рис. 5. Частота выявления коморбидной депрессии у женщин (а) и мужчин (б), стратифицированная по возрасту

* Цветная версия рисунка представлена на сайте журнала: mj.ima-press.net

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Механизмы развития хронической генерализованной боли при ФМ (Н.В. Чичасова, Е.В. Иголкина, 1999)

Механизм	Патологические проявления	Результат
Нарушения микроциркуляции	Увеличение толщины эндотелия и базальной мембраны, дезорганизация эндотелиальных клеток	Снижение уровня АТФ и фосфокреатина, что приводит к постоянной активности актин-миозинового аппарата и поддерживает состояние гипоксии мышечных волокон с освобождением периферических аллогенных субстанций и сенсибилизацией ноцицепторов
Реактивный механизм	Структурные и физиологические дефекты позвоночника (сколиоз, спондилез, spina bifida), синдром гипермобильности	Повышение мышечного тонуса и развитие болевого синдрома
Психосоматический механизм	Депрессия, тревога, социальный стресс	Изменение обмена серотонина и других нейромедиаторов боли, оценки боли, алгический синдром
Центральный механизм	Редукция опиатных μ -к-рецепторов. Снижение уровня серотонина в сыворотке. Повышение уровня субстанции Р	Снижение порога болевой чувствительности. Снижение ингибции активности ноцицепторов, нарушения сна, изменение настроения, депрессия. Усиление местной циркуляции, экстравазация плазмы — нейрогенное воспаление; стимуляция тучных клеток с освобождением алгических агентов активизирующих ноцицепторы

Таблица 2. Диагностические критерии ФМ 2010 г. и оценка выраженности симптомов

Критерии: пациент соответствует диагнозу ФМ при наличии 3 признаков:

1. ИГБ ≥ 7 и тяжесть симптомов по ШТС ≥ 5 баллов; или ИГБ 3–6 баллов и ШТС ≥ 9 баллов
2. Симптомы на этом уровне должны сохраняться не менее 3 мес
3. У пациента не должно быть состояний, которые могут объяснять боль

Разъяснения:

1. ИГБ: регистрация числа областей, в которых пациент испытывал боль > 1 нед. Счет колеблется от 0 до 19
Справа и слева: область плечевого пояса, область плеча, область предплечья, область ягодиц, трохантера, область бедра, область голени, область нижней челюсти; область груди, живота, верхней части спины, нижней части спины, шеи.

2. Счет по ШТС:

утомляемость
отсутствие бодрости при пробуждении
когнитивные симптомы

Для каждого из 3 симптомов уровень тяжести определяется по следующей шкале:

0 — нет симптомов

1 — легкие или умеренные симптомы, в большинстве случаев слабые или интермиттирующие

2 — умеренные, серьезные симптомы, возникающие часто и/или с умеренной частотой

3 — выраженные симптомы

Учет соматических симптомов определяется в целом:

0 — нет симптомов

1 — несколько симптомов

2 — умеренное число симптомов

3 — большое число симптомов

Счет ШТС представляет собой сумму тяжести 3 симптомов (утомляемость, отсутствие бодрости при пробуждении, когнитивные симптомы) + общая тяжесть соматических симптомов. Общий счет колеблется от 0 до 12

Примечание. Соматические симптомы включают: боль в мышцах, синдром раздраженной кишки, усталость/утомляемость, головную боль, боль/спазм в животе, онемение/дрожь, головокружение, бессоницу, депрессию, запор, тошноту, боль в верхней части живота, нервозность, боль в груди, туманное зрение, повышение температуры тела, диарею, сухость во рту, зуд, одышку, феномен Рейно, крапивницу, демографизм, круги в глазах, рвоту, изжогу, язвы во рту, уменьшение или изменение вкуса, сухие глаза, затрудненность вдоха, снижение аппетита, сыпь, светочувствительность, нарушения слуха, выпадение волос, учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, спазм мочевого пузыря.

мочеиспускания, вегетативные расстройства [29].

Успехи в изучении патогенеза ФМ за последнее время привели и к изменению фармакотерапии боли при этом заболевании. Переоценка значения отдельных симптомов способствовала преобразованию дизайна рандомизированных контролируемых исследований: первичными конечными точками стали считаться выраженность боли, (а не количество tender points) и выраженность ключевых симптомов ФМ.

Метаанализ исследований, проведенных до 1999 г. и посвященных оценке эффективности различных видов фармакотерапии, включал 16 плацебоконтролируемых исследований и 17 исследований эффективности: а) одного препарата, б) при перекрестном дизайне [35]. Было показано, что антидепрессанты достоверно уменьшают проявления ФМ (в том числе боль), а миорелаксанты — симптомы (в том числе количество tender points). Тем не менее достоверное улучшение по сравнению с плацебо было зарегистрировано только в 4 из 16 плацебоконтролируемых исследований.

За 2000–2010 гг. в лечении ФМ ведущее место заняли прегабалин и ин-

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Основные исследования прегабалина при ФМ

Исследование	L.J. Crofford и соавт. [38] (n=529)	L.M. Arnold и соавт. [40], LIFT (n=1056)	P.J. Mease и соавт. [39], RELIEF (n=1077)	L.J. Crofford и соавт. [41], FREEDOM (n=1059)
Длительность, нед	8	13	14	26
Кратность приема в сутки	3 раза	2 раза	2 раза	2 раза
Доза, мг/сут	150 300 450	300 450 600	300 450 600	Гибкая доза 300–600
Подбор дозы, нед	1	1	2	3 (открытая фаза)
Первичный критерий эффективности	Уменьшение интенсивности боли (ВАШ, дневник боли по 10-балльной шкале)	Уменьшение интенсивности боли, FIQ, PGIC	Уменьшение интенсивности боли, FIQ, PGIC	Потеря эффекта (<30% уменьшение боли) или ухудшение
Вторичные критерии эффективности	≥30 и ≥50% уменьшение боли, SF-MPQ, MOS, MAF, SF-36, HADS			Время до ухудшения, PGIC, FIQ, MOS, MAF, SF-36

Примечание. FIQ — опросник тяжести ФМ; PGIC — самооценка пациентом улучшения состояния; SF-MPQ — краткая форма опросника боли Мак-Гилла; MOS — шкала оценки качества сна; MAF — оценка утомляемости, SF-36 — опросник качества жизни, HADS — шкала оценки тревоги и депрессии.

гибиторы обратного захвата серотонина [36]. Уменьшилось использование периферических анальгетических средств (нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП — и парацетамола), которые неэффективны при ФМ [37], но традиционно назначаются врачами при боли любого генеза, а также сильных и слабых опиоидов (рис. 7). Ранее применявшиеся трициклические антидепрессанты уступили место ингибиторам обратного захвата серотонина (дулоксетин, милнаципран), эффективность и переносимость которых явно лучше. При превалировании когнитивных расстройств эти средства могут быть препаратами выбора.

Прегабалин, имея высокую аффинность к $\alpha\delta$ -протеину в ЦНС, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах, продемонстрировал хороший эффект, выразившийся в уменьшении основных проявлений ФМ, в первую очередь боли.

Основные исследования прегабалина представлены в табл. 3. Хотя в первом 8-недельном исследовании L.J. Crofford и соавт [38] прегабалин только в дозе 450 мг/сут (но не 150–300 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению интенсивности боли (по дневнику) через 1 нед, улучшению сна через 1 нед и общего состояния пациента и некоторых показателей качества жизни (SF-36) через 8 нед, в дальнейших, более длительных, исследованиях [39, 40] было показано: достоверное и быстрое уменьшение интенсивности боли при использовании прегабалина в дозе 300, 450 и 600 мг/сут (рис.8); достоверное и стабильное улучшение показателей самооценки состояния пациента при использовании всех доз препарата в обоих исследованиях (PGIC); достоверное уменьшение тяжести ФМ при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [40]; улучшение качественных и количественных характеристик сна; улучшение некоторых параметров опросника оценки общего состояния здоровья SF-36 при приеме 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [40]. Не получено достоверного уменьшения по сравнению с плацебо по

шкалам тревоги, депрессии, утомляемости, что можно объяснить относительно коротким периодом исследований. В продленном исследовании FREEDOM [41] продемонстрирована выживаемость эффекта прегабалина в течение не менее 6 мес после 24-недельного курса лечения и показано, что для влияния на утомляемость и качество сна необходим длительный прием препарата (>3 мес).

Переносимость препарата, как правило, хорошая. Основные побочные эффекты — головокружение, сонливость, сухость во рту, нечеткость зрения [42] — выражены слабо, отмечаются в начале терапии и проходят самостоятельно при ее продолжении. У некоторых пациентов наблюдается увеличение массы тела (дозозависимый эффект).

Кроме прегабалина, регуляторными органами США (FDA — Food and Drug Administration) для лечения ФМ одобрены и ингибиторы обратного захвата серотонина (дулоксетин и милнаципран). Прямых сравнительных исследований этих трех препаратов не проводилось, но, по данным 17 РКИ, законченным к 2009 г. и включивших 7739 больных

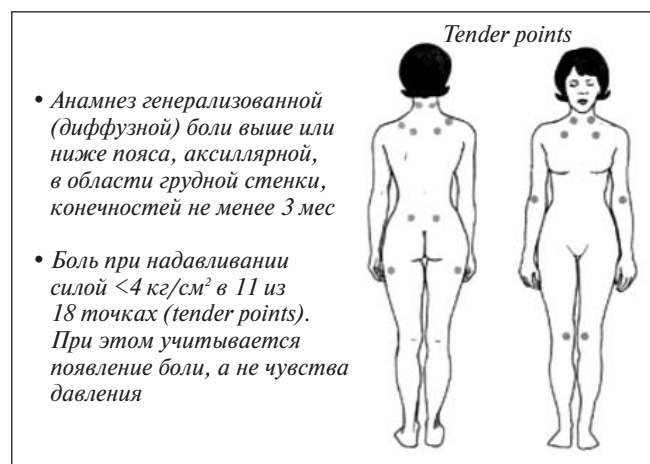


Рис. 6. Диагностические критерии ФМ (ACR, 1990)

ОБЗОРЫ

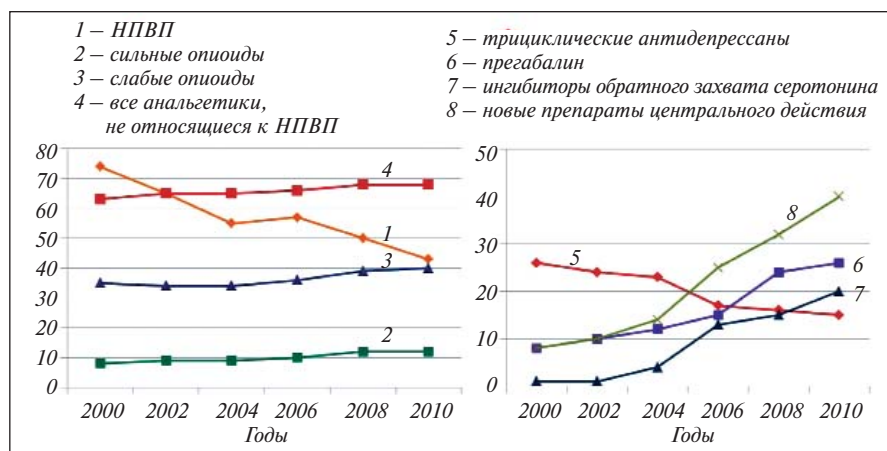


Рис. 7. Лечение ФМ: 2000–2010 гг.

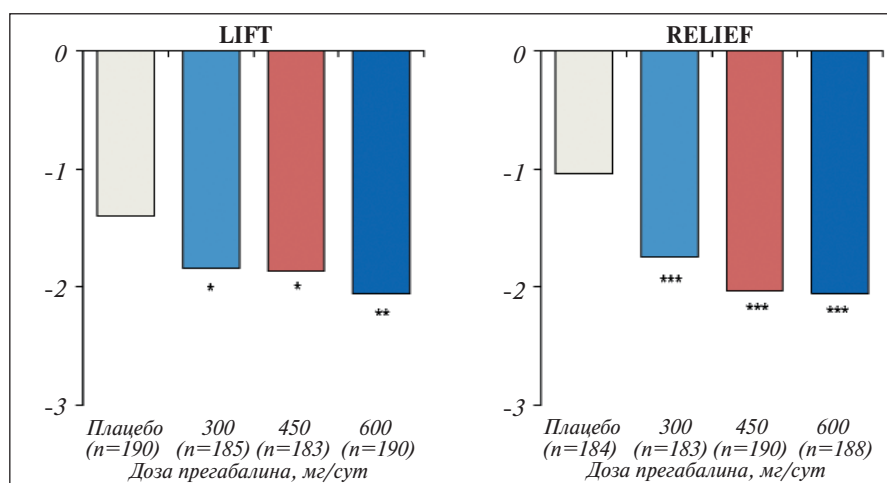


Рис. 8. Исследование прегабалина (LIFT и RELIEF): уменьшение интенсивности боли. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо. LIFT – 13-недельное исследование; RELIEF – 14-недельное исследование

ФМ [43], можно сделать следующие выводы: 1) все 3 препарата были эффективнее плацебо в отношении боли (нет отличий по 30% уменьшению боли); 2) не было достоверных отличий по сравнению с плацебо у дулоксетина в отношении утомляемости, у милнаципрана в отношении наруше-

ний сна и у прегабалина в отношении депрессии; 3) дулоксетин и прегабалин достоверно лучше, чем милнаципран, уменьшали боль и нарушения сна; дулоксетин достоверно лучше влиял на депрессивное настроение; милнаципран и прегабалин достоверно лучше, чем дулоксетин, уменьшали утомляемость; 4) частота отмены из-за нежелательных явлений была одинакова для всех трех препаратов, риск развития головной боли и тошноты был выше у ингибиторов обратного захвата серотонина, чем у прегабалина, а риск развития диареи был самым высоким у дулоксетина.

Таким образом, при лечении больных ФМ следует учитывать все клинические проявления этого синдрома. Желательно консультировать больных у психолога и/или психиатра. Назначение психотропных препаратов оправдано при преобладании когнитивных расстройств и должно проводиться психиатром, длительность такого лечения варьирует, но, как правило, не превышает 2–3 мес. Большинство больных нуждаются в надежном обезболивании, улучшении качества и продолжительности сна, уменьшении утомляемости, которая при ФМ нередко приводит к снижению (или утрате) трудоспособности [44]. Ухудшение качества жизни больных ФМ сопоставимо с таковым при других заболеваниях, сопровождающихся хронической болью [45]. Применение прегабалина (лирика) позволяет добиваться подавления всех основных проявлений ФМ, в первую очередь боли, в короткие сроки (уменьшение симптомов уже через 1 нед лечения) и продолжать эффективную и безопасную терапию длительное время.

ЛИТЕРАТУРА

- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380104>.
- Moork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):281–4. DOI: [10.1002/art.33346](http://dx.doi.org/10.1002/art.33346).
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19–28. DOI: [10.1002/art.1780380104](http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380104).
- Чичасова НВ. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал. 1999;6(18):1190–4.
- [Chichasova NV. Fibromyalgia syndrome: clinic, diagnostics, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 1999;6(18):1190–4. (In Russ.)]
- Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):547–61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00042-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00042-1).
- Sauer K, Kemper C, Glaeske G, et al. Fibromyalgia syndrome: Prevalence pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data. *Joint Bone Spine.* 2011;78(1):80–4. DOI: [10.1016/j.jbspin.2010.05.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.003). Epub 2010 Jul 31.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):76–83. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1%3C76::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1%3C76::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-G).
- Reyero F, Ponte G, Rodriguez-Jimenez R, et al. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *Eur Psychiatry.* 2011;26(8):483–4. DOI: [10.1016/j.eurpsy.2010.03.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.012). Epub 2010 Jul 10.
- Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1986;4(4):355–8.

10. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26(2):409–12.
11. Biasi G, Fioravanti A, Galeazzi M, et al. Absence of correlation between HLA antigens and fibromyalgia syndrome in Italian patients. *Ann Ital Med Int*. 1994;9(4):228–30.
12. Russell IJ, Vaeroy H, Javos M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(5):550–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350509>.
13. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S, et al. Possible association of a fibromyalgia with a polymorphism in the transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2482–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11%3C2482::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-B](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11%3C2482::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-B).
14. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Epstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLRP) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):845–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10103>.
15. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*. 1999;6(5):433–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.1999.0262>.
16. Frank B, Niesler B, Bondy B, et al. Mutational analysis of serotonin receptor genes HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*. 2004;23(4):338–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-0927-2>. Epub 2004 May 7.
17. Wood PB, Patterson 2nd JC, Sunderland JJ, et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 2007;8(1):51–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2006.05.014>. Epub 2006 Oct 4.
18. Malt EA, Olafsson S, Aakvag A, et al. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with budipirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord*. 2003;75(1):77–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00025-3).
19. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Epstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry*. 2004;9(8):730–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001506>.
20. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1593–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780371106>.
21. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Bonica's management of pain. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, editors. Philadelphia. PA: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. P. 73–152.
22. Ablin JN, Bar-Shira A, Yaron M, et al. Possible association between fibromyalgia and a novel 1354 G>C polymorphism in the TACRI (substance P receptor) gene in Ashkenazi patients. *Arthritis Rheum*. 2005;(Suppl):S269.
23. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain VRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Jan 8. pii: S0049-0172(14)00002-X. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>.
24. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia – a review. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):273–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.09.010>. Epub 2008 Mar 28.
25. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1333–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10225>.
26. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. In: The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment. Pillemer SR, editor. New York: Haworth Medical; 1994. P. 5–21.
27. Чичасова НВ, Насонов ЕЛ, Иголкина ЕВ, Фоломеев МЮ. Применение трамладол гидрохлорид (Трамала) в ревматологической практике. Клиническая фармакология и терапия. 1999;8(1):69–72. [Chichasova NV, Nasonov EL, Igolkin EV, Folomeev MYu. Application of tramadol a hydrochloride (Tramala) in rheumatologic practice. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1999;8(1):69–72. (In Russ.)]
28. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330203>.
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20140>.
30. Mease P, Arnold LM, Choy EH, et al.; OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2318–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090367>.
31. Choy EH, Arnold LM, Clauw DJ, et al. Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2330–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090368>.
32. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* Suppl. 2005;75:6–21.
33. Mease P, Arnold LM, Bennett R, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1415–25.
34. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbance in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 2008;59(7):961–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23828>.
35. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*. 1999;21(2):180–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02908299>.
36. Wolfe F, Wallit BT, Katz RS, et al. Longitudinal patterns of analgesic and central acting drug use and associated effectiveness in fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2013;17(4):585–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00234.x>. Epub 2012 Nov 21.
37. Affaitati G, Constantini R, Fabrizio A, et al. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain*. 2011;15(1):61–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.09.002>.
38. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1264–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20983>.
39. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheum*. 2008;35(3):502–14. Epub 2008 Feb 15.
40. Arnold LM, Russell IJ, Dirl EW, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792–805. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.013>. Epub 2008 Jun 3.
41. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *J Pain*. 2008;13(3):419–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.027>. Epub 2008 Apr 8.
42. Arnold LM, Clauw DJ, Dunegan J, et al. A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(5):488–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.010>.
43. Hansot W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(6):505–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2010.01.002>. Epub 2010 Apr 24.
44. Cathey MA, Wolfe F, Kleimheksel SM, et al. Functional ability and work status in patient with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1998;41:85–98.
45. Cormsen L, Rosenberg R, Bach F, et al. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(2):127.e1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.010>. Epub 2009 May 26.

На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил

Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основное средство симптоматической терапии при ревматических заболеваниях, их использование позволяет уменьшить выраженность наиболее неприятных проявлений болезни и улучшить качество жизни пациентов. К сожалению, возможности терапии НПВП ограничивает риск развития опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. До настоящего времени во всем мире продолжается работа по созданию новых, более безопасных представителей этой лекарственной группы. К таким препаратам можно отнести коксибы (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы — ЦОГ — 2), комбинированные препараты, содержащие НПВП и гастропротекторы (мизопростол, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), ингибиторы ЦОГ2/ЛОГ2 (липооксигеназы 2), а также донаторы оксида азота — NO (CINOD). Однако все эти препараты, как оказалось, имеют серьезные недостатки. Часть из них активно применяются, продвижение некоторых остановлено на уровне клинических испытаний, другие перестали использоваться из-за неудачного соотношения эффективности и переносимости.

Новый представитель «улучшенных» НПВП амтолметин гуацил (АМГ) синтезирован на основе неселективного НПВП толметина; от своего предшественника он отличается комплексом гастропротективных свойств, главным из которых является повышение концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Рассматриваются фармакологические особенности АМГ, представлены данные его лабораторных и клинических испытаний.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые осложнения; амтолметин гуацил.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–89.

On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil

Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main component of symptomatic treatment of patients with rheumatic disorders. The use of these drugs reduces the intensity of the most unpleasant symptoms and improves patients' quality of life. Unfortunately, NSAID therapy is limited by the risk of dangerous gastric and cardiovascular complications. Researchers all over the world are involved in designing new drugs belonging to this family that would be characterized by increased safety. These drugs include coxibs (selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors), combination drugs containing NSAIDs and gastroprotector agents (misoprostol, H₂ blockers, proton pump inhibitors), COX2/LOG2 (lipoxygenase 2) inhibitors, and COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs). However, all these drugs proved to have serious drawbacks. Some of them are being actively used; launching of other drugs has been stopped at the stage of clinical trials; while the others were abandoned because of inadequate efficacy/tolerability ratio.

A new representative of improved NSAIDs, amtolmetin guacil (AMG), was synthesized from tolmetin, a nonselective NSAID. As opposed to tolmetin, AMG has a number of gastroprotective properties. The most important one is that it increases NO concentration in the mucous membrane of the gastrointestinal tract. The pharmacological features of AMG are discussed; the data obtained during pre-clinical and clinical trials are reported.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastric and cardiovascular complications; amtolmetin guacil.

Contacts: Andrey E. Karateev; aekarateev@rambler.ru

Reference: Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):83–89. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются надежным помощником ревматолога. Несмотря на революционные достижения медицинской науки, в частности разработку целенаправленной патогенетической терапии наиболее тяжелых ревматических заболеваний, «старые добрые» НПВП вовсе не утратили своего значения. Они прочно сохраняют позиции важнейшего средства, позволяющего успешно контролировать основные симптомы ревматической патологии, прежде всего хроническую боль.

Уникальное сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия выделяют НПВП среди других анальгетиков (парацетамола и опиоидов), делая их средством «первой линии» для купирования боли, связанной с острыми и хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Однако применение НПВП ассоциируется с риском развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС), что существенно ограничивает их терапевтический потенциал [1, 2]. Такие осложнения считаются «класс-специфическими», характерными для всех представителей данной лекарственной группы, и определяются основным фармакологическим действием НПВП — блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП связано с подавлением функции ЦОГ2 — «индуцируемой» формы данного фермента, отвечающей за гиперпродукцию простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли и воспаления в области патологического процесса. Но при этом НПВП могут блокировать и ЦОГ1 — «физиологическую» разновидность ЦОГ. Образующиеся при помощи этого фермента ПГ играют важную роль естественного регулятора функции многих метаболических процессов. В частности, ПГ поддерживают высокий репаративный потенциал и устойчивость слизистой оболочки (СО) ЖКТ к повреждающему действию соляной кислоты и пепсина. НПВП существенно снижают естественную защиту СО ЖКТ, провоцируя ее повреждение под влиянием агрессивного желудочного сока в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) [1, 2].

Другой проблемой, связанной с приемом НПВП, является нарушение баланса между ЦОГ1-зависимым синтезом тромбоскана А₂ и образованием простагличина (синтез которого при наличии атеросклероза сосудов определяется активностью ЦОГ2); это может приводить к прокоагулянтным сдвигам в свертывающей системе крови и повышению риска угрожающих жизни кардиоваскулярных осложнений [1–4].

Длительное время предпринимаются попытки создать «улучшенный» НПВП, обладающий анальгетическим потенциалом традиционных представителей этой лекарственной группы, но при этом лишенный их специфических недостатков (см. таблицу). К сожалению, пока не удалось в полной мере решить проблему НПВП-ассоциированных осложнений [5].

Серьезные надежды возлагались на создание высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов, так называемых коксидов. Предполагалось, что эти препараты, оказывающие минимальное действие на физиологический фермент ЦОГ1, не должны вызывать повреждения СО ЖКТ. Хотя в целом эта гипотеза получила подтверждение, результаты ряда клинических исследований и опыт реальной работы показали, что коксиды все же не стали решением проблемы ЖКТ-осложнений НПВП.

В этом плане весьма показательна история продвижения эторикоксида — самого селективного на сегодняшний день НПВП: соотношение ингибирующих концентраций для ЦОГ1 и ЦОГ2 приближается у этого препарата к 100. Подтверждением его преимуществ стали два масштабных 12-недельных исследования, в которых безопасность эторикоксида в дозе 120 мг сравнивали с таковой напроксена, ибупрофена и плацебо (суммарно 1422 больных) на основании результатов динамического эндоскопического контроля ЖКТ. Число язв желудка и ДПК, возникших на фоне приема лекарств, составило 7,4% против 25,3% и 8,1% против 17,0% соответственно, т. е. коксид вызывал серьезные осложнения в 3 и 2 раза реже, чем традиционные НПВП. Такой результат мог бы считаться идеальным, но в группах плацебо язвы возникли лишь у 1,9 и 1,4% больных, что явно меньше, чем у пациентов, получавших эторикоксид [6].

Хорошо известно, что активность ЦОГ2 не всегда связана с развитием патологии и в ряде случаев необходима как раз для восстановления поврежденной ткани. Поэтому высокая концентрация этого фермента определяется в СО, окружающей эрозии и язвы желудка, ведь синтезируемые благодаря ЦОГ2 ПГ и простагличин необходимы для их нормального заживления. Как это ни парадоксально, но коксиды, подавляя ЦОГ2, способны замедлять процессы репарации и способствовать развитию серьезных ЖКТ-осложнений. Возможно, именно с этим патогенетическим механизмом связано выявление язв ЖКТ у большего числа больных, получавших эторикоксид, по сравнению с плацебо.

Самым неприятным событием для репутации коксидов оказались результаты программы MEDAL — крупнейшего на сегодняшний день исследования безопасности НПВП. В ходе этой работы 34 700 больных РА и остеоартрозом (ОА) не менее 1,5 лет получали эторикоксид в дозе 60 или 90 мг, а в качестве контроля — диклофенак в дозе 150 мг/сут. Конечно, общее число побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных, леченных эторикоксибом, оказалось значительно меньшим. В то же время такие угрожающие жизни ЖКТ-осложнения, как кровотечения, зафиксированы практически у равного числа пациентов, получавших «безопасный» ЦОГ2-ингибитор и неселективный препарат: 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет [7].

Другой минус высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов — негативное влияние на ССС. Хочется напомнить, что именно «благодаря» рофекоксиду, печально известному представителю коксидов, использование которого было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда, мировое сообщество рассматривает кардиоваскулярные осложнения, связанные с НПВП, как глобальную проблему здравоохранения. И хотя сегодня доказано, что риск кардиоваскулярных катастроф способны повышать все НПВП, причем некоторые неселективные НПВП (н-НПВП), например диклофенак, даже в большей степени, чем коксиды, последние традиционно воспринимались многими врачами как лекарства, небезопасные для ССС [1–4].

Иной подход к повышению безопасности НПВП был реализован при создании фиксированных комбинаций традиционных НПВП и гастропротекторов. В конце прошлого века широкое распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог ПГ мизопропрост (Артротек®). Как известно, мизопропрост высокоэффективен в качестве средства для профилактики

Новая генерация НПВП: фокус на снижение негативного действия на ЖКТ

Группа НПВП	Что определяет снижение риска ЖКТ-осложнений	Препарат	Достоинства	Недостатки	Использование в практике
Селективные ЦОГ2-ингибиторы	Ограниченное влияние на «физиологическую» ЦОГ1, не снижают синтез ПГ в СО желудка	Целекоксиб Эторикоксиб	Достоверное уменьшение частоты ЖКТ-осложнений	Риск развития ЖКТ-осложнений все же остается; имеется опасность кардио-васкулярных осложнений (больше для эторикоксиба)	Да
НПВП + мизопростол	Мизопростол – гастропротектор, аналог ПГ	Артротек**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Плохая переносимость: гастралгии, диарея	Ограниченное
Комбинация НПВП с ИПП	ИПП – эффективное противоязвенное средство	Аксорид®, Вимово™	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Остается риск развития НПВП-энтеропатии; могут быть побочные эффекты, связанные с ИПП	Да
Комбинация НПВП с фамотидином	Фамотидин в высокой дозе – гастропротектор, антисекреторное средство	Дуэксис**	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Остается риск развития НПВП-энтеропатии; вероятно, уступает по безопасности комбинации НПВП с ИПП	Да
ЦОГ2-/ЛОГ2-ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в СО ЖКТ	Ликофелон	Снижение частоты ЖКТ-осложнений; «базисное» действие при ОА	Недостаточно изучен	Нет
CINOD	Содержат NO-группу, обладают гастропротективными свойствами	Напроксинод	Снижение частоты ЖКТ-и кардиоваскулярных осложнений	Гастропротективный эффект не доказан	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективного влияния, в том числе повышение концентрации NO в СО	Найзилат®	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Относительно немного крупных РКИ, подтверждающих безопасность	Да

Примечание. * – не зарегистрированы в России.

развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ [8, 9]. Но его использование нередко сопровождается неприятными побочными эффектами, прежде всего гастралгиями и диареей, что существенно снижает терапевтическую ценность препарата. После появления селективных НПВП и широкого внедрения в практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) мизопростол утратил свое значение и практически не используется.

Существенно больший интерес в качестве гастропротективного компонента комбинированных лекарств могут представлять антисекреторные противоязвенные средства, прежде всего ИПП: они весьма эффективны для защиты верхних отделов ЖКТ и в целом хорошо переносятся. Так, в настоящее время появились препараты, содержащие напроксен и эзомепразол*, а также кетопрофен и омепразол**. Кроме того, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен и H₂-блокатор фамотидин***; при условии 3-кратного приема, доза последнего составляет 80 мг/сут, что позволяет добиться удовлетворительного гастропротективного эффекта [10–12].

В целом клинические испытания показали высокий уровень безопасности и хорошую переносимость комбинации НПВП и антисекреторных средств. Тем не менее комбинированные препараты не лишены недостатков. Например, ИПП и H₂-блокаторы защищают только верхние отделы ЖКТ и не предохраняют от повреждения нижележащие. Однако хорошо известно, что НПВП могут вызывать осложнения со стороны тонкой кишки, так называемую НПВП-энтеропатию, клиническое значение которой очень существенно. Нужно помнить и о том, что антисекреторные средства сами могут вызывать серьезные побочные эффекты. Так, длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций (включая псевдомембранозный колит), прогрес-

* – Вимово™.

** – Аксорид®.

*** – Дуэксис®.

сированием остеопороза, негативным взаимодействием с рядом лекарств и др.

Другой путь повышения безопасности НПВП был реализован при создании еще одного «улучшенного» препарата — ликофелона. Это интересное лекарство обладает способностью блокировать не только ЦОГ2, но и 5-липоксигеназу (ЛОГ) — фермент, отвечающий за синтез лейкотриенов. Последние являются важной биологически активной субстанцией, участвующей в развитии воспаления и повреждения СО ЖКТ. Некоторые эксперты считают, что ликофелон обладает заметно лучшей переносимостью, чем традиционные НПВП, прежде всего в отношении ЖКТ [13]. Однако ограниченный опыт применения и отсутствие крупных клинических исследований безопасности определяют необходимость дальнейшей оценки реальных достоинств этого препарата.

Отдельным направлением улучшения НПВП стало создание молекул действующих веществ, содержащих NO-группу (CINOD) [14, 15]. NO (окись азота) является одним из важнейших «передатчиков» биологических сигналов, который участвует в регуляции разнообразных физиологических функций. С действием NO связывают такие процессы, как замедление агрегации тромбоцитов и миграции нейтрофилов через сосудистую стенку, расслабление гладкомышечных клеток интимы сосудов, неоангиогенез, неонейрогенез и др. Подобно ПГ, в области воспаления и повреждения ткани NO способен выступать в «негативной» роли медиатора боли, вызывающего сенсибилизацию и прямую стимуляцию ноцицепторов. Синтез этой маленькой молекулы происходит при помощи фермента NO-синтазы (NOS), которая отщепляет NO от аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина. Известны несколько NOS: одни из них являются конституциональными (эндотелиальная — e-NOS и нейрональная — n-NOS); синтез же NO в области патологического процесса определяется индуцируемой формой данного фермента — i-NOS [14, 15].

В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления (во многом благодаря подавлению хемотаксиса нейтрофилов) и блокируя свободнорадикальные процессы. Основное количество этой субстанции образуется при участии i-NOS, экспрессируемой в ответ на повреждение эпителиальных клеток, вызванное различными факторами агрессии, такими как *H. pylori*, НПВП и соляная кислота [14, 15].

Экзогенное введение NO в СО ЖКТ, таким образом, может повысить ее устойчивость к повреждению. Имеются весьма любопытные популяционные данные, подтверждающие это предположение. Так, испанские исследователи A. Lanas и соавт. [16] проанализировали влияние НПВП и различных гастропротекторов на риск развития ЖКТ-кровотечений; исследуемую группу составили 2777 больных с данным осложнением, а контрольную группу — 5532 пациента, не имевших ЖКТ-кровотечения. Прием НПВП сам по себе резко повышал опасность ЖКТ-кровотечения — отношение шансов (ОШ) составило 5,6. В то же время сопутствующий прием ИПП и H₂-блокаторов снижал риск данного осложнения: ОШ 0,33 и 0,65 соответственно. Такое же уменьшение риска осложнений со стороны ЖКТ отмеча-

лось, если больные регулярно использовали нитраты для лечения заболеваний CCC (ОШ 0,48).

Гипотеза о гастропротективной роли NO стала основой для создания напроксина — комбинации напроксена с донатором NO-группы. Его разработчики надеялись на существенное повышение как ЖКТ-, так и кардиоваскулярной безопасности препарата. К сожалению, эти надежды в полной мере не оправдались. В 2005 г. были опубликованы результаты 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором сравнивали напроксин 1500 мг/сут и обычный напроксен 1000 мг/сут у 970 больных ОА. Число язв верхних отделов ЖКТ, возникших на фоне приема напроксина, было несколько меньше, чем в контрольной группе: 9,7 и 13,7%, однако различие это оказалось статистически незначимым [17]. Поскольку результаты клинических испытаний не продемонстрировали явного преимущества напроксина, он так и не вошел в реальную клиническую практику.

Однако CINOD (самым известным представителем которых был напроксин) — не единственный подход к использованию защитных свойств NO с целью повышения безопасности НПВП. В настоящее время в России появился новый «защищенный» НПВП — амтолметин гуацил (АМГ)*, преимущества которого определяются повышением активности NO в слизистой ЖКТ.

Препарат разработан на основе хорошо известного на Западе традиционного НПВП толметина. Толметин используется в клинической практике более 40 лет; это эффективный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами и хорошим терапевтическим потенциалом как для купирования острой боли, так и для лечения хронических ревматических заболеваний. Интересно, что в США толметин разрешен для использования у детей с 2 лет [18, 19].

АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. В отличие от своего «прародителя» он приобрел отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов i-NOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО ЖКТ [20, 21]. G. Coruzzi и соавт. [20] показано многократное нарастание активности i-NOS в СО у лабораторных животных, получавших АМГ; ни плацебо, ни толметин такого действия не проявляли.

Имеются данные о том, что новый препарат стимулирует рецепторы капсаицина, усиливает синтез кальцитонин-ген-связанного пептида, подавляет перикисное окисление липидов, что приводит к снижению секреции соляной кислоты и ускорению репарации эпителиоцитов [20, 21].

Лабораторные исследования отчетливо подтвердили гастропротективный потенциал АМГ. Так, E. Tubaro и соавт. [21] при использовании препарата наблюдали дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. по сути АМГ оказался эффективным антисекреторным средством (рис. 1). Кроме того, препарат отчетливо усиливал секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного «буфера» СО желудка. Самое интересное, что АМГ, будучи НПВП, уменьшал повреждающее действие других НПВП. Так, в сравнении с плацебо или толметином на фоне введения АМГ у лабораторных животных выявлено достоверное

* — Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

ОБЗОРЫ

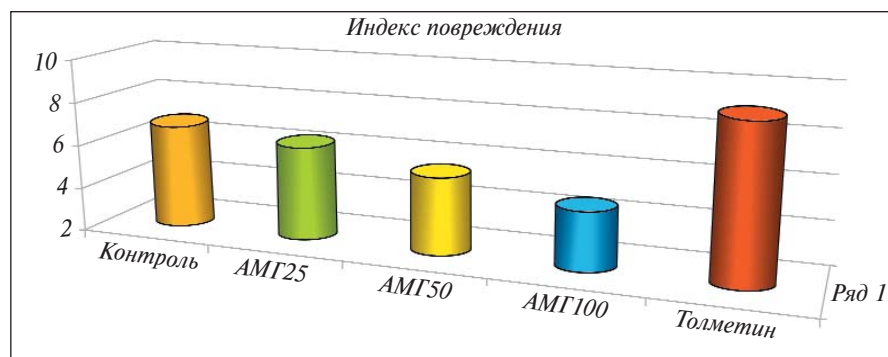


Рис. 1. АМГ снижает индекс повреждения СО желудка, вызванного индометацином: дозозависимый гастропротективный эффект (экспериментальные данные)

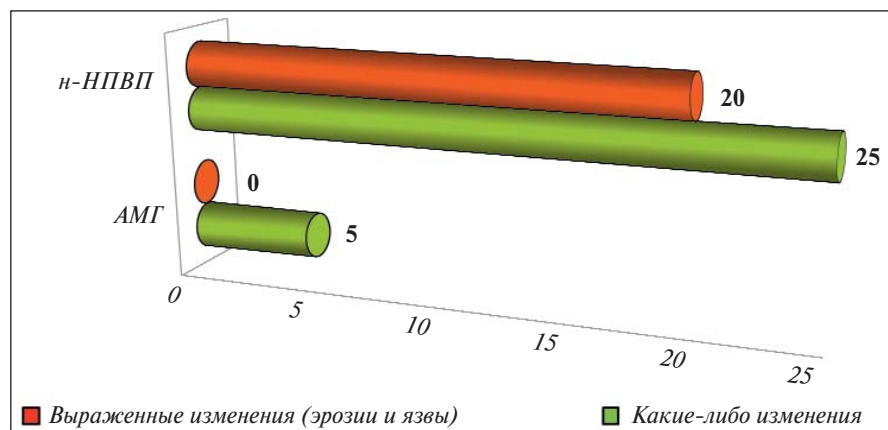


Рис. 2. Число больных с эрозивно-язвенными изменениями верхних отделов ЖКТ после приема АМГ и n-НПВП (результаты 3 РКИ)

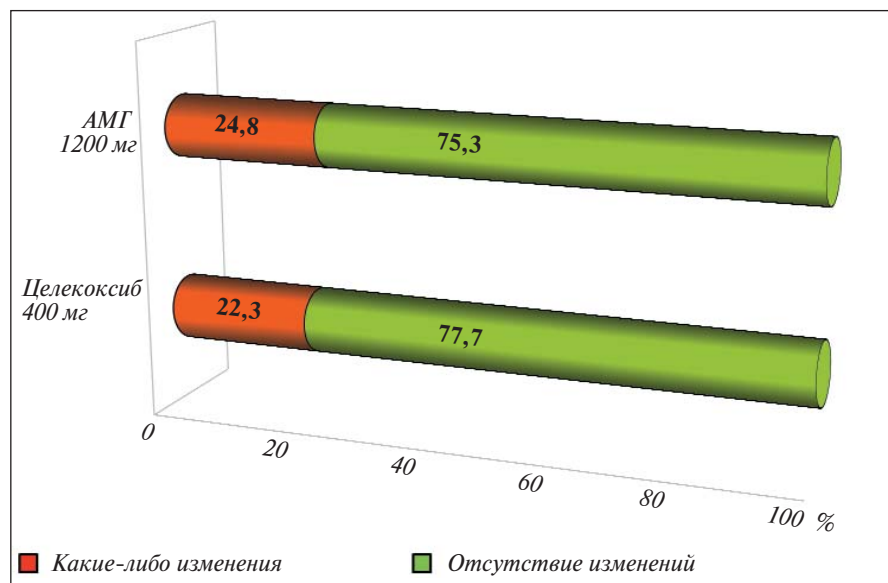


Рис. 3. Сравнение безопасности АМГ и целекоксиба (180 больных, 6 мес.): эндоскопическая картина

лось, что в группе животных, получавших АМГ, не наблюдалось повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка в отличие от крыс, у которых использовали препараты сравнения. Особенно интересно, что элементы воспаления возникали даже при применении целекоксиба, считающегося сегодня одним из наиболее безопасных НПВП.

У здоровых добровольцев, получавших в качестве «провокатора» ЖКТ-осложнений 40–80 мг чистого этилового спирта, прием АМГ устранял функциональные расстройства пищеварения. В этом плане он оказался столь же эффективен, как и известный гастропротектор мизопростол. В то же время прием диклофенака и плацебо однозначно усиливал расстройства ЖКТ, связанные с приемом алкоголя [23].

Было проведено несколько хорошо организованных РКИ, в которых сравнивали эффективность и безопасность АМГ и ряда других НПВП, включая целекоксиб. Так, A. Tavella и G. Ursini [24] сопоставляли эффективность нового препарата и диклофенака у 50 больных с выраженной мышечно-скелетной болью. Выраженность боли оценивали по 5-балльной шкале (от 0 до 4). Оказалось, что АМГ не уступал, а по ряду параметров даже превосходил препарат контроля. Так, боль в покое, при движении и выраженность нарушения функции через 4 нед терапии составили в исследуемых группах 0,5 и 1,2; 0,7 и 0,8; 0,4 и 1,1 балла соответственно.

Метаанализ 18 РКИ (n=780), продолжительностью от 4 нед до 6 мес, в которых изучали частоту развития побочных эффектов при использовании АМГ и традиционных НПВП (диклофенак, толметин, пироксикам, индометацин), показал, что какие-либо осложнения на фоне приема нового препарата возникали гораздо реже, чем в контрольных группах (ОШ 0,2, ДИ 0,1–0,3); риск ЖКТ-осложнений был меньше более чем в 3 раза (ОШ 0,3, ДИ 0,1–0,7). В 3 РКИ (суммарно 92 больных) безопасность АМГ оценивали по данным эн-

дозозависимое уменьшение выраженности ulcerации, вызванной приемом индометацина.

Любопытные данные представили G. Morini и соавт. [22], изучавшие морфологическую картину СО желудка у крыс, получавших АМГ, толметин и целекоксиб. Оказа-

лось, что в группе животных, получавших АМГ, не наблюдалось повреждения эндотелиальных клеток и провоспалительных изменений в стенке желудка в отличие от крыс, у которых использовали препараты сравнения. Особенно интересно, что элементы воспаления возникали даже при применении целекоксиба, считающегося сегодня одним из наиболее безопасных НПВП.

НПВП вызвал появление эрозий и язв почти у половины обследованных [25].

Важным этапом изучения АМГ стало его сравнение с целекоксибом, который, как было отмечено выше, по праву считается наиболее безопасным для ЖКТ. Сравнительное исследование АМГ и целекоксиба проведено группой хорватских ученых: 180 больных РА в течение 6 мес получали АМГ в дозе 1200 мг или целекоксиб в дозе 400 мг, причем всем пациентам до и после курса лечения проводили эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (рис. 3). У подавляющего большинства пациентов не отмечено изменений СО, причем АМГ по уровню ЖКТ-переносимости не уступал целекоксибу [26].

Еще одним свидетельством в пользу АМГ стало исследование А. Belisari и L. Mantovani [27], сравнивавших затраты на лечение этим препаратом и популярными традиционными НПВП. Как известно, стоимость терапии определяется не только номинальной ценой препарата, она включает оплату диагностических и лечебных мероприятий, связанных с предупреждением и лечением возможных побочных эффектов. Поэтому суммарные экономические потери при применении НПВП могут в десятки раз превышать затраты на покупку препарата. Как показали расчеты, лечение АМГ обходилось значительно дешевле, чем традиционными НПВП, которые гораздо чаще вызывали те или иные осложнения. Так, лечение пироксика-

мом (на 100 пациентов/лет) оказалось дороже на 150–1077 евро, диклофенаком — на 380–1705 евро, толметином — на 410–2190 евро, а индометацином — на 1046–3132 евро.

В заключение можно отметить, что появление АМГ расширяет возможности симптоматической терапии. Новый препарат создан на основе хорошо известного толметина, действенного анальгетика с высоким противовоспалительным потенциалом. АМГ не уступает своему предшественнику по эффективности, что подтверждено рядом клинических исследований. Он обладает собственным гастропротективным эффектом, о чем свидетельствует прежде всего повышение концентрации NO в СО ЖКТ. Для АМГ подтверждена меньшая частота осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с другими н-НПВП, в частности диклофенаком. По данным клинических испытаний, АМГ по переносимости и низкой ulcerогенности не уступал селективному ЦОГ2-ингибитору целекоксибу. Однако исследования, подтверждающие преимущества АМГ, не были крупными, не все параметры его безопасности (в частности, влияние на ССС) изучены достаточно полно. Необходимы дальнейшие исследования достоинств этого интересного препарата. В то же время имеющаяся на сегодня информация позволяет рассматривать АМГ как альтернативу традиционным НПВП для лечения острой и контроля хронической боли у пациентов с ревматическим заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сицилией и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgetic therapy in rheumatology: travel between Sicily and Haribda. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64–9. (In Russ.)]
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bo' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
- Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):300. DOI: 10.1007/s11926-012-0300-4.
- Van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *Open Rheumatology J*. 2012;6:320–30. DOI: 10.2174/1874312901206010320. Epub 2012 Dec 13.
- Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H²S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3494–505. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986711796642508>.
- Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1725–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x>.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60234-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60234-7).
- Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial. New stand. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 1996;(5):2–6.
- Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(1):19–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097401750065274>.
- Roberts D, Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:1–8. DOI: 10.2147/DHPS.S7329. Epub 2011 Mar 3.
- Gigante A, Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig*. 2012;32(4):221–33. DOI: 10.2165/11596670-000000000-00000.
- Bello A. DUEXIS® (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(5):327–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X12444710>.
- Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jan;10(1):43–8.
- Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 Suppl 2:S4. DOI: 10.1186/ar2465.
- Keeble J, Moore P. Pharmacology and potential therapeutic applications of nitric oxide-releasing non-steroidal anti-inflammatory and related nitric oxide-donating drugs. *Br J Pharmacol*. 2002;137(7):295–310.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):507–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x>.
- Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):449–56. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023572>. Epub 2004 Sep 2.

18. Cordrey LJ. Tolmetin sodium, a new anti-arthritis drug: double-blind and long-term studies. *J Am Geriatr Soc*. 1976;24(10):440–6.

19. McEvoy GK, editor. AHFS Drug Information 2007. Tolmetin. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2007. P. 2118–22.

20. Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis*. 2002;34(6):403–10. DOI:

[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80037-8).

21. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol*.

2000;387(2):233–44. DOI:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00791-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00791-8).

22. Morini G, Guaita E, Lazzaretti M, et al. Morphological features of rat gastric mucosa after acute and chronic treatment with amtolmetin guacyl: comparison with non-selective and COX-2-selective NSAIDs. *Digestion*.

2003;68(2–3):124–32. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1159/000074726>.

23. Riezzo G, Chiloiro M, Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage. *Dig Dis Sci*. 2001;46(8):1797–804. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1023/A:1010686411837>.

24. Tavella A, Ursini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of amtolmetin guacyl, a new NSAID, compared with diclofenac in

aged patients with osteoarticular diseases. *Clin Ter*. 1997 Nov;148(11):543–8.

25. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G, et al. A meta-analysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents. *Clin Drug Invest*. 1999;17(2):89–96. DOI:

<http://dx.doi.org/10.2165/00044011-199917020-00002>.

26. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):809–18.

27. Belisari A, Mantovani L. Cost-Benefit Analysis of Amtolmetin-Guacyl. *Clin Drug Invest*. 2001;21(1):47–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200121010-00007>.

Рентгенологическая диагностика мутилирующего артрита при псориатическом артрите

Смирнов А.В.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Описаны характерные рентгенологические симптомы псориатического артрита (ПсА) в суставах кистей и дистальных отделах стоп, такие как асимметричность поражения; изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов (ДМФ) кистей при отсутствии изменений в других мелких суставах кистей; осевое поражение трех суставов одного пальца; поперечное поражение суставов кистей одного уровня; деструкции концевых фаланг; концевое сужение дистальных эпифизов фаланг пальцев рук и пястных костей; чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов; костные анкилозы; множественный остеолит и деструкции эпифизов костей с деформациями суставов; воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах; типичные изменения в позвоночнике.

Знание рентгенологических проявлений ПсА приобретает особое значение, когда заболевание протекает без типичных проявлений кожного псориаза.

Ключевые слова: псориатический артрит; рентгенологические проявления; диагностика.

Контакты: Александр Викторович Смирнов; smirale@mail.ru

Для ссылки: Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика мутилирующего артрита при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2014;(2):90–94.

X-ray diagnosis of mutilating arthritis in patients with psoriatic arthritis

Smirnov A.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

The typical X-ray symptoms of psoriatic arthritis (PsA) in joints of hands and distal sections of feet (asymmetric lesions; isolated lesion of distal interphalangeal joints (DIJ) of hands with no changes in other small joints of hands; axial lesion of three joints in a single finger; transverse lesion of joints of the hand at the same level; destruction of distal phalanges; narrowing of the distal epiphysis of hand finger phalanges and metacarpal bones; cup-shaped deformity of the proximal portion of hand finger phalanges and narrowing of distal epiphysis; osseous ankyloses; multiple osteolytic lesions and destruction of bone epiphysis and joint deformities; inflammatory changes in the sacroiliac joints; and typical degenerative changes in the spine) are described. It is especially important to know X-ray manifestations of PsA when there are no typical cutaneous manifestations of psoriasis.

Keywords: psoriatic arthritis; X-ray manifestations; diagnosis.

Contacts: Aleksandr V. Smirnov; smirale@mail.ru

Reference: Smirnov AV. X-ray diagnosis of mutilating arthritis in patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):90–94. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-90-94>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом [1].

Для ПсА характерно асимметричное дву- или одностороннее поражение суставов верхних и нижних конечностей, осевого скелета, крестцово-подвздошных суставов, а также мест прикрепления связок к костям. Наиболее часто патологические изменения выявляются в проксимальных и дистальных межфаланговых (ДМФ) суставах кистей и стоп, пястно-фаланговых (ПЯФ) и плюснефаланговых (ПЛФ), крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике. Встречаются изменения в коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных (ЛЗ) суставах, а также поражение тазобедренных и плечевых суставов [2]. Артриты при ПсА

сопровождаются околосуставным утолщением мягких тканей, но в некоторых случаях заболевание может манифестировать диффузным утолщением мягких тканей пальцев кистей и дистальных отделов стоп с характерной «сосискообразной» деформацией пальцев. Отсутствие околосуставного остеопороза при ПсА — важный симптом, отличающий его от артритов при других ревматических заболеваниях. В то же время околосуставной остеопороз может определяться в пораженных суставах, и наличие этого симптома не исключает ПсА. При ПсА встречается как сужение, так и расширение суставной щели, при этом последнее чаще выявляется в мелких суставах кистей и дистальных отделов стоп. Эрозии вначале появляются в краевых отделах эпифизов костей, переходя на центральные отделы суставной поверхности. Часто результатом нейротро-

фических нарушений являются акроостеолит ногтевых бугристостей, внутрисуставной остеолит эпифизов костей и деформации суставов по типу «карандаш в колпачке». В случаях, когда преобладают выраженные деструктивные изменения в суставах в сочетании с вышеописанными деформациями костей, часто используется термин «мутилирующий артрит». Костные пролиферации — отличительная черта ПсА. Костные пролиферации обнаруживаются на краях суставных поверхностей, кроме того, выявляются метафизарные периоститы. В действительности костные пролиферации дистальных фаланг могут значительно повышать плотность костной ткани («фаланга слоновой кости»). Внесуставная костная пролиферация по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) — рентгенологический критерий ПсА CASPAR [1, 3].

Внутрисуставные костные анкилозы, особенно в проксимальных суставах и ДМФ кистей и стоп, являются частыми находками и относятся к патогномичным симптомам ПсА при исключении травмы и гнойного артрита в пораженном суставе в анамнезе [4–6].

Рентгенологические признаки, помогающие отличить ПсА от других воспалительных ревматических заболеваний суставов (рис. 1–20):

- асимметричность поражения суставов кистей и дистальных отделов стоп;

- артрит на рентгенограммах без околосуставного остеопороза;
- изолированное поражение ДМФ кистей при отсутствии изменений в других мелких суставах кистей;
- осевое поражение трех суставов одного пальца;
- поперечное поражение суставов кистей одного уровня (одно- или двустороннее);
- деструкции концевых фаланг (акроостеолит);
- концевое сужение дистальных эпифизов фаланг пальцев рук и пястных костей;
- чашеобразная деформация проксимальной части фаланг пальцев кистей вместе с концевым сужением дистальных эпифизов — симптом «карандаш в колпачке»;
- костные анкилозы, особенно проксимальных суставов и ДМФ кистей;
- множественный остеолит и деструкции эпифизов костей с разнонаправленными деформациями суставов (мутилирующий артрит);
- воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах — сакроилиит (двусторонние симметричные и асимметричные или односторонние изменения; возможно отсутствие сакроилиита), характерные для всей группы спондилоартритов;
- типичные изменения в позвоночнике — асимметричные синдесмофиты и паравертебральный оссификат.



Рис. 1. ПсА. Эрозивный артрит (локальный остеолит) IV левого ДМФ (стрелка)

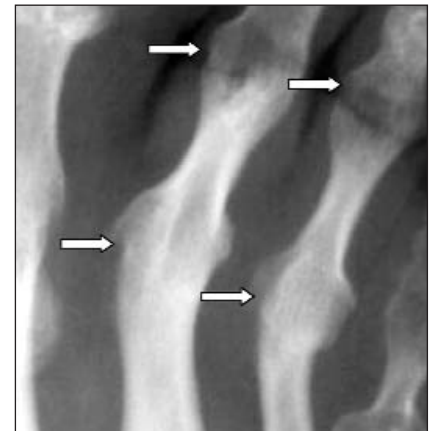


Рис. 4. ПсА. Полные костные анкилозы II–III ПЛФ и II ПМФ стопы, частичный анкилоз III ПМФ (стрелки)



Рис. 2. ПсА. Осевой (продольный) внутрисуставной остеолит трех суставов I пальца кисти (стрелки)

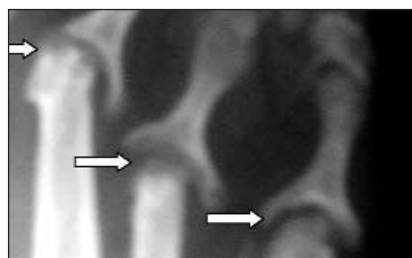


Рис. 3. ПсА. Внутрисуставной остеолит с формированием симптома «карандаш в колпачке» III–V ПЛФ стопы. Внутрисуставной остеолит с подвывихами в IV–V проксимальных межфаланговых суставах (ПМФ; стрелки)



Рис. 5. ПсА. Полный костный анкилоз V ПМФ кисти (стрелка)



Рис. 9. ПсА. Множественный внутрисуставной остеолит III–V ПМФ и ДМФ кисти разной степени выраженности



Рис. 10. ПсА. Множественный внутрисуставной остеолит III–V ПМФ и ПЛФ стопы. Субтотальный остеолит средних фаланг IV–V пальцев (стрелки)



Рис. 6. ПсА. Мультирующий артрит. Множественный внутрисуставной остеолит с разнонаправленными деформациями ДМФ и ПМФ кистей. Множественные подвывихи и вывихи суставов



Рис. 7. ПсА. Внутрисуставной остеолит III–IV ПЛФ стопы с продольными вывихами суставов (стрелки)



Рис. 8. ПсА. Внутрисуставной остеолит IV–V ПЛФ стопы (стрелки)



Рис. 11. ПсА. Периостит (гиперостоз) метадиафизов основных и средних фаланг кисти (узкие стрелки). Эрозивный артрит III ПМФ и IV ДМФ (широкие стрелки)



Рис. 12. ПсА. Периостит (гиперостоз) метадиафизов основных и средних фаланг кисти (узкие стрелки). Формирование костных анкилозов III и IV ПМФ (широкие стрелки)



Рис. 13. ПсА. Периостит (гиперостоз) метадиафизов основных фаланг стопы (стрелки). Эрозивный артрит II и III ПЛФ



Рис. 14. ПсА. Односторонний (правосторонний) неэрозивный артрит ПЛФ. Внутрисуставной остеолит (симптом «карандаш в колпачке») III и IV правых ПЛФ (стрелки)



Рис. 15. ПсА. Односторонний (левосторонний) эрозивный артрит ПЛФ. Вывихи и подвывихи I–IV ПЛФ. Множественные эрозии I левого ПЛФ (стрелка)



Рис. 16. ПсА. Множественный внутрисуставной остеолит ПЛФ, I межфалангового сустава (МФ), IV–V ПМФ. Гипотрофия (уменьшение) плюсневых костей и основных фаланг III–V пальцев справа и IV–V пальцев слева

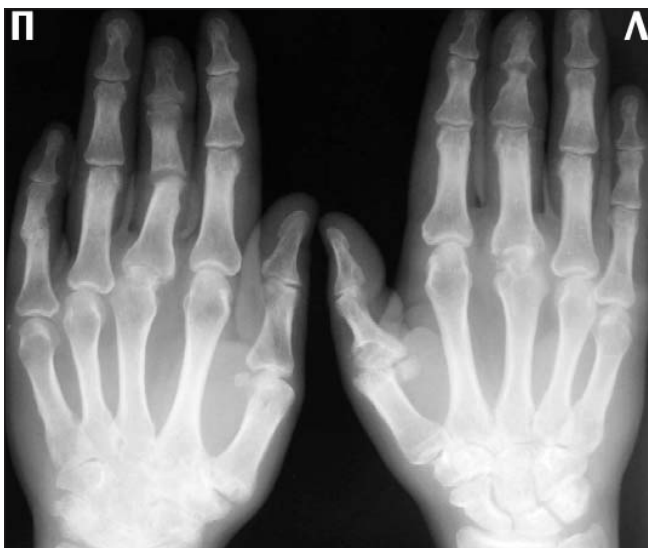


Рис. 17. ПсА. Асимметричный эрозивный полиартрит. Внутрисуставной остеолит III правого ДМФ, I правого МФ, дистального эпифиза локтевой кости слева. Костный анкилоз V левого ПМФ. Осевое поражение трех суставов III пальцев кистей



Рис. 18. ПсА. Мутилирующий артрит. Множественный внутрисуставной остеолит с формированием разнонаправленных деформаций суставов. Костный анкилоз I МФ. Осевое поражение трех суставов I, IV и V пальцев, III левого пальца

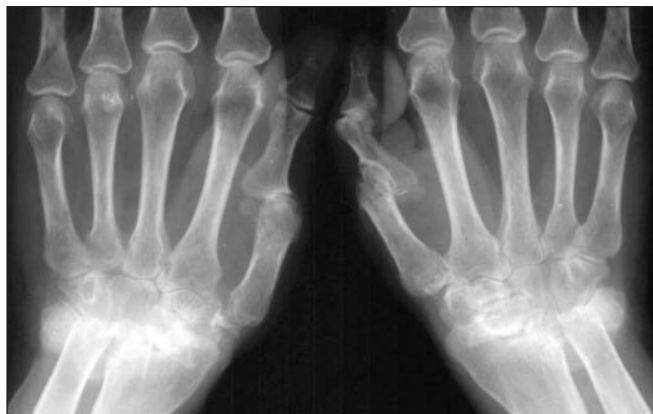


Рис. 19. ПсА. Вывихи лучезапястных суставов, 1-го ряда костей запястья. Деструктивный артрит с вывихом и подвывихом в I ПЯФ. Деформации костей запястья, I ПЯФ. Истончение кортикального слоя и расширение костномозгового пространства в области диафизов II пястных костей (рентгенологический признак распространенного остеопороза)



Рис. 20. ПсА. Двусторонний сакроилиит, III стадия по Kellgren

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 297–313. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical recommendations. Rheumatology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 297–313.]
2. Resnick D, Niwayama G. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1981; 906 p.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
4. Смирнов АВ. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов кисти при ревматических заболеваниях. *Consilium medicum.* 2005;7(2):76–83. [Smirnov AV. Differential radiological diagnostics of damage of joints of a brush at rheumatic diseases. *Consilium medicum.* 2005;7(2):76–83. (In Russ.)]
5. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика изменений в костях и суставах стоп при ревматических заболеваниях. *Consilium medicum.* 2005;7(8):608–13. [Smirnov AV. Radiological diagnostics of changes in bones and joints of feet at rheumatic diseases. *Consilium medicum.* 2005;7(8):608–13. (In Russ.)]
6. Смирнов АВ. Рентгенологическая диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 714 с. [Smirnov AV. Radiological diagnostics of rheumatic diseases. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Ed by Nasonova VA, Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; 714 p.]

Фармакотерапия люмбагии

Каратеев А.Е.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) — одно из самых распространенных ревматических заболеваний, с которым связано наибольшее число обращений за медицинской помощью. К сожалению, в нашей стране отсутствуют общепризнанная точка зрения на природу этой патологии и единая концепция ее терапии. Серьезной проблемой при ведении пациентов с БНЧС является неоправданно широкое применение дорогостоящих инструментальных методов диагностики и методов лечения с недоказанной и спорной эффективностью.

Основными препаратами для лечения БНЧС были и остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их терапевтический потенциал доказан большим числом хорошо организованных клинических исследований и не вызывает сомнений. Вместе с тем появляются новые методы фармакотерапии БНЧС, такие как эпидуральное введение ингибиторов фактора некроза опухоли α , использование ингибиторов факта роста нервов и препаратов, влияющих на дисфункцию ноцицептивной системы. В статье рассмотрены основные группы лекарственных средств, которые нашли свое место или изучались при БНЧС: НПВП, парацетамол, опиоиды, миорелаксанты, антидепрессанты и антиконвульсанты, глюкокортикоиды, локальные анестетики, генно-инженерные биологические препараты, представлены основные данные об их эффективности и переносимости.

Ключевые слова: боль в нижней части спины; диагностика; современная фармакотерапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Фармакотерапия люмбагии. Современная ревматология. 2014;(2):95–102.

Pharmacotherapy for lumbago

Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522

Nonspecific low back pain (NLBP) is one of the most common rheumatic disorders; it is responsible for the greatest number of patients seeking medical advice. Unfortunately, there is neither a generally acknowledged viewpoint on the nature of this pathology nor a unified conception of its treatment in Russia. The unreasonably wide use of expensive instrumental diagnostic methods and treatment options that have unconfirmed and disputable efficiency is a serious problem in managing NLBP patients.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been and remain basic medications used to treat NLBP. Their therapeutic potential has been proved in a large number of well-designed clinical trials and it is beyond any doubt. At the same time, there are new NLBP pharmacotherapies, such as epidural injection of tumor necrosis factor- α inhibitors, the use of nerve growth factor inhibitors and nociceptive system dysfunction-affecting drugs.

This paper considers the main groups of drugs (NSAIDs, paracetamol, opioids, myorelaxants, antidepressants and anticonvulsants, glucocorticoids, local anesthetics, and genetically engineered biological agents) that have found application or tested in NLBP and gives general data on their efficacy and tolerability.

Keywords: nonspecific low back pain; diagnosis; modern pharmacotherapy.

Contacts: Andrey E. Karateev; aekarateev@rambler.ru

Reference: Karateev AE. Pharmacotherapy for lumbago. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):95–102. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-95-102>

Ревматология — одна из наиболее точных и хорошо организованных медицинских дисциплин. Каждый ревматолог знает, что диагноз ревматического заболевания может быть установлен лишь на основании общепризнанных международных критериев, а терапевтические подходы должны иметь целенаправленный характер и четко соответствовать положениям доказательной медицины. Разумеется, какие-то нюансы в лечении могут присутствовать; обычно это касается использования принятых в разных странах (да и в разных клиниках) вспомогательных методов, в частности физиотерапии и «народной медицины». Но по основным аспектам диаг-

ностики и лечения наиболее распространенных нозологических форм, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и остеоартроз, в практике ревматолога из России, и например США, Бразилии или Китая, не будет существенного расхождения.

Тем более странно для привыкших к точности ревматологов видеть широкий «разброс» мнений, который наблюдается в России по отношению к неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС) — заболеванию, которое в соответствии с МКБ-10 относится к числу ревматических (13-й класс). До настоящего времени нет единых нацио-

нальных рекомендаций по ведению больных с этим страданием, а многочисленные публикации, в которых предлагаются «алгоритмы» лечения БНЧС, зачастую носят противоречивый характер. Вместе с тем, пожалуй, нет другого заболевания, при котором столь широко рекомендуются малообоснованные методы немедикаментозной терапии, причем не в качестве дополнительной, а именно в качестве основной терапии [1–3].

Следует сразу определиться с характеристикой нозологической формы. БНЧС — самостоятельная патология, а не симптом какого-либо иного заболевания; установление такого диагноза подразумевает исключение другого серьезного заболевания, которое может проявляться болью в области позвоночника. Для быстрого диагностического поиска используется концепция «красных флажков» — признаков, которые выявляются уже при расспросе больного и могут свидетельствовать о связи боли в спине с травмой, онкологическим или ревматическим заболеванием, а также инфекционным процессом. Принципиально важно, что в случае отсутствия «красных флажков» пациент не нуждается в инструментальной диагностике и врач (начиная с момента первого контакта) может смело сосредоточить свои усилия на лечении пациента. Следует учесть, что, по данным популяционных и наблюдательных исследований, у подавляющего числа пациентов боль в спине носит именно неспецифический характер, а опасная патология является ее причиной не более чем у 3% [3].

Отражением такого подхода являются рекомендации по лечению БНЧС, опубликованные в 2010 г. международной группой экспертов.

Международные рекомендации по диагностике и лечению БНЧС (адаптировано из [4])

Диагностика БНЧС:

- диагностический отбор (неспецифическая БНЧС, радикулярный синдром, серьезная патология);
- скрининг серьезной патологии («красные флажки»);
- физикальное исследование с неврологическим скринингом;
- оценка психологического состояния («желтые флажки»);
- рутинная диагностика не показана для неспецифической БНЧС.

Лечение острой БНЧС:

- успокоить пациента;
- рекомендовать сохранять активность;
- лечение по необходимости: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды или антидепрессанты и антиконвульсанты (как дополнение при использовании других анальгетиков);
- исключить постельный режим;
- физические упражнения не рекомендуются.

Лечение хронической БНЧС:

- физиотерапия (УЗИ, электростимуляция) не рекомендуется;
- короткие курсы фармакотерапии /манипуляций;
- физические упражнения;
- когнитивная поведенческая терапия;
- мультидисциплинарная терапия.

Как видно, после «отбора» больных и выделения подгруппы пациентов, у которых боль в спине является лишь симптомом другого серьезного заболевания, а также пациентов с выраженными неврологическими проявлениями, врачу предлагается назначить лечение без привлечения дополнительных методов обследования [4].

Следует отметить, что широкое применение инструментальной визуализации, которой, к сожалению, нередко «увлекаются» российские врачи, не приводит к лучшим терапевтическим результатам. Подтверждением этого является метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=1804). В этих РКИ оценивали исходы лечения БНЧС в зависимости от использования «точных» методов диагностики: определяли динамику боли и функционального статуса в группах больных, которым перед началом терапии проводилась или не проводилась инструментальная визуализация патологии позвоночника. Оказалось, что у пациентов, которым в дебюте болезни выполняли рентгенографию, магнитно-резонансную (МРТ) и/или компьютерную (КТ) томографию, результаты лечения были такими же, как и у больных, которым проводился лишь рутинный осмотр. Причем статистической разницы в выраженности боли и функциональных нарушений не отмечено не только непосредственно, в первые недели терапии, но и через 6–12 мес динамического наблюдения [5].

Современный подход к лечению любых заболеваний основывается на комплексном патогенетическом воздействии. Залогом успеха являются хорошее знание патогенеза и использование препаратов или методов лечения, целенаправленно подавляющих ключевые элементы развития болезни. Эта концепция представляется наиболее рациональной и при лечении БНЧС.

Развитие БНЧС — многофакторный процесс, главной причиной которого, видимо, следует считать нарушение биомеханики позвоночного столба. Нарушение функции приводит к перенапряжению и микротравме мышц, растяжению связок, что сопровождается их повреждением, особенно в местах прикрепления к надкостнице (энтезисы), в некоторых случаях смещение части суставного диска может вызывать сдавление нервных корешков с развитием соответствующей неврологической симптоматики. Дегенеративные изменения позвоночника, в частности изменение высоты и грыжи дисков, остеофиты, остеоартроз дугоотростчатых суставов, служат фоном, на котором развивается заболевание, обуславливающим дополнительное нарушение функции, но не являются его причиной [6].

Одна из главных мишеней фармакотерапии при БНЧС — воспаление, развивающееся в ответ на механическое повреждение мягких тканей. Конечно, воспалительные изменения при этой патологии носят субклинический характер и не сопровождаются признаками системной активности, такими как повышение СОЭ и уровня СРБ. Так, попытки обнаружить увеличение концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, 6 и 8, а также фактора некроза опухоли (ФНО) α в ликворе пациентов с острой БНЧС, в том числе при грыже диска, не увенчались успехом [7, 8]. Не удается определить и четкую взаимосвязь выраженности БНЧС с повышением уровня СРБ (за исключением эпизодов острой боли, связанной с грыжей диска) [9, 10].

В то же время при изучении биологической среды непосредственно в области повреждения и патологического про-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

цесса четко определяются признаки воспалительной реакции. Так, японские ученые А. Igarashi и соавт. [11] оценили концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии дуготростчатых суставов у 40 больных (у 14 с грыжей диска и у 26 со стенозом позвоночного канала), перенесших операцию. В синовиальной оболочке и хряще фасеточных суставов у этих пациентов отмечено значительное повышение концентрации ИЛ 1, 6 и ФНО α . Близкие данные приводят французские ученые S. Genevay и соавт. [12], изучавшие концентрацию провоспалительных медиаторов в перирадикулярном жире, полученном при хирургическом вмешательстве на позвоночнике у больных с радикулопатией (суммарно 23 препарата) и без радикулопатии (14 дисков, 10 образцов жира). Авторы выявили четкую разницу в гиперпродукции ФНО α : так, концентрация этой субстанции в перирадикулярном жире у пациентов с радикулопатией составила 6,6 (1,6–16,3) пг/мл, без радикулопатии – 2,3 (1,3–5,0) пг/мл и лишь 0,35 (0–2,28) пг/мл в подкожной жировой клетчатке ($p < 0.001$). J.M. Cuellar и соавт. [13] определили концентрацию интерферона α в пунктате, полученном при проведении дискографии у 21 больного с дегенеративными изменениями дисков и аксиальной болью и у 3 лиц со сколиозом без боли в спине (контроль). Концентрация данного медиатора была достоверно повышена в области межпозвонковых дисков у лиц, испытывавших боль.

Чрезвычайно интересны данные американских ученых M. Briggs и соавт. [14], которые исследовали связь между уровнем СРБ, ожирением и развитием БНЧС у 15 322 пациентов, находившихся под наблюдением в 1999–2004 гг. Повышение уровня СРБ > 3 мг/мл ассоциировалось с риском развития БНЧС: отношение шансов (ОШ) для этого фактора составило 1,74 (95% конфиденциальный интервал, КИ 1,04–2,91); еще выше был риск при комбинации повышения СРБ+избыточная масса тела (ИМТ > 30 кг/м²): ОШ 2,87 (95% КИ 1,18–6,96). На основании этих данных можно говорить о наличии определенной связи между воспалением и развитием боли в спине.

Традиционно большое значение в патогенеза острой и хронической БНЧС придается спазму паравертебральных мышц. Боль, возникшая в результате функциональных нарушений, приводит к рефлекторному мышечному напряжению (что сопровождается повреждением и ишемией мышечных волокон), которое становится дополнительным источником болевых ощущений. Формируется порочный круг: боль – мышечный спазм – боль [1–3, 6].

В последние годы большое значение в развитии хронической боли (в том числе БНЧС) придается феномену дисфункции ноцицептивной системы. На уровне ЦНС она проявляется повышением чувствительности нейронов болевых центров к периферической афферентной стимуляции (центральная сенситизация) при заметном снижении активности антиноцицептивной системы [1, 6]. Присутствие этого феномена при хронической боли в спине не вызывает сомнения. Так, D.A. Fishbain и соавт. [15] провели анализ 11 исследований при БНЧС и 5 исследований при патологии мягких тканей, в которых изучалось наличие признаков нейропатической боли. Она была выявлена у части пациентов во всех указанных исследованиях; признаки нейропатической боли зафиксированы в среднем у 36,6% пациентов с БНЧС и у 41,1% пациентов с патологией мягких тканей.

Весьма существенную роль в развитии хронической БНЧС играет и повышение чувствительности периферических болевых рецепторов, связанное с их длительной активацией и локальным воспалительным процессом. Негативное влияние воспаления на возбудимость ноцицепторов реализуется через нейротрофины, среди которых важнейшее значение имеет фактор роста нервов (ФРН) [16, 17].

Таким образом, сегодня известны многие принципиальные элементы патогенеза БНЧС, которые могут рассматриваться как перспективные мишени фармакотерапии. Ниже представлены данные об использовании при этом заболеваниях препаратов различных фармакологических групп.

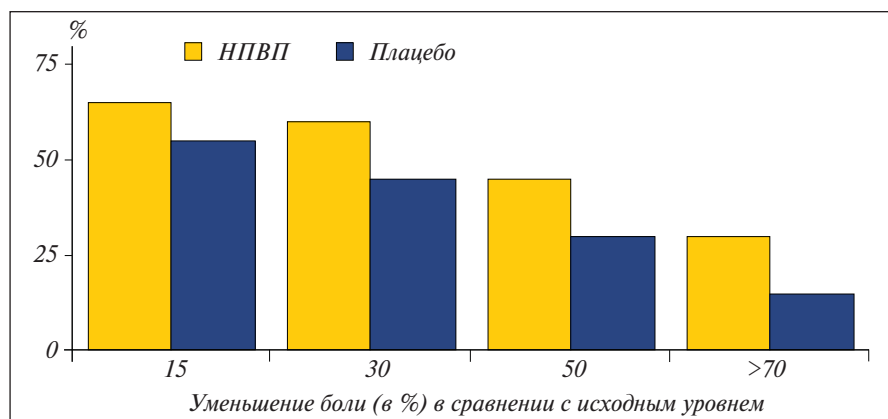
Всегда интересно оценить практику лечения того или иного заболевания в других странах; в случае БНЧС оценка зарубежного опыта может быть особенно поучительна. Так, в 2013 г. была опубликована работа итальянских авторов G. Riccolli и соавт. [18], которые оценили ведение 475 больных БНЧС в Южном Тироле и сопоставили полученную информацию с имеющимися национальными и международными рекомендациями. В Италии в отличие от России данным заболеванием занимаются почти исключительно врачи общей практики; правда, они нередко направляли своих пациентов на консультацию к другим специалистам: в 11,6% случаев – к хирургам-ортопедам, в 6,5% – к нейрохирургам и в 2,3% – к физиотерапевтам. Консультации неврологов, очевидно, для итальянских терапевтов не требовались, поскольку упоминаний о них не было. Итальянские терапевты не злоупотребляли инструментальными методами диагностики, ограничиваясь в подавляющем большинстве случаев физикальным осмотром. Так, рентгенография была назначена 27% больных, МРТ – 5,5%, а КТ – 4%. Основными назначениями были: НПВП – 88,3%, парацетамол в комбинации с опиоидом – 10,4%, только парацетамол – 6,3%, миорелаксанты – 9%, глюкокортикоиды (ГК) – 5,2%, трамадол – 2,9%, габапентин – 2,3%, бензодиазепины – 2,0%.

Как видно, главным средством, которое использовали для лечения БНЧС итальянские врачи, были НПВП. Вообще НПВП занимают первую позицию среди лекарств, которые следует назначать для лечения острой и хронической БНЧС. Это связано с основным фармакологическим эффектом НПВП – блокадой циклооксигеназы 2 и снижением синтеза простагландинов, которые, как известно, выступают в роли важных медиаторов воспаления и фактора, вызывающего сенситизацию ноцицепторов.

«Простой анальгетик» парацетамол назначался относительно редко. Вообще, хотя многие эксперты предлагают использовать парацетамол как препарат первой линии для купирования БНЧС (он фигурирует и в приведенных нами международных рекомендациях), серьезных доказательств его терапевтического потенциала при этой патологии, по видимому, нет. На это указывают, в частности, авторы обзора, посвященного использованию этого препарата при БНЧС и опубликованного в 2008 г. [19]. Косвенным подтверждением этого положения является публикация С.М. Williams и соавт., в которой представлен план плацебоконтролируемого исследования парацетамола при БНЧС – *первого*, как специально отмечают авторы, хорошо организованного исследования этого препарата [20].

Эффективность НПВП при острой и хронической БНЧС не вызывает сомнений, на что указывают результаты метаанализа Cochrane, проведенного P.D. Roelofs и соавт.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ



Сравнение эффективности НПВП и плацебо при БНЧС (данные двух 12-недельных РКИ, n=639) [22]

[21]. Данная работа основана на данных 65 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо, парацетамол, друг с другом и иными методами лечения. Авторы делают вывод — НПВП однозначно эффективны, хотя уровень их эффекта недостаточно велик. Правда, было отмечено, что НПВП не превосходили по эффективности парацетамол и другие методы лечения. При этом был отчетливо подтвержден постулат о сходном терапевтическом потенциале у всех представителей этой лекарственной группы.

Оценка эффективности НПВП при БНЧС предпринята R.A. Moog и соавт. [22] на основании результатов двух однократных 12-недельных РКИ: эффективность эторикоксиба 60 и 90 мг в сравнении с плацебо у 639 пациентов с БНЧС (см. рисунок). Как видно, число больных с существенным улучшением (уменьшение боли в 2 раза) при использовании НПВП составляло лишь 45%, в то время как аналогичный результат при использовании плацебо был достигнут у 30% больных.

Вместе с тем имеются четкие данные, что НПВП при БНЧС не уступают по обезболивающему потенциалу опиоидным анальгетикам, таким как кодеин и трамадол, и при этом обладают существенно лучшей переносимостью [23]. Так, G. Innes и соавт. [24] сравнили эффективность кеторолака в дозе 10 мг 4 раза в день и препарата, содержащего кодеин 60 мг и парацетамол 600 мг, который также назначался 4 раза в день (т. е. суммарно 240 мг кодеина в сутки!) у 123 пациентов БНЧС. Через 2 нед лечения уровень улучшения в группах кеторолака и кодеина не различался, однако опиоидный анальгетик достоверно чаще вызывал осложнения — тошноту, сонливость, головокружение, запор и др.

Конечно, НПВП имеют серьезный недостаток, во многом ограничивающий их терапевтический потенциал. Это риск развития опасных осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Поэтому выбор НПВП для купирования острой боли или длительного контроля хронической боли при любых заболеваниях должен основываться на оценке соотношения возможной пользы и вреда, связанного с побочными эффектами [25].

Одним из наиболее популярных в России НПВП, обладающим благоприятным сочетанием высокого терапевтического потенциала и хорошей переносимости, является нимесулид [26, 27]. Важным достоинством препарата следует счи-

тать наличие на рынке качественных, но при этом недорогих генериков*.

Нимесулид показал себя эффективным средством для купирования неспецифической БНЧС. По данным исследования, проведенного в Финляндии (n=102), нимесулид 100 мг 2 раза/сут превосходил ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем 2-кратное улучшение функциональной активности. Среди пациентов, принимавших этот препарат, индекс Остерверти в среднем снизился с 38 до 15 баллов (-23), что достоверно

отличалось от показателей у пациентов, леченных ибупрофеном, — с 35 до 20 (-15), $p=0,02$. Немаловажно, что нимесулид существенно реже (примерно в 2 раза — 7 и 13% соответственно) вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ по сравнению с препаратом контроля [28].

Масштабное и хорошо организованное исследование, в котором оценивали эффективность нимесулида, проведено сербскими учеными L. Konstantinovic и соавт. [29]. Эта работа посвящена применению низкоэнергетической лазерной терапии при острой боли в спине, сопровождающейся компрессией седалищного нерва. Однако авторы оценивали эффективность лазеротерапии у больных, которые одновременно принимали НПВП — нимесулид в дозе 200 мг/сут. В исследование включено 546 больных, которые составили три группы. Пациенты 1-й группы получали нимесулид и настоящую лазеротерапию, 2-й — только нимесулид, а 3-й — сочетание этого препарата и ложной лазеротерапии (плацебо). Согласно данным исследования, в 1-й группе эффект был максимальным — уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, полученные в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо лазера давал весьма существенно облегчение не только при «механической» боли в спине, но и при радикулярной (нейропатической) боли. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп на 44, 18 и 22 мм; а в ноге — на 33, 17 и 20 мм (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). При этом переносимость терапии оказалась весьма хорошей — авторы не сообщили ни об одном случае серьезных осложнений, связанных с использованием лазера или нимесулида.

Когда речь идет о противовоспалительной терапии, любому врачу приходится в голову оценить возможности применения такого мощного инструмента, как ГК. Конечно, препараты этого класса имеют точку приложения и при БНЧС. Парентеральное введение ГК не рекомендуется для рутинного лечения острой БНЧС, поскольку эффективность этого метода не слишком велика. Так, B.W. Friedman и соавт. [30] провели РКИ, в ходе которого 82 молодых (моложе 50 лет) больных с острой люмбаишалгией получили однократно внутримышечно 160 мг метилпреднизолона или плацебо. Значимое улучшение чаще отмечалось в группе активного лечения: ве-

* — Найз® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

роятность хорошего ответа составила 1,3; однако статистического различия не выявлено ($p=0,1$). Внутримышечная инъекция ГК обеспечила снижение потребности в анальгетиках (22 и 43% пациентов в группе активной терапии и плацебо), а также уменьшение функциональных нарушений (19 и 49% соответственно). Однако побочные эффекты также чаще отмечались в группе активной терапии — 32% против 24%.

Похожие результаты получены в более позднем исследовании S. Tafazal и соавт. [31]: 12-месячное наблюдение эффекта перирадикулярных инъекций ГК и локального анестетика у 150 больных. Результаты лечения метилпреднизолоном в комбинации с бупивакаином или только бупивакаином через 3 и 12 мес практически не различались.

Перирадикулярное введение ГК также не имеет преимуществ по сравнению с введением локальных анестетиков, что подтверждают данные L. Ng и соавт. [32]. Авторы сравнили эффективность инъекций метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином и только бупивакаина у 86 больных с острой люмбаишалгией. Оба вида лечения давали значимое облегчение — однако достоверной разницы между комбинированным лечением и монотерапией локальным анестетиком по интенсивности как боли в спине, так и боли в ноге и изменению дистанции, которую могли пройти пациенты, не отмечено.

Многие специалисты на Западе практикуют при выраженной БНЧС эпидуральное введение ГК. Однако преимущество такого метода лечения вызывает сомнения. Так, недавно опубликованы данные метаанализа 43 РКИ ($n=3641$), в котором сопоставлялась эффективность эпидуральных инъекций ГК, локальных анестетиков и «неэпидуральных» введений аналогичных препаратов в качестве контроля [33]. Оказалось, что вероятность достижения клинически значимого уменьшения боли существенно выше при эпидуральном введении ГК в сравнении с контролем (ОШ 4,07; 95% КИ 2,44–6,79). Однако эпидуральные инъекции только анестетика давали близкие результаты (ОШ 3,18; 95% КИ 2,37–4,27); суммарно, преимущество эпидуральных введений ГК в сравнении с негормональными препаратами было минимальным (ОШ 1,28; 95% КИ 0,98–1,67).

Многие эксперты сдержанно относятся к широкому использованию инъекционной терапии при БНЧС. По мнению авторов обзора, проведенного в системе Cochrane и опубликованного в 2009 г. [34], доказательств эффективности таких методов недостаточно. Основой для этого вывода стали данные обзора 18 исследований ($n=1179$), в которых изучали такие методики, как введение ГК и локальных анестетиков в область фасеточных суставов, перирадикулярное пространство и болевые точки (tender points). В то же время причинами низкой оценки экспертов могли явиться клиническая гетерогенность изучаемых групп и разнообразие терапевтических подходов. Тем не менее инъекционная терапия может быть полезной в некоторых клинических ситуациях.

Одним из наиболее мощных средств целенаправленной противовоспалительной терапии, используемых в ревматологии, несомненно, являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы ФНО α . В последние годы проведено несколько исследований эффективности этих препаратов для купирования БНЧС. Так, D. Pimentel и соавт. [35] представили метаанализ одного наблюдательного исследования ($n=143$) и 11 РКИ ($n=539$), в которых сравнивали эффект эпидурального введения ин-

гибиторов ФНО α и плацебо. Исследуемыми препаратами были этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб и экспериментальный REN1654. К сожалению, эффективность ГИБП составляла желать лучшего — статистически значимое отличие от плацебо по динамике болевых ощущений выявлено лишь в 5 РКИ, при этом уровень эффекта оказался умеренным или незначительным.

Говоря об анальгетической терапии, не следует забывать о таком мощном инструменте, как опиоиды. Эти лекарства обладают значительным анальгетическим потенциалом и одновременно менее опасны, чем НПВП, в отношении развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. В ряде случаев (при наличии риска этих осложнений) опиоидные анальгетики могут быть хорошей альтернативой НПВП [36].

В некоторых странах, прежде всего в США, опиоидные анальгетики (обычно в комбинации с парацетамолом) используются при лечении БНЧС существенно чаще, чем НПВП. Так, G. Franklin и соавт. [37] проанализировали лекарственные назначения у 1883 работающих американцев, у которых было документировано развитие БНЧС, и выяснили, что опиоиды были использованы у 781 (42%) из них. При этом 111 (16%) пациентов, которым назначали опиоиды, вынуждены были регулярно принимать эти лекарства не менее 12 мес.

Однако опыт клинических исследований показывает, что эффективность опиоидов при БНЧС не слишком велика, а их переносимость оставляет желать лучшего. Так, в двух 3-месячных сравнительных испытаниях целекоксиба 400 мг и трамадола 200 мг примерно у 1500 пациентов с БНЧС НПВП оказался достоверно эффективнее, при этом его в 4 раза реже отменяли из-за побочных эффектов (4 и 16% соответственно) [23].

V. Martell и соавт. [38], проведя метаанализ 9 РКИ эффективности и безопасности опиоидных анальгетиков при лечении БНЧС, пришли к неутешительным выводам. Оценка суммарных результатов 4 РКИ позволила авторам заключить, что действие опиоидов не отличалось от влияния плацебо. Лишь в 5 других исследованиях было показано статистически значимое (но умеренное) снижение выраженности боли и улучшение функции позвоночника. Очень важно, что, по данным проведенного анализа, формирование лекарственной зависимости и привыкания при использовании опиоидов отмечалось у 5–24% больных.

К сожалению, в России из-за неоправданно жесткой системы контроля за оборотом опиоидных анальгетиков они практически недоступны для использования в реальной терапевтической практике.

Еще одна фармакологическая группа, нашедшая широкое применение при люмбагии — миорелаксанты [39]. Подтверждением их эффективности является метаанализ M. van Tulder и соавт. [40], оценивших результаты 30 РКИ, в которых сравнивалась эффективность различных препаратов данной лекарственной группы при БНЧС. Согласно полученным данным, небензодиазипиновые миорелаксанты при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие в сравнении с плацебо: относительный риск (ОР) 0,8 и 0,49 соответственно. Правда, риск развития побочных эффектов был выше в 1,5 раза (а в отношении побочных эффектов со стороны ЦНС — в 2,04).

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Одним из наиболее известных в России миорелаксантов является тизанидин*. Серия хорошо организованных исследований показала, что комбинация этого препарата и НПВП более эффективна в отношении купирования острой БНЧС, чем монотерапия НПВП. Так, в 1988 г. британские авторы Н. Berry и D. Hutchinson [41, 42] опубликовали данные двух многоцентровых исследований, осящающих данный вопрос. Первое из них — 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина 4 мг 3 раза в день и плацебо (n=112), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии был отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров, таких как уменьшение боли в покое и ночью. Во втором РКИ (n=105) сравнивали действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом число осложнений со стороны ЖКТ было значительно выше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно (p=0,02), хотя число больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было выше в группе комбинированной терапии: 33 и 9% соответственно (p=0,025).

Наиболее крупное исследование эффективности комбинации тизанидина и НПВП при острой БНЧС было проведено учеными 6 азиатских стран в ходе 8-дневного много-

центрового РКИ (n=361) [43]. Больные получали диклофенак 50 мг и тизанидин 2 мг 2 раза/сут или только диклофенак 50 мг 2 раза/сут. Комбинированная терапия была однозначно более действенной: так, боль в покое (оценивалась по шкале от 0 до 3 баллов) снизилась к 8-му дню с 1,98 до 0,53 балла в основной группе и с 1,87 до 0,92 балла в контрольной (p<0,05). При этом побочные эффекты со стороны ЖКТ отмечены у 12 и 32% больных (p<0,001), а со стороны ЦНС — у 18 и 10% (p<0,05) соответственно. Особый интерес представляло тестирование на наличие в кале скрытой крови. У больных, получавших комбинированную терапию, тест был положительным в 5% случаев, а у получавших монотерапию диклофенаком — в 11% (различия недостоверны).

Индийские ученые А. Pareek и соавт. [44] недавно представили результаты 7-дневного сравнения эффективности комбинации ацеклофенака 100 мг и тизанидина 2 мг 2 раза в сутки и монотерапии ацеклофенаком 100 мг 2 раза в сутки у 197 пациентов с острой БНЧС. Как и в предыдущих работах, комбинированная терапия демонстрировала очевидное преимущество, обеспечивая более выраженное и быстрое уменьшение болевого синдрома. Серьезных осложнений, потребовавших отмены терапии, не отмечено в обеих группах.

Хотя препараты, способные уменьшать выраженность «нейропатической составляющей» хронической боли, применяются для лечения БНЧС достаточно широко, уровень доказательств эффективности многих представителей этой

Основные препараты для лечения БНЧС

Препарат	Эффективность	Уровень доказательности	Примечание
Парацетамол	Низкая/умеренная	C	Отсутствуют хорошо организованные РКИ
НПВП	Умеренная	A	Нет четких различий между разными препаратами; выбор определяется на основании оценки риска осложнений
Опиоиды	То же	A	Эффективность примерно равна НПВП; могут использоваться при наличии противопоказаний к НПВП или как дополнительный анальгетик
Миорелаксанты	« »	A	Используются в комбинации с анальгетиками
Локальные анестетики	Умеренная/высокая	B	Кратковременный эффект; эффективны не у всех пациентов
ГК: парентерально эпидурально	Низкая Умеренная/высокая	B B	По данным РКИ, нет четких отличий от плацебо Кратковременный эффект; Уровень улучшения при комбинации ГК и локальных анестетиков незначителен превышает эффект монотерапии локальными анестетиками
в область фасеточных суставов, периартикулярно, область болевых точек (tender point)	Умеренная	B	Неясно преимущество в сравнении с локальными анестетиками; значительное расхождение результатов исследований
Прегабалин	То же	B	Имеются лишь единичные РКИ; используется в комбинации с анальгетиками
Дулоксетин	« »	A	Используется как элемент комплексной терапии боли
Эпидуральное введение ингибиторов ФНОα	« »	B	Обеспечивают умеренное уменьшение боли; использование не вышло за рамки клинических испытаний
Ингибиторы ФРН	« »	A	Использование не вышло за рамки клинических испытаний

* — Сирдалуд® (ООО «Новартис Фарма»).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

лекарственной группы относительно низкий [45]. Имеются ограниченные данные об использовании при БНЧС антиконвульсанта прегабалина, препарата, наиболее популярного сегодня для лечения нейропатической боли и фибромиалгии [46]. Лишь единичные работы показали благоприятный результат его применения у пациентов с люмбагией, если он назначался в комбинации с НПВП [47].

Наиболее четко подтвержден при БНЧС эффект другого средства для лечения нейропатической и дисфункциональной боли — ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетина. Так, V. Skljarevski и соавт. провели анализ 2 однотипных 13-недельных РКИ, в которых дулоксетин в дозе 60–120 мг/сут сравнивали с плацебо у 581 пациента с БНЧС. Согласно плану исследований, пациенты могли получать также НПВП или парацетамол. Авторы разделили больных на четыре группы в зависимости от проводимой терапии: 1) дулоксетин + НПВП; 2) дулоксетин + плацебо; 3) НПВП + плацебо и 4) только плацебо (контроль). Число «ответивших» на терапию (улучшение на 30%) было наибольшим в 1-й группе — 55%; несколько ниже был результат лечения во 2-й группе — 50%; в 3-й группе значимое улучшение достигнуто лишь у 40%, а в 4-й (контрольной) группе — у 28% [48].

Новой мишенью фармакотерапии хронической боли стал ФРН. В настоящее время разработано несколько биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела, способные блокировать этот фактор и тем самым существенно снижать периферическое ноцицептивное восприятие [49]. К 2014 г. выполнены 4 РКИ, в которых изучалась эффективность трех различных ингибиторов ФРН — танезумаба, фуранумаба и REGN475 (суммарно 2109 больных) при БНЧС. К сожалению, результаты этих работ оказались достаточно скромными — лишь танезумаб демонстрировал значимую, хотя и относительно небольшую, противоболевую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и

плацебо составила -0,44 (95% КИ -0,81— -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число побочных эффектов на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего неврологических) оказалось значимо больше, чем на фоне плацебо (ОР 1,93) [50].

В настоящем обзоре мы не затрагиваем сложную и спорную тему применения различных немедикаментозных методов лечения БНЧС — физиотерапии, массажа, мануальной терапии, акупунктуры и др. Эта тема заслуживает отдельного рассмотрения.

В заключение отметим, что спектр препаратов, используемых для лечения БНЧС, достаточно велик (см. таблицу). Эффективность некоторых из них, в частности НПВП, миорелаксантов, дулоксетина, сомнений не вызывает, хотя их терапевтический потенциал можно оценить скорее как умеренный. Другие — локальные анестетики и ГК — при введении в эпидуральное пространство, перирадикулярно или в область фасеточных суставов могут давать значимое и быстрое облегчение. Однако этот эффект отмечается не у всех пациентов и во многих случаях кратковременен. Весьма интересным представляется испытание при БНЧС совершенно новых средств, таких как ингибиторы ФНО α и ФРН. Однако значение этих препаратов для реальной клинической практики еще предстоит уточнить.

В любом случае врач должен помнить, что при неспецифической БНЧС необходимо строго соблюдать приоритет лечебных мероприятий. Точная диагностика патологии позвоночника при люмбагии имеет сомнительное значение и требуется лишь в том случае, когда присутствуют симптомы другого тяжелого заболевания или комплексная анальгетическая терапия в первые недели и даже месяцы терапии не позволила добиться значимого улучшения. При этом обезболивающая терапия при БНЧС должна назначаться как можно раньше (при первом визите больного к врачу), а средством первой линии здесь следует считать НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkina ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guidance for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Галушко ЕА. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив. 2008;80(5):59–61. [Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Pains in the lower part of a back in all-clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):59–61. (In Russ.)]
3. Last A, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2009;79(12):1067–74.
4. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075–94. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
5. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):463–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0.
6. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 83 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetizing preparations in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 83 p.]
7. Brisby H, Olmarker K, Larsson K, et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J*. 2002 Feb;11(1):62–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s005860100306>.
8. Nagashima H, Morio Y, Yamane K, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of patients with cervical myelopathy and lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1946–50. DOI: 10.1007/s00586-009-1069-7. Epub 2009 Jun 19.
9. Gebhardt K, Brenner H, Stürmer T, et al. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain — a 6 months prospective longitudinal study. *Eur J Pain*. 2006 Nov;10(8):711–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.11.005>. Epub 2006 Jan 5.
10. Stürmer T, Raum E, Buchner M, et al. Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):921–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.027045>.
11. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091–5.
12. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor- α in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041–6. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86.
13. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;20(3):212–8. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.12.007.
14. Briggs MS, Givens DL, Schmitt LC, Taylor CA. Relations of C-reactive protein and obesity to the prevalence and the odds of reporting low back pain. *Arch Phys Med*

- Rehabil. 2013 Apr;94(4):745–52. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.026. Epub 2012 Nov 24.
15. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med.* 2014 Jan;15(1):4–15. DOI: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
16. Woolf CJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, et al. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience.* 1994;62(2):327–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90366-2](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90366-2).
17. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:507–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929>.
18. Piccoliori G, Engl A, Gatterer D, et al. Management of low back pain in general practice – is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Family Practice.* 2013;14:148. DOI: 10.1186/1471-2296-14-148.
19. Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J.* 2008 Nov;17(11):1423–30. DOI: 10.1007/s00586-008-0783-x. Epub 2008 Sep 17.
20. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. PACE – the first placebo controlled trial of paracetamol for acute low back pain: statistical analysis plan. *Trials.* 2013 Aug 9;14:248. DOI: 10.1186/1745-6215-14-248.
21. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
22. Moore RA, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses—do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain.* 2010 Dec;151(3):592–7. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
23. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009;37(6):1789–802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000903700615>.
24. Innes G, Crokerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998;16(4):549–56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679\(98\)00044-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-4679(98)00044-4).
25. McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med.* 2013 Dec;14 Suppl 1:S43–4. DOI: 10.1111/pme.12253.
26. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A. Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010;101(4):285–93.
27. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. Russian experience of application nimesulid: review of clinical tests. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. (In Russ.)]
28. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine.* 2000;25(12):1579–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-200006150-00019>.
29. Konstantinov L, Kahjun Z, Milovanovic A, et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed laser surg.* 2010;28(4):555–60. DOI: 10.1089/pho.2009.2576.
30. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized placebo-controlled trial of single-dose IM corticosteroid for radicular low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Aug 15;33(18):E624–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181822711.
31. Tafazzal S, Ng L, Chaudhary N, Sell P. Corticosteroids in peri-radicular infiltration for radicular pain: a randomised double blind controlled trial. One year results and subgroup analysis. *Eur Spine J.* 2009 Aug;18(8):1220–5. DOI: 10.1007/s00586-009-1000-2. Epub 2009 Apr 22.
32. Ng L, Chaudhary N, Sell P. The efficacy of corticosteroids in periradicular infiltration for chronic radicular pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Apr 15;30(8):857–62.
33. Bicket MC, Gupta A, Brown CH 4th, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the «control» injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2013 Oct;119(4):907–31. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829c2ddd.
34. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009 Jan 1;34(1):49–59. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181909558.
35. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2014 Jan Feb;17(1):E27–44.
36. De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med.* 2013 Mar;126(3 Suppl 1):S3–11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.11.011.
37. Franklin G, Rahman E, Turner J, et al. Opioid use for chronic low back pain: A prospective, population-based study among injured workers in Washington state, 2002–2005. *Clin J Pain.* 2009;25(9):743–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b01710>.
38. Martell B, O'Connor P, Kerns R, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):116–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00006>.
39. Beebe F, Barkin R, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther.* 2005;12(2):151–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mjt.0000134786.50087.d8>.
40. Van Tulder M, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004252.
41. Berry H, Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res.* 1988;16(2):75–82.
42. Berry H., Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988;16(2):83–91.
43. Sirdalud Ternilil Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res.* 1998;59:13–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X\(98\)85019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X(98)85019-4).
44. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale A, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009;18(12):1836–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-009-1019-4>.
45. Morlion B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):11–33. DOI: 10.1185/03007995.2010.534446. Epub 2010 Nov 18.
46. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
47. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol.* 2009 Dec;10(4):185–91. DOI: 10.1007/s10195-009-0077-z. Epub 2009 Nov 18.
48. Skljarevski V, Liu P, Zhang S, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain who used versus did not use concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen: a post hoc pooled analysis of 2 randomized, placebo-controlled trials. *Pain Res Treat.* 2012;2012:296710. DOI: 10.1155/2012/296710. Epub 2012 Mar 18.
49. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152(10):2248–58. DOI: 10.1016/j.pain.2011.05.003. Epub 2011 Jun 21.
50. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician.* 2014;17(1):E45–60.

Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению

Балабанова Р.М.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Остеоартроз (ОА) — широко распространенное заболевание, особенно среди лиц старшей возрастной группы, основным клиническим проявлением которого является боль в коленных и тазобедренных суставах. Для купирования боли используют нестероидные противовоспалительные препараты с учетом их влияния на соматические болезни и хрящ. К препаратам, оказывающим патогенетическое действие при ОА, относится диацереин, блокирующий провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли и интерлейкин 1. Эффективность и безопасность генерического препарата артрокер показана в работах зарубежных и отечественных исследователей.

Ключевые слова: остеоартроз; интерлейкин 1; диацереин; артрокер.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению. Современная ревматология. 2014;(2):103–106.

Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment

Balabanova R.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522*

Osteoarthritis (OA) is a common disorder, seen most often in older patients. The main clinical symptom is pain in the knee and hip joints. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used to arrest pain taking into account the effect they have on somatic diseases and the cartilage tissue. Diacerein is one of the drugs exhibiting a pathogenetic effect in OA patients: it inhibits proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor and interleukin 1. The effectiveness and safety of the generic drug arthrocare were demonstrated in foreign and Russian studies.

Keywords: osteoarthritis; interleukin 1; diacerein; arthrocare.

Contacts: Rimma M. Balabanova; balabanova@irramn.ru

Reference: Balabanova RM. Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):103–106. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-103-106>

В последние годы проблеме остеоартроза (ОА) придается большое значение. В первую очередь это обусловлено высокой распространенностью этой патологии среди взрослого населения. По данным статистических отчетов Минздрава России, число пациентов с ОА в 2012 г. составляло 3 996 тыс. (3429,7 на 100 тыс. взрослого населения), что значительно превышает аналогичные показатели для других ревматических заболеваний. 60% пациентов с ОА — лица нетрудоспособного возраста (женщины старше 55 лет и мужчины старше 60 лет): в 2011 г. их было 2262 тыс., в 2012 г. — 2 395 тыс. Число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается: если в 2011 г. этот показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, то в 2012 г. он достиг 665,1 [1]. Эти цифры не отражают истинной распространенности болезни, так как статистические отчеты включают лишь пациентов, обратившихся в лечебные учреждения.

ОА наносит огромный экономический ущерб с учетом затрат на медицинское обслуживание, потерь трудоспособности, необходимости эндопротезирования суставов при прогрессировании болезни. Поэтому ранняя диагностика и

раннее начало терапии ОА имеют первостепенное значение для сохранения нормального качества жизни пациентов.

ОА — хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: синовиальная оболочка, субхондральная кость, хрящ, связочно-мышечный аппарат. В последние годы показано, что при ОА происходят изменения и в структуре костной ткани [2].

Основное клиническое проявление ОА — боль, по поводу которой пациенты обращаются к врачу. В возникновении боли участвуют различные механизмы, преимущественно воспалительного характера (см. таблицу).

Суставной хрящ не может быть источником болевых ощущений, так как не имеет иннервации, но его истончение повышает нагрузку на субхондральную кость, ремоделирование которой приводит к образованию остеофитов, микропереломов, что вызывает болевые ощущения в суставах. Структурные изменения суставов не всегда ассоциируются с болью. Это подтверждается исследованиями, в которых проводилось сравнение рентгенологических и клинических

проявлений при ОА [3]. В то же время Н.Г. Кашеварова и соавт. [4] показали, что боль является одним из факторов риска и прогрессирования гонартроза. При наблюдении в течение 5 лет 110 женщин 42–80 лет авторы отметили более значимое рентгенологическое прогрессирование ОА у пациентов с максимально выраженной болью и сделали заключение, что выраженность боли может служить предиктором прогрессирования ОА. Поэтому купирование боли является важнейшим компонентом комплексной терапии ОА.

Согласно национальным рекомендациям по лечению ОА [5], к препаратам, модифицирующим симптомы болезни, относятся быстро действующие средства — анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол и медленно действующие — так называемые хондропротекторы.

«Простые» анальгетики (парацетамол) могут использоваться у больных с умеренно выраженной болью без признаков воспаления. НПВП — препараты первого ряда для купирования боли и воспаления при ОА, однако при их выборе, особенно у лиц пожилого возраста, следует учитывать их переносимость и безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возможность развития сердечно-сосудистых катастроф, снижения функции почек, печени [6]. В исследовании МЕРИДИАН на основании анализа анкетирования почти 6 тыс. врачей амбулаторного звена показано, что для купирования боли 66,8% ревматологов предпочитают назначать селективные в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2 препараты, в частности мелоксикам (42,3%), нимесулид (25,2%) [7]. При выборе НПВП для купирования боли при ОА необходимо оценивать их влияние на хрящ. К хондропротективным НПВП относят ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид. По данным метаанализа [6], наиболее безопасны в отношении риска развития ЖКТ-кровотечений ацеклофенак и целекоксиб: сравнительный риск — 1,42 и 1,4 соответственно против 5,6 у напроксена. В то же время риск возникновения кардиоваскулярных катастроф наименьший у напроксена (1,09) и наиболее высокий у эторикоксиба (2,0).

Для уменьшения нежелательных явлений (системное действие), возникающих при пероральном/парентеральном или ректальном применении НПВП, у пожилых пациентов, особенно с коморбидными заболеваниями, требующими медикаментозной терапии, можно использовать локальные формы этих препаратов. При накожном нанесении лекарственного средства в зависимости от объема сустава увеличивается концентрация его действующего вещества в очаге воспаления и не повышается концентрация в плазме [8].

Медленно действующие симптоматические препараты оказывают не только позитивное влияние на выраженность боли и функцию суставов, но и хондропротективное действие. Наиболее изучена эффективность сульфатированных глюкозаминогликанов (хондроитина сульфата и глюкозамина) как в монотерапии, так и в комбинированной форме [9].

Воспалительная боль при ОА в основном связана с субхондральной костью, процессами регуляции костеобразования, в котором участвуют гормоны, факторы роста, цитокины. Особая роль отводится провоспалительным цитокинам — интерлейкину (ИЛ) 1, 6, 17, медиаторам воспаления — простагландинам, лейкотриенам. При ОА хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к этому цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты — матриксные

Причины боли при ОА

Ткань	Механизм боли
Синовиальная оболочка	Воспаление
Субхондральная кость	Внутрикостная гипертензия
Костная ткань	Микропереломы
Связки	Растяжение
Энтезисы	Воспаление
Капсула сустава	Воспаление, растяжение
Мышцы	Спазм

протеазы (МП), являющиеся агрессивными факторами деградации коллагена и протеогликанов хряща, при этом снижается экспрессия тканевого ингибитора МП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы 2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления [10].

ИЛ1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-МП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие ИЛ1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота (NO), повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, NO, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ1 (ИЛ1ар), сам активирует ИЛ1. NO влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. ИЛ1 β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина способствует разрушению субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ1, на катаболизм хряща, субхондральной кости и делает этот цитокин мишенью терапевтической стратегии при ОА [11].

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина (ацетилированная форма реина) при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ1, подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию этого цитокина. Диацереин опосредованно повышает концентрацию ИЛ1ар, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NF κ B в ядро, снижая тем самым экспрессию NF κ B-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ1, 6, NO и МП, способствующих усиленному разрушению компонентов хрящевого матрикса. Реин способен блокировать и «восходящий» путь сигнального киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста: трансформирующего фактора роста 1 β и 2 β , влияющего на активность хондроцитов и их способность продуцировать

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлено также его свойство увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками.

Взаимоотношению процессов минерализации в субхондральной кости и прогрессированию ОА уделяется пристальное внимание [2]. К настоящему времени проведено большое число работ, подтвердивших клиническую эффективность диацереина [12, 13].

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, $p=0,007$). Меньшей была скорость прогрессирования в течение 3-летнего приема препарата: в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм/год в группе плацебо, что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина. В эндопротезировании тазобедренных суставов в период лечения и через 3 мес после его завершения нуждались 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [14].

В отечественной литературе имеются данные о клиническом эффекте артрокера — генерика артродарина [15–17]. С.М. Носков и соавт. [18] представили результаты открытого рандомизированного полугодового исследования, в котором оценивали не только клинические параметры, но и данные рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных ОА, которые в течение 3 мес получали либо диацереин (артрокер) + НПВП (1-я группа) либо только НПВП (2-я группа). Для оценки последнего действия препарата после прекращения терапии пациентов наблюдали еще 3 мес. В 1-й группе достоверно уменьшились выраженность боли в покое и ночная боль, улучшилось качество жизни по опроснику SF-36, потребность в НПВП через 3 мес снизилась на 22%, к 6-му мес — на 15%. Уменьшения потребности в НПВП у пациентов 2-й группы не отмечено. По данным МРТ у пациентов 1-й группы не выявлено уменьшения толщины хрящевой пластинки, но уменьшилась выраженность синовита, что расценено как влияние диацереина на воспаление и замедление прогрессирования ОА.

Интересно, что при сравнении эффективности трех препаратов: хондроитина сульфата, диацереина и зинаксина при 3-месячном курсе лечения особых различий не получено: выраженность боли по ВАШ до и после лечения для хондроитина сульфата составила 51,8 и 26,8 мм, для диацереина — 52,6 и 31,1 мм, для зинаксина — 52 и 35 мм соответственно. 50% улучшение достигнуто соответственно у 65, 70, 45% больных, т. е. у пациентов, получавших диацереин, отмечены лучшие результаты [18].

Представляют интерес данные об увеличении секреции инсулина у больных сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом на фоне приема диацереина, что очень важно и для пациентов с ОА, имеющих эти заболевания [19].

В Индии было проведено открытое мультицентровое постмаркетинговое исследование, которое включало 7923 больных гонартрозом, получавших в течение 12 нед 100 мг/сут диацереина. Отмечено снижение выраженности боли по ВАШ к 4-й неделе на 21,8% и к концу исследования на 59,9%. Эффект лечения оценили как хороший и очень хороший 82,3% больных. Из нежелательных явлений отмечены: диарея в 2,9% случаев, гастрит в 0,99%, абдоминальный дискомфорт в 0,44%, тошнота в 0,61%, рвота в 0,3%. Нежелательные явления были слабо или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. [20]

Таким образом, по современным представлениям, в патогенезе ОА важную роль играет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения активного лечения, направленного на различные звенья иммунного воспаления. Диацереин продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении ОА коленных и тазобедренных суставов.

Важной проблемой у пожилых больных ОА являются коморбидные заболевания, в частности остеопороз, опасность которого заключается в возникновении переломов, чаще всего в области шейки бедра, с последующей необходимостью эндопротезирования сустава. Поэтому в комплексную терапию у таких пациентов необходимо включать препараты, влияющие на процессы костеобразования [2].

Представленные данные свидетельствуют о многокомпонентном генезе боли при ОА, купирование которой требует комплексного подхода с использованием как НПВП, так и препаратов, влияющих на патогенез болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 г. Статистические материалы МЗ РФ. Москва; 2013. Доступ по ссылке: http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1_Zabolevaemosty_vsego_naseleniya_Rossii_v_2012_godu.DOC?1390980203 [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2012 g. Statisticheskie materialy MZ RF. Moscow; 2013. Available from: http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1_Zabolevaemosty_vsego_naseleniya_Rossii_v_2012_godu.DOC?1390980203]
2. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):696–702. [Zaitseva EM, Alekseeva LI, Nasonov EL. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):696–702. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-696-702>.
3. Lachance L, Sowers M, Jamadar D, et al. The experience of pain and emergent osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(6):527–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2000.0429>.
4. Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):387–90. [Kashevarova NG, Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Pain as one of the risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):387–90. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1249>.
5. Алексеева ЛИ. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 573–88. [Alekseeva LI. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National management]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 573–88.]
6. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие пре-

- параты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 66–85.
- [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetizing preparations in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 66–85.]
7. Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Российский журнал боли. 2012;3(36–37):10–4. [Yahno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syroegin AV. The results of open multicenter study «Meridian» for assessment of pain syndromes prevalence in ambulatory and therapeutic preferences of physicians. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;3(36–37):10–4. (In Russ.)]
8. Moore RA, Tramer MR, Carall D. Quantitative systemic review of topically applied NSAIDs. *Brit Med J*. 1998;316:333–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.316.7128.333>.
9. Алексеева ЛИ. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. [Alekseeva LI. Symptomatic preparations of the slowed-down action at osteoarthritis treatment. *Consilium medicum*. 2009;11(9):100–4. (In Russ.)]
10. Van de Loo F, Joosten LA, van Lent PL, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan – induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(2):164–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380204>.
11. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, et al. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(2):171–7.
12. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–906. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.17.1899>.
13. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4055–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23056>.
14. Dougades M, Nguen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11%3C2539::AID-ART434%3E3.0.CO;2-T).
15. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диацереин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012. С. 37. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. *Diatserrein v terapii bol'nykh osteortrozom i ozhireniem* [Diatserrein in therapy of patients osteortrozy and obesity]. Tezisy VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». 2012. P. 37.]
16. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диацереина при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012. С. 109. [Leushina EA, Simonova OV. *Klinicheskaya effektivnost' diatseraina pri osteoartroze sustavov kistei* [Clinical efficiency diatserrein at osteoarthritis of joints of brush-es]. Tezisy VII Vserossiiskoi konferentsii «Revmatologiya v real'noi klinicheskoi praktike». 2012. P. 109.]
17. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):23–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>.
18. Носков СМ, Широкова К, Шерина Т и др. Симптом-модифицирующие препараты медленного действия при остеоартрозе коленных суставов. Врач. 2013;(5):47–51. [Noskov S, Shirokova K, Sherina T, et al. Sustained-release symptom-modifying drugs for knee osteoarthritis. *Vrach*. 2013;(5):47–51. (In Russ.)]
19. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïv patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1591–4. DOI: 10.2337/dc11-0357. Epub 2011 May 24.
20. Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteo-arthritis of the knee (DOK). *J Indian Med Assoc*. 2008 Jan;106(1):54–6, 58.

Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза

Баранова И.А.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Москва, Россия
117997, Москва, улица Островитянова, 1

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГКОП) — наиболее частая причина вторичного ОП и основная причина лекарственного ОП. Переломы костей скелета регистрируют у 30–50% больных, длительно принимающих пероральные ГК, причем эти переломы развиваются при использовании любой суточной дозы ГК и при более высоких показателях минеральной плотности кости (МПК), чем при постменопаузальном ОП.

У больных, длительно или в высоких суточных дозах принимающих пероральные ГК, уменьшение МПК и ухудшение качества костной ткани, приводящие к развитию переломов, в большей степени связаны со снижением костного формирования. Это обосновывает применение противоостеопоротических препаратов, повышающих формирование кости в процессе ее ремоделирования. Терипаратид — рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон — усиливает функцию остеобластов, уменьшает апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивает дифференцировку предшественников остеобластов и способен предотвращать негативное влияние экзогенных ГК на кость.

По данным клинических исследований, лечение терипаратидом увеличивает МПК и снижает риск переломов позвонков у лиц, длительно принимающих пероральные ГК. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ГКОП, разработанными Российской Ассоциацией по остеопорозу совместно с Ассоциацией ревматологов России и Российским респираторным обществом, терипаратид является препаратом первого выбора для лечения ГКОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX). Терипаратид может быть назначен при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), а также при непереносимости других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их использования.

Ключевые слова: глюкокортикоиды; остеопороз; лечение; терипаратид.

Контакты: Ирина Александровна Баранова; baranova@ro.ru

Для ссылки: Баранова И.А. Новые возможности лечения глюкокортикоидного остеопороза. Современная ревматология. 2014;(2):107–110.

New possibilities for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis

Baranova I.A.

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
Ostrovityanov St. 1, Moscow, 117997*

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the most common cause of secondary osteoporosis (OP) and a main cause of drug-induced OP. Fractures of the skeleton are registered in 30–50% of patients who have taken oral glucocorticoids (GCs) for a long time, during which the fractures develop with the use of any daily GC dose and with higher bone mineral density (BMD) than in postmenopausal OP.

In patients who have taken oral GCs long or in high daily doses, decrease of BMD and low bone tissue quality leading to fractures are largely associated with the reduction of bone formation. This gives proof to the administration of antiosteoporotic agents that enhance the formation of bone during its remodeling. Teriparatide, a recombinant human parathyroid hormone, enhances osteoblast function, decreases the apoptosis of osteoblasts and osteocytes, increases the differentiation of osteoblast precursors, and can prevent the negative effect of exogenous GCs on bone. According to clinical trials results, teriparatide treatment increases BMD and reduces the risk of vertebral fractures in patients who have taken oral GCs long. In accordance of the clinical recommendations for the diagnosis, prevention, and treatment of GIO, which have been developed by the Russian Osteoporosis Association jointly with the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Respiratory Society, teriparatide is the drug of first choice for the treatment of GIO in men and women at high risk for fractures (with the history of fragility fractures or having high FRAX 10-year absolute fracture risk). Teriparatide may be prescribed in case of previous antiosteoporotic treatment failure (new fractures occurring during treatment and/or continuing to decrease BMD), as well as when other drugs to treat OP are intolerable or when there are contraindications to their use.

Keywords: glucocorticosteroids; osteoporosis; treatment; teriparatide.

Contact: Irina A. Baranova; baranova@ro.ru

For reference: Baranova I.A. New possibilities for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):107–110. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-107-110>

Глюкокортикоиды (ГК) назначают при различных воспалительных заболеваниях во многих областях медицины. Приблизительно 0,2–0,5% общей популяции принимают

пероральные ГК [1]. По данным недавно проведенного многонационального популяционного проспективного исследования, пероральные ГК принимали 3,1% женщин

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

55 лет и старше [2]. В связи с широким использованием этих препаратов глюкокортикоид-индуцированный остеопороз (ГКОП) является наиболее частой причиной вторичного ОП и основной причиной лекарственного ОП. По некоторым данным, переломы костей скелета регистрируют у 30–50% больных, длительно принимающих пероральные ГК [3]. В случае ГКОП переломы развиваются при использовании любой суточной дозы пероральных ГК [4] и при более высоких показателях минеральной плотности кости (МПК), чем при постменопаузальном ОП [5]. Наиболее частыми локализациями переломов являются позвонки, ребра, проксимальный отдел бедренной кости.

Патогенетические механизмы ГКОП включают прямое воздействие экзогенных ГК на костные клетки: ингибирование пролиферации и функции остеобластов, увеличение апоптоза остеобластов и остеоцитов, уменьшение апоптоза и увеличение жизни остеокластов. Кроме того, экзогенные ГК оказывают опосредованное влияние на кость, связанное с нарушением транспорта кальция в почках и желудочно-кишечном тракте, снижением выработки половых гормонов и негативным действием на нейромышечную систему, что приводит к увеличению риска падений [6, 7].

Бисфосфонаты уменьшают костную резорбцию, подавляя функцию остеокластов и увеличивая апоптоз этих клеток. По данным проведенных исследований, алендронат, ризедронат и золедроновая кислота увеличивают МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Для алендроната и ризедроната в плацебоконтролируемых исследованиях получены доказательства снижения риска переломов позвонков [8–15]. В Российской Федерации алендронат и золедроновая кислота в сочетании с кальцием и витамином D рекомендованы для профилактики и лечения ГКОП у женщин и мужчин. Тем не менее у больных, длительно или в высоких суточных дозах принимающих пероральные ГК, снижение МПК и нарушение качества костной ткани, приводящие к развитию переломов, в большей степени связаны со снижением костного формирования [16, 17]. Это обосновывает применение противоостеопоротических препаратов, повышающих формирование кости в процессе ее ремоделирования. Терапевтический — комбинационный человеческий паратиреоидный гормон, усиливает функцию остеобластов, уменьшает апоптоз остеобластов и остеоцитов, увеличивает дифференцировку предшественников остеобластов и способен предотвращать негативное влияние экзогенных ГК на кость [18]. Эти эффекты определили логичность использования терипаратида для лечения ГКОП, особенно у больных со значительным дефицитом костной массы и высоким риском переломов.

Первые клинические исследования показали существенное увеличение МПК поясничного отдела позвоночника у женщин в постменопаузе, принимавших для лечения ГКОП терипаратид и эстрогены, по сравнению с МПК пациенток, принимавших только эстрогены [19]. По данным количественной компьютерной томографии терипаратид по сравнению с бисфосфонатами больше увеличивает объемную минеральную плотность трабекулярной костной ткани позвонков и прочность позвонков у женщин в постменопаузе и мужчин, длительно принимающих пероральные ГК [20, 21].

Основные доказательства эффективности и безопасности терипаратида (20 мкг подкожно 1 раз в день) в сравнении с алендронатом (10 мг 1 раз в день) у больных ГКОП

были получены в двойном слепом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, длительностью 36 мес. Дополнительно пациенты на протяжении всего исследования ежедневно принимали карбонат кальция (1000 мг элементарного кальция) и витамин D (800 МЕ). Первоначально были опубликованы результаты наблюдения за пациентами в течение 18 мес [22]. Исследование проводилось у 428 мужчин и женщин в возрасте от 22 до 89 лет с ОП, принимавших пероральные ГК в дозе ≥ 5 мг/сут в течение ≥ 3 мес. В него были включены пациенты с показателями МПК поясничного отдела позвоночника или проксимального отдела бедра по Т-критерию $\leq -2,0$ СО или Т-критерию $\leq -1,0$ СО при наличии ≥ 1 остеопоротического перелома, развившегося во время терапии пероральными ГК. В отличие от ранее выполненных исследований [8–14] лечение проводилось пациентам с более низкими исходными показателями МПК и высокой частотой переломов и предполагало необходимость более эффективной терапии.

Через 18 мес лечения увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными показателями составило 7,2% в группе терипаратида и 3,4% в группе алендроната, а МПК проксимального отдела бедра — 3,8 и 2,4% соответственно. Значимые различия между группами определены по МПК поясничного отдела позвоночника через 6 мес лечения ($p < 0,001$), по МПК проксимального отдела бедра через 12 мес лечения ($p = 0,005$). Частота новых переломов позвонков, выявляемых при рентгеноморфометрическом исследовании, была меньше при лечении терипаратидом, чем алендронатом (0,6% против 6,1%, $p = 0,004$). Отсутствовали различия между группами в частоте невертебральных переломов (5,6% против 3,7%, $p = 0,36$). Общая частота нежелательных явлений была одинакова, однако при лечении терипаратидом чаще регистрировалась гиперкальциемия в одном и более лабораторных исследованиях [22].

При последующем дополнительном анализе данных этого исследования проведена оценка эффективности терапии в подгруппах больных, принимавших разные суточные дозы пероральных ГК (< 5 ; ≥ 5 и < 15 ; ≥ 15 мг/сут) [23]. Через 18 мес терапии МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась в зависимости от суточной дозы пероральных ГК на 8,1; 6,6 и 4,6% в группе терипаратида и на 3,6; 2,8 и 2,3% в группе алендроната. Доза ГК не оказывала значимого влияния на изменения МПК проксимального отдела в обеих группах лечения.

Другой дополнительный анализ результатов основного исследования проведен у мужчин, женщин детородного возраста и женщин после наступления менопаузы [24]. Во всех подгруппах терипаратид больше увеличивал МПК поясничного отдела позвоночника через 18 мес по сравнению с алендронатом. Так, у женщин в постменопаузе при использовании терипаратида этот показатель составил 7,8% против 3,7% при лечении алендронатом ($p < 0,001$), у мужчин — соответственно 7,3 и 3,7% ($p = 0,03$), у женщин детородного возраста — 7,0 и 0,7% ($p < 0,001$). Различия в изменениях МПК проксимального отдела бедра между терипаратидом и алендронатом выявлены только у женщин детородного возраста. Эффективность терипаратида не зависела от возраста, менопаузального статуса, костного обмена и исходных показателей МПК у пациентов с ГКОП. У женщин в постменопаузе переломы позвонков выявлены при рентгеноморфометрии в 1 случае в группе терипаратида и в 6 случаях в группе алендроната ($p = 0,05$). У мужчин

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4 случая переломов позвонков зарегистрировано только при лечении алендронатом ($p=0,05$). У женщин детородного возраста переломов позвонков не выявлено ни в одной группе лечения. Различия в частоте невертебральных переломов между группами лечения были статистически недостоверны.

В дальнейшем были опубликованы результаты всего 36-месячного исследования [25]. Увеличение МПК при лечении терипаратидом в сравнении с алендронатом составило: в поясничном отделе позвоночника 11,0% против 5,3%, в проксимальном отделе бедра 5,2% против 2,7%, в шейке бедра 6,3% против 3,4% ($p<0,001$). В группе терипаратида переломы позвонков развились у меньшего числа больных: у 3 (1,7%) из 173, чем в группе алендроната: у 13 (7,7%) из 169 ($p=0,007$). По-прежнему не определено значимых различий в двух группах по частоте невертебральных переломов. Как и в 18-месячном исследовании, повышение уровня кальция в крови чаще наблюдалось в группе терипаратида.

Хотя в исследовании K.G. Saag и соавт. [25] оценена эффективность терапии терипаратидом в течение 36 мес, максимальная рекомендованная продолжительность лечения этим препаратом составляет 24 мес. Многие пациенты продолжают принимать пероральные ГК и нуждаются в продолжении противоостеопоротической терапии, поэтому в обычной клинической практике после завершения лечения терипаратидом назначают бисфосфонаты. Терипаратид может

быть препаратом предпочтения у женщин детородного возраста, принимающих пероральные ГК, с тяжелым ОП при условии закрытия эпифизарных зон роста. В отличие от бисфосфонатов, характеризующихся длительным периодом полувыведения из кости и способностью проникать через плаценту, терипаратид не удерживается костью после прекращения лечения и может быть назначен женщинам детородного возраста, в дальнейшем планирующим беременность.

По данным клинических исследований, лечение терипаратидом увеличивает МПК и снижает риск переломов позвонков у лиц, длительно принимающих пероральные ГК. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению ГКОП, разработанными Российской Ассоциацией по остеопорозу совместно с Ассоциацией ревматологов России и Российским респираторным обществом [26], терипаратид является препаратом первого выбора для лечения ГКОП у мужчин и женщин с высоким риском переломов (низкоэнергетические переломы в анамнезе или высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по FRAX). Терипаратид может быть назначен пациентам при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК), а также больным с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(11):135–57, vii. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00064-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00064-6).
2. Diez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011;49(3):493–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.05.007>.
3. Adler RA, Curtis JR, Weinstein RS, Saag K. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Feldman D, Marcus R, Nelson D, Rosen CJ. Osteoporosis, 3rd ed. San Diego: Elsevier-Academic Press; 2008. P. 1135–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-012370544-0.50046-X>.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):933–1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>.
5. Luengo M, Picado C, Delrio L, et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osneoporosis – a comparative study. *Thorax*. 1991;46(11):803–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.46.11.803>.
6. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18(10):1319–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0394-0>. Epub 2007 Jun 14.
7. Hofbauer LC, Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells. *Mol Endocrinol*. 2009;23(10):1525–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0069>.
8. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199807303390502>.
9. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2309–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199911\)42:11%3C2309::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199911)42:11%3C2309::AID-ANR8%3E3.0.CO;2-K).
10. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1006–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.1006>.
11. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2001;69(4):242–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-1060-8>.
12. De Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al. Investigators STOP Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006;355(20):675–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa053569>.
13. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):202–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200101\)44:11%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200101)44:11%3C202::AID-ANR27%3E3.0.CO;2-W).
14. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):277–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002230001146>.
15. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9671):1253–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
16. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and perspective. *Osteoporos Int*. 2004;18(10):1319–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0394-0>. Epub 2007 Jun 14.
17. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998;102(2):274–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2799>.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

18. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(9):905–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra067395>.
19. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998;102(8):1627–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI3914>.
20. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, et al. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):149–57.
21. Langsdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
22. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>.
23. Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2010;37(1):141–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090411>.
24. Langsdahl BL, Marin F, Shane E, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int.* 2009;20(12):2095–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>.
25. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3346–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24879>.
26. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. 2014. В печати. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshchin 18 let i starshe* [Clinical recommendations. Diagnostics, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis at men and women of 18 years also is more senior]. 2014. In the press.