

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.И. Бялик, д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия
А.И. Дубиков, д.м.н., Владивосток, Россия
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия
М.М. Костик, к.м.н., С.-Петербург, 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
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия
Т.А. Раскина, д.м.н., Кемерово, Россия
А.П. Ребров, д.м.н., Саратов, Россия
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак, д.м.н., Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль
А. Баланеску, профессор, Румыния
Е. Кухарж, профессор, Польша
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан
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.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
M.M. Kostik, MD, PhD, St. Petersburg, 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
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 28,
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://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**

4'14

Современная
ревматология,
2014, №4, 1–103

Отпечатано
в типографии
ООО «Логан»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Насонов Е.Л.

Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ребров А.П., Апаркина А.В., Акулова А.И., Гайдукова И.З.

Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола	14
--	----

Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Захарова Е.Ю.

Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт	17
---	----

Орлова Е.В., Каратеев Д.Е.

Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания	25
---	----

Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е.

Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии	33
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В.

Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи	39
---	----

Койлубаева Г.М., Руденко Р.И., Абдулкадырова З.А., Эралиева В.Т.

Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая)	43
--	----

ОБЗОРЫ

Бестаев Д.В., Бестаева Т.Д.

К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите	48
---	----

Олюнин Ю.А.

Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия	54
--	----

Чичасова Н.В.

Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями	60
--	----

Хлабошина В.Н., Амирджанова В.Н.

Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом	72
--	----

Чичасова Н.В.

Ингибитор фактора некроза опухоли α голимумаб в лечении ревматоидного артрита	76
--	----

Балабанова Р.М., Подряднова М.В.

Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите	86
--	----

Каратеев А.Е.

Достоинства и недостатки диацереина	90
---	----

ИНФОРМАЦИЯ

«Горячие» темы современной ревматологии	96
---	----

C O N T E N T S

LECTURES

Nasonov E.L.

New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab	4
---	---

ORIGINAL STUDIES

Rebrov A.P., Aparkina A.V., Akulova A.I., Gaidukova I.Z.

Specific features of diagnosis of ankylosing spondylitis in the presence of uveitis in persons of different sex	14
---	----

Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N., Zakharova E.Yu.

The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience	17
---	----

Orlova E.V., Karateev D.E.

Efficiency of teaching patients with early-stage rheumatoid arthritis	25
---	----

Luchikhina L.V., Karateev D.E.

New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy	33
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Imametdinova G.R., Chichasova N.V.

Adult-onset Still's disease: Clinical cases	39
---	----

Koilubaeva G.M., Rudenko R.I., Abdulkadyrova Z.A., Eralieva V.T.

Efficiency of using rituximab in a patient with generalized granulomatosis with polyangiitis: A case report	43
---	----

REVIEWS

Bestaev D.V., Bestaeva T.D.

Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis	48
---	----

Olyunin Yu.A.

Rheumatoid arthritis: A major symptom and symptomatic therapy	54
---	----

Chichasova N.V.

Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments	60
--	----

Khlaboshina V.N., Amirdzhanova V.N.

Biological agents for endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis	72
--	----

Chichasova N.V.

The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis	76
--	----

Balabanova R.M., Podryadnova M.V.

Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis	86
---	----

Karateev A.E.

Diacerein: Advantages and disadvantages	90
---	----

INFORMATION

Hot topics in modern rheumatology	96
---	----

ЛЕКЦИЯ

Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба

Насонов Е.Л.

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

Системная красная волчанка (СКВ) — мультифакторное заболевание, обусловленное сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвернутых апоптозу и нетозу. Идентифицирован широкий спектр генетических нарушений, ассоциирующихся с «чувствительностью» к развитию заболевания и/или определенными вариантами его течения. Существенно расширились знания о механизмах поликлональной В-клеточной активации при СКВ. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ.

Разработка генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологий позволила определить группу патогенетически значимых цитокинов, в том числе BLyS (B-lymphocyte stimulator — важнейший компонент цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток), интерлейкин (ИЛ) 6, 17, 18, интерферон типа 1, фактор некроза опухоли (ФНО) α , которые участвуют в развитии воспаления и повреждения внутренних органов.

Проведены широкомасштабные клинические исследования различных лекарственных средств, в первую очередь генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных СКВ. Первым ГИБП, который начали применять для лечения СКВ, был ритуксимаб (РТМ). Несмотря на отсутствие официальной регистрации для лечения СКВ, РТМ включен в рекомендации EULAR, ACR и Ассоциации ревматологов России по лечению СКВ. Специально разработанный для лечения СКВ белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1 λ) — предотвращает взаимодействие pBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может вызывать снижение выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировку В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, появление препарата позволит усовершенствовать фармакотерапию этого заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; инновационная терапия; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Евгений Львович Насонов; cancelar@irramn.ru

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба. Современная ревматология. 2014;(4):4–13.

New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab

Nasonov E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifactorial disease caused by complex interactions between the genetic and environmental factors underlying various innate and adaptive immunity disorders, including cytokine hyperproduction, abnormal B cell activation, impaired intra-cellular T-cell signaling, and defective apoptotic and necrotic cell clearance. A broad spectrum of genetic disorders associated with susceptibility to the disease and/or its definite variants has been identified. Our knowledge concerning the mechanisms of polyclonal B cell activation in SLE has advanced substantially. Various defects in the T cells regulating a B cell immune response have been detected.

The development of genetic, epigenomic, transcriptomic, and proteomic technologies could identify a group of pathogenetically relevant cytokines, including BLyS (the B-lymphocyte stimulator is the most important component of cytokine-mediated regulation of B cell function, proliferation, and differentiation), interleukin (IL) 6, 17, 18, type 1 interferon, and tumor necrosis factor- α , which are involved in the development of visceral inflammation and damage.

Large-scale clinical trials of different medications, primarily biological agents (BA), were conducted in patients with SLE. Rituximab (RTM) is the first BA to be used to treat this disease. Despite its official registration for the therapy of SLE, RTM is included in the EULAR, ACR, and Russia's Association of Rheumatologists guidelines for its treatment. Belimumab, a fully human recombinant IgG1 λ monoclonal antibody, specially designed to treat SLE, prevents the interaction of pBLyS with the receptors of autoreactive transitional and naive B cells, giving rise to the suppression of B cell hyperresponsiveness, autoantibody synthesis in particular. In addition, BLyS block may cause decreased survival of B cells in the germinal centers of lymphoid organs, differentiation of memory B cells into autoantibody-producing cells, and synthesis of proinflammatory cytokines (IL-21, IL-17, and others) that play an important role in the immunopathogenesis of SLE. Despite its moderate efficacy, belimumab will be able to improve pharmacotherapy for this disease.

ЛЕКЦИЯ

Key words: *systemic lupus erythematosus; innovative therapy; biological agents.*

Contact: *Evgeny Lvovich Nasonov; cancelar@irramn.ru*

For reference: *Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):4–13.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-4-13>

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1]. Характерной особенностью СКВ являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, наиболее ярким проявлением которых является синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов [2].

В последние годы отмечается нарастание заболеваемости и распространенности СКВ, что, вероятно, связано с одной стороны, с улучшением диагностики, а с другой — с увеличением продолжительности жизни пациентов. По данным эпидемиологических исследований, в США частота СКВ составляет 5,1 новых случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность — 52,2 на 100 тыс. населения [3, 4]. Клинические проявления СКВ варьируют от относительно благоприятного умеренного поражения кожи и суставов до тяжелого поражения почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и других органов, что в отсутствие терапии быстро приводит к смертельному исходу. Согласно материалам многоцентрового исследования (Euro-lupus project), посвященного распространенности и клиническим особенностям СКВ, наиболее частым проявлением болезни является артрит (48%), у трети пациентов имеется поражение кожи, у 28% — активный нефрит [5]. Примечательно, что обнаружение классического диагностического маркера СКВ — антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — ассоциируется с увеличением риска развития волчаночного нефрита (ВН; ОР 1,79) и гемолитической анемии (ОР 2,49), а волчаночно-го антикоагулянта (ВА) — риска антифосфолипидного синдрома (АФС; ОР 1,2–1,53). В последние годы 10-летняя выживаемость пациентов с СКВ существенно возросла и достигает 92%. В течение первых 5 лет болезни основной причиной летальности являются поражение внутренних органов, связанное с высокой активностью болезни, и инфекционные осложнения (60%), а в последующие годы — тромботические осложнения (около 30%). Ярким свидетельством прогресса в изучении СКВ стала разработка новых классификационных критериев заболевания [6], которые дают более точную характеристику спектра клинических проявлений СКВ и повышают роль лабораторных (иммунологических) нарушений в диагностике заболевания.

СКВ — мультифакторное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических (предрасположенность) и внешнесредовых факторов, лежащих в основе многообразных нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе гиперпродукции цитокинов, патологической активации В-клеток, нарушения внутриклеточной сигнализации Т-клеток, дефектов клиренса клеток, подвернутых апоптозу и нетозу. Полномасштабный скрининг генома позволил идентифицировать широкий спектр генетических нарушений (гены компонентов комплемента и Fcγ-рецепторов, ITGAM, PRDM1-ATG5,

TNFAIP3 и др.), ассоциирующихся с «чувствительностью» к развитию заболеванию и/или определенными субтипами (вариантами течения) болезни [7].

Существенный прогресс достигнут в расшифровке механизмов поликлональной В-клеточной активации, являющейся фундаментальным иммунопатологическим нарушением при СКВ [8]: преобладание незрелых В-клеток, увеличение количества CD27+/IgD- В-клеток памяти (post-swithed; резистентны к иммуносупрессии) и CD27-/IgD- В-клеток памяти (ассоциируется с ВН), функциональные дефекты регуляторных CD19+/CD24+ high/CD38high, синтезирующих «анти-воспалительный» цитокин интерлейкин (ИЛ) 10, и др. Выявлены разнообразные дефекты Т-клеток (нарушение внутриклеточной сигнализации, адгезии, костимуляции и др), регулирующих В-клеточный иммунный ответ, которые при СКВ имеют фенотип активированных/эффекторных клеток.

Разработка и практическая адаптация генетических, эпигеномных, транскриптомных и протеомных технологий с использованием ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии позволили идентифицировать группу патогенетически значимых цитокинов, в том числе BLyS (B-lymphocyte stimulator), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, интерферона (ИФН) типа 1, фактора некроза опухоли (ФНО) α, которые участвуют в развитии воспаления и повреждения внутренних органов, а, следовательно, могут быть «мишенями» для инновационной терапии СКВ [9]. Особый интерес вызывает В-лимфоцитарный стимулятор (B-lymphocyte stimulator — BLyS), известный также как В-клеточный активирующий фактор (B-cell-activating factor — BAFF) и лиганд суперсемейства ФНО13b, который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [10, 11]. Напомним, что семейство BLyS принадлежит к суперсемейству ФНО и включает два цитокина (лиганды), BLyS и APRIL (a proliferation-inducing ligand), которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и др.). На мембране В-клеток экспрессируются три типа рецепторов для BLyS и APRIL, BLyS рецептор 3 (BR3), трансмембранный активатор и кальциевый модулятор и цитофилиновый лиганд интерактор (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor — TACI) и В-клеточный антиген созревания (B-cell maturation antigen — BCMA). При этом BLyS более тесно взаимодействует с BR3, чем с другими рецепторами, а APRIL — только с TACI и BCMA. Идентифицировано две формы BLyS — связанная с клеточной мембраной и растворимая (р), причем только рBLyS проявляет биологическую активность. Сигнализация, индуцированная взаимодействием BLyS-BR3, регулирует гомеостаз В-клеток, приводит к увеличению «выживаемости» аутоантитело-продуцирующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Данные, полученные при изучении трансгенных мышей с гиперэкспрессией BLyS, свидетельствуют о том, что его гиперпродукция ассоциируется с раз-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяемые при СКВ

Препарат	Механизм действия	Показание
ГК	Индукция синтеза «антивоспалительных» цитокинов (ИЛ10, рецепторный антагонист ИЛ1, аннексин 1); подавление экспрессии молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (ИЛ2, ИЛ6, ФНО α); подавление процессинга и презентирования антигенов Т-лимфоцитам; подавление синтеза ЦОГ2	Все формы СКВ
НПВП	Подавление синтеза ЦОГ1 и ЦОГ2	Лихорадка, серозит, артрит
Аминохинолиновые препараты	Иммуномодулирующая активность (Toll-like рецептор 9): увеличение рН в лизосомах и интерференция с процессингом антигенов	Все формы СКВ. Эффективны в отношении артрита, недомогания, кожной сыпи, снижают риск развития тромбозов, атеросклеротического поражения сосудов, необратимого повреждения внутренних органов
АЗА	Иммуносупрессивная активность: аналог пурина, подавляющий синтез ДНК в лимфоцитах	Обострение СКВ, поддерживающая терапия ВН (III и IV класса); стероидсберегающий эффект
ЦФ	Иммуносупрессивная активность: алкилирующие метаболиты подавляют деление клеток за счет перекрестного связывания ДНК и синтеза ДНК в лимфоцитах	ВН и тяжелые проявления СКВ
МТ	Подавление воспаления и иммуномодулирующая активность: антифолатная активность	Умеренная активность СКВ с поражением кожи и суставов
ЦсА	Иммуносупрессивная активность: подавление активации кальциневрина, синтеза ИЛ2 и деления Т-клеток между G0- и G1-фазами	Умеренная активность СКВ
ММФ	Иммуносупрессивная активность: подавление синтеза монофосфатдегидрогеназы и гуанозина, пролиферации Т- и В-клеток	Умеренная/высокая активность СКВ; индукционная и поддерживающая терапия ВН
РТМ	Деплеция В-клеток	Умеренная/высокая активность СКВ; индукционная и поддерживающая терапия ВН
Белимумаб	Подавление активации аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток	Умеренная/высокая активность СКВ, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения АНФ и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии

Примечание. ЦсА — циклоспорин А.

витием волчаночноподобных аутоиммунных проявлений. У мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным синдромом (MRL/Mr-lpr/lpr, NZB/NZW F1) была выявлена гиперпродукция BlyS, а введение rBlyS-рецептора существенно продлевало жизнь.

Согласно современным рекомендациям («Лечение до достижения цели», «Treat to Target»), основная цель фармакотерапии СКВ — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний [12, 13]. Важное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и аминохинолиновые препараты [1] (табл. 1), тактика применения которых при СКВ представлена в табл. 2. Недавно разработаны международные рекомендации (EULAR, ACR), рекомендации Ассоциации ревматологов России, касающиеся лечения СКВ и ВН [14–17]. В соответствии с этими рекомендациями для лечения СКВ с невысокой степенью активности и без поражения жизненно важных органов должны быть использованы низкие дозы ГК и/или аминохинолиновые препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначают в течение короткого времени и только пациентам с низкой степенью вероятности развития нежелательных явлений (НЯ). При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьше-

ния их дозы возможно использование иммуносупрессивных препаратов, таких как азатиоприн (АЗА), мофетила микофенолат (ММФ) или метотрексат (МТ). При прогрессирующем течении СКВ с высокой активностью и тяжелым поражением внутренних органов ГК назначают в высоких (подавляющих) дозах. При критических ситуациях или неэффективности приема ГК внутрь применяют пульс-терапию метилпреднизолоном (МП). Иммуносупрессивные препараты назначают при прогрессирующем течении СКВ, высокой активности, поражении жизненно важных органов и систем, особенно при угрожающем течении с поражением почек, ЦНС, генерализованном васкулите, альвеолите. Для индукционной терапии (3–6 мес) используется циклофосфан (ЦФ) или ММФ в комбинации с пульс-терапией 6-МП и последующим назначением ГК внутрь. После достижения клинико-лабораторного эффекта иммуносупрессивные препараты используют в качестве поддерживающей терапии. Помимо основной терапии ГК и иммуносупрессивными препаратами, все пациенты должны получать аминохинолиновые препараты, а при наличии протеинурии — блокаторы ангиотензиновых рецепторов. При повышении уровня холестерина рекомендуется назначение статинов, а при риске тромбоза (АФС) — низкие дозы аспирина и/или варфарина.

ЛЕКЦИЯ

Таблица 2. Общие принципы лечения СКВ

Параметр	Низкая активность/ обострение	Умеренная активность/ обострение	Высокая активность/ обострение (без ВН)	Высокая активность/ обострение (ВН)
Типичные проявления	Кожная сыпь, артралгии, недомогание	Артрит, плеврит, перикардит, язвы в ротовой полости, ограниченная кожная сыпь, поражение почек	Распространенная кожная сыпь, тяжелый плеврит, перикардит, поражение ЦНС	Повышение АД, отеки, изменение осадка мочи
Индукционная терапия	Плаквенил 400 мг/сут, НПВП	Преднизолон 20–30 мг/сут; АЗА 2–3 мг/кг/сут, или МТ около 15 мг/нед, или ММФ 2–3 г/сут, или белимумаб по 10 мг/кг ежемесячно	Преднизолон около 60 мг/сут (или пульс-терапия МП 500–1000 мг х 3, в/в) и ММФ 2–3 г/сут; РТМ по 500–1000 мг еженедельно или 1 раз в 2 нед, в/в (максимальная суммарная доза – 2000 мг); ЦФ п/о или в/в	Преднизолон около 60 мг/сут (или пульс-терапия МП 500–1000 мг х 3, в/в) и ЦФ 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 мес (протокол NIH) либо по 500 мг каждые 2 нед, до 6 инфузий (протокол Euro-Lupus), или ММФ 2–3 г/сут, или РТМ по 500–1000 мг еженедельно либо 1 раз в 2 нед, в/в (максимальная суммарная доза – 2000 мг)
Поддерживающая терапия	Плаквенил 200 мг/сут	Преднизолон 5 мг/сут и АЗА 50 мг/сут, или МТ 10–15 мг/нед, или ММФ 750 мг/нед; плаквенил 200 мг/сут	Преднизолон ≤10 мг/сут и ММФ 1 г/сут или АЗА 50–100 мг/сут	Преднизолон ≤10 мг/сут, или ММФ 1 г/сут, или АЗА 50–100 мг/сут; плаквенил 200 мг/сут

Примечание. В/в – внутривенное введение (здесь и в табл. 3); п/о – перорально. АД – артериальное давление.

Прогресс в расшифровке патогенетических механизмов СКВ, в первую очередь роли В-клеток, а также неудовлетворенность результатами лечения СКВ, главным образом отдаленным прогнозом, стимулировало проведение широкомасштабных клинических исследований различных лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [18–20]. Действительно, длительная терапия ГК и иммуносупрессивными препаратами ассоциируется с развитием НЯ (атеросклеротическое поражение сосудов, инфекционные осложнения, остеопоротические переломы костей скелета, увеличение риска злокачественных новообразований и др.) и не тормозит накопление органных повреждений, приводящих к инвалидности и уменьшению продолжительности жизни пациентов [13].

Первым ГИБП, который начали применять для лечения СКВ, был ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела (мАТ) к CD20-антигену В-клеток [21]. Хотя в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) II/III фазы EXPLORER (Exploratory Phase II/III SLE evaluation of Rituximab) и LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), касающихся применения РТМ при СКВ, были получены отрицательные результаты [22, 23], это, вероятнее всего, связано с недостатками протоколов этих РПКИ, например применением очень высоких доз ГК. Отсутствие официальной регистрации для лечения СКВ существенно не повлияло на отношение к РТМ как эффективному препарату у таких пациентов [24, 25] и послужило основанием для его включения в рекомендации EULAR [14], ACR [15] и Ассоциации ревматологов России [16] по лечению СКВ. Кроме того, РТМ зарегистрирован для лечения системных некротизирующих васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами и входит в клинические рекомендации по лечению этой группы заболеваний [26]. В настоящее время запланировано несколько открытых

исследований, посвященных оценке эффективности РТМ при ВН, в том числе как компонента индукционной и поддерживающей терапии без применения ГК [27]. Международный и российский опыт применения РТМ при СКВ детально рассмотрен в нашей предыдущей публикации [21].

Белимумаб (Belimumab, BENLYSTA, GlaxoSmithKline) – полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), предотвращают взаимодействие pBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток [28, 29], что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировке В-клеток памяти в аутоантитело-продуцирующие клетки и синтезу «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17 и др.), которые играют важную роль в иммунопатогенезе СКВ. Белимумаб – первый ГИБП, который специально разработан для лечения СКВ. Его внедрение в клиническую практику является одним из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет и стимулировало новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний [20, 30]. Зарегистрированными показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положительные результаты определения анти-нуклеарного фактора – АНФ – и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективностью стандартной терапии.

Белимумаб вводят путем внутривенных инфузий. Продолжительность полужизни ($T_{1/2}$) препарата составляет 19–20 дней, объем распределения небольшой (69–112 мл/кг), клиренс медленный (7 мл/сут/кг). На фармакокинетику белимумаба не оказывает влияние сопутствующая терапия НПВП, антималярийными препаратами, ГК, МТ, АЗА и ММФ. Длительность инфузии составляет 1 ч, доза –

ЛЕКЦИЯ

Таблица 3. Характеристика клинических исследований белимумаба при СКВ

Фаза	Исследование	Характеристика пациентов	n	Продолжительность лечения, дозы
I	LBSL01 (NCT00657007) [31]	СКВ со стабильным течением ≥ 2 мес до скрининга	70	21 день, белимумаб 1, 4, 10, 20 мг/кг 1 или 2 в/в через 21 день
II	LBSL02 (NCT00071487) [32]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 4) в момент скрининга, стабильная схема лечения СКВ, в анамнезе — АНФ+ или анти-дсДНК+	449	52-недельное РПКИ и 24-недельная продленная фаза, белимумаб 1, 4, 10 мг/кг в/в
III	BLISS-52 (NCT00424476) [34]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 6), стабильная схема лечения СКВ, АНФ+/анти-дсДНК+ в две различные временные точки	865	52-недельное РПКИ, белимумаб 1 или 10 мг/кг в/в
III	BLISS-76 (NCT00410384) [35]	Активная СКВ (индекс SS ≥ 6), стабильная схема лечения СКВ, АНФ+/анти-дсДНК+ в две различные временные точки	819	76-недельное РПКИ, белимумаб 1 или 10 мг/кг в/в; первичная конечная точка к 52-й неделе

10 мг/кг. Первые 3 инфузии препарата проводятся каждые 3 нед, а последующие — каждые 4 нед.

Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает 4 РПКИ. В основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) вошли 1693 пациента из 31 страны (223 клинических центра), открытая фаза этих исследований продолжается в настоящее время — более 7 лет (табл. 3) [29].

В исследовании I фазы оценивалась безопасность белимумаба в дозе 1, 4, 10 и 20 мг/кг [31]. Пациенты получили 1 или 2 дозы препарата в течение 21 дня. Установлены хорошая переносимость лечения и широкий спектр иммунологических эффектов, отражающий влияние препарата на различные субпопуляции В-клеток.

Данные, полученные в исследовании I фазы, послужили основанием для проведения РПКИ II фазы [32], в процессе которого пациентам назначали белимумаб в дозе 1, 4 и 10 мг/кг или плацебо (ПЛ) на фоне стандартной терапии. Хотя в этом исследовании не достигнута ни одна из намеченных первичных конечных точек — снижение показателя SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index — SS) к 24-й неделе, время до первого обострения СКВ на протяжении 52 нед, — свидетельствующих о более высокой эффективности белимумаба, чем ПЛ, были сделаны принципиально важные выводы, позволившие более правильно спланировать последующие РПКИ. Они касались особенностей сопутствующей терапии, времени оценки эффективности лечения, подбора пациентов в зависимости от базальных иммунологических нарушений (серопозитивные по АНФ $\geq 1:80$ и/или анти-дсДНК ≥ 30 МЕ/мл пациенты лучше отвечали на терапию белимумабом) и, самое главное, послужили основанием для разработки нового индекса эффективности терапии СКВ (SLE responder index — SRI). Этот индекс включает следующие параметры: динамика показателя SS на ≥ 4 пункта, отсутствие новых обострений в домене органов BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) 1A или 2B и стабильное состояние пациента по мнению врача (Physician's Global Assessment — PGA) — увеличение на $< 0,3$ пункта [33]. При анализе результатов II фазы выявлена существенно более высокая эффективность белимумаба по сравнению с ПЛ.

В настоящее время завершены 2 РПКИ III фазы, BLISS-52 и BLISS-76 [34, 35], результаты которых послужили основанием для регистрации препарата (табл. 4). Первичной конечной точкой BLISS-52 и BLISS-76 был индекс SRI, разра-

ботанный в рамках исследования II фазы. Критериями включения в исследования были стабильная базовая терапия аминохинолиновыми и иммуносупрессивными препаратами (МТ, АЗА, ММФ), ГК в течение 1 мес. При этом среднее значение индекса SLEDAI у пациентов, включенных в исследование, составило 9,6 преимущественно за счет мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений. Критериями исключения были тяжелое поражение почек и ЦНС.

В исследовании BLISS-52, в котором принимали участие российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль), было включено 865 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК [34]. Улучшение индекса SRI через 52 нед достоверно чаще имело место у пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ (51 и 58% против 44%). Различий в частоте НЯ на фоне лечения белимумабом и ПЛ не отмечено.

В исследовании BLISS-76 включено 819 пациентов, серопозитивных по АНФ и/или анти-дсДНК, длительность исследования составила 76 нед [31]. Не отмечено достоверных различий в эффективности белимумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению с ПЛ (40,6 против 33,8%). Однако на фоне лечения белимумабом в дозе 10 мг/кг через 52 нед улучшение индекса SRI наблюдалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ (43,2 против 33,8%), хотя результаты не достигали статистической достоверности через 76 нед.

Таким образом, в обоих исследованиях на фоне лечения белимумабом была достигнута первичная конечная точка (снижение SRI), что свидетельствует об эффективности препарата. Обращает на себя внимание меньшая эффективность лечения в исследовании BLISS-76, чем в BLISS-52, и некоторое ее снижение концу 76-й недели. Однако при использовании более «жестких» критериев (снижение SLEDAI на 5, 6 и 7 пунктов) эффективность терапии белимумабом (10 мг/кг) была достоверно выше, чем ПЛ ($p < 0,05$). В обоих исследованиях уменьшение индексов SLEDAI и BILAG было в первую очередь связано с положительной динамикой мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений. Как и в исследовании II фазы, на фоне лечения белимумабом наблюдалось снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений. Этот важный эффект особенно заметен в открытой фазе этих исследований (более 6 лет) и связан с механизмом действия белимумаба (нормализация роста и выживаемости В-клеток), для реализации которого требуется длительное время, а не с цитотоксическим эффектом препарата.

ЛЕКЦИЯ

Таблица 4. Эффективность белимумаба при СКВ по данным исследований фазы III

Параметр	ПЛ + стандартная терапия (n=287)	белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=288)	BLISS-52 белимумаб 10 мг/кг + стандартная терапия (n=290)	ПЛ + стандартная терапия (n=275)	BLISS-76 белимумаб 1 мг/кг + стандартная терапия (n=271)	белимумаб 10 мг/кг + стандартная терапия (n=273)
Первичные конечные точки эффективности, SRI (52-я неделя), % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	44	51 1,6 (1,1–2,2) p=0,0129	58 1,8 (1,3–2,6) p=0,0006	34	41; p=0,104 1,3 (0,9–1,9) p=0,104	43; p=0,021 1,5 (1,3–2,6) p=0,0207
Компоненты SRI: снижение SS≥4, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	46	53 1,51 (1,07–2,1) p=0,0189	58 1,71 (1,2–2,4) p=0,0024	36	43 1,36 (0,96–1,93) p=0,0869	47 1,63 (1,115–2,32) p=0,0062
отсутствие ухудшения индекса BILAG, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	73	79 1,38 (0,93–2,04) p=0,1	81 1,62 (1,09–2,42) p=0,01	65	75 1,63 (1,12–2,37) p=0,0108	69 1,2 (0,84–1,73) p=0,3
отсутствие ухудшения PGA, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	69	79 1,68 (1,15–2,47) p=0,0078	80 1,74 (1,18–2,55) p=0,0048	63	73 1,6 (1,11–2,30) p=0,012	69 1,32 (0,92–1,9) p=0,125
Вторичные конечные точки эффективности: обострение СКВ через 52 нед* ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ	84	126 0,75 (0,62–0,90) p=0,0026	119 0,76 (0,63–0,9) p=0,0036	82	85 0,89 (0,74–1,08) p=0,2324	84 0,93 (0,78–1,13) p=0,4796
SRI через 76 нед, % больных ОР (95% ДИ) по сравнению с ПЛ				32	39 1,3 (0,9–1,9) p=0,1	39 1,3 (0,9–1,9) p=0,13
Снижение дозы преднизолона ≥25% до <7,5 мг/сут,** % больных	12	20,6	18,6	12,7	19,2	17,5

Примечание. BLISS – Belimumab International SLE Study. * – время до первого обострения (дни, медиана); ** – между 40-й и 52-й недель.

Другой важной вторичной конечной точкой было снижение дозы ГК. Тенденция (хотя статистически недостоверная) к «стероидсберегающему» эффекту белимумаба была отмечена еще в исследовании II фазы. При суммарном анализе исследований BLISS-52 и BLISS-76 у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (10 мг/кг), по сравнению с ПЛ было возможным снижение дозы ГК (25% снижение дневной дозы <7,5 мг/сут через 52 нед). Отмечена четкая тенденция к положительной динамике показателей качества жизни (шкала FACIT Fatigue Scale и SF-36), особенно в исследовании BLISS-52 и при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг.

По данным суммарного анализа пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-76, через 52 нед у значительно большего числа пациентов, получавших белимумаб (1 и 10 мг/кг), чем ПЛ, отмечалось улучшение мышечно-скелетных и кожно-слизистых проявлений (домены BILAG и SS) и иммунологических нарушений (домен SS) [36]. У существен-

но меньшего числа пациентов выявлена отрицательная динамика более редко наблюдавшихся исходно (<16%) форм органной патологии, таких как васкулит, поражение ЦНС, а также гематологических и почечных нарушений.

Особый интерес представляет улучшение иммунологических показателей, подтверждающее клинические данные о выраженном иммуномодулирующем действии препарата. Так, по данным W. Stohl и соавт. [37], на фоне лечения белимумабом (анализ пациентов, вошедших в исследования BLISS-52 и BLISS-75) наблюдалась нормализация биомаркеров, отражающих активность СКВ, а именно гипергаммаглобулинемии, титров аутоантител (антител к ДНК, SM-антигену, антирибосомальных антител и антител к кардиолипину), а также увеличение концентрации C3- и C4-компонентов комплемента. Кроме того, отмечено снижение (на 20–25%) общего числа В-клеток и определенных субпопуляций В-лимфоцитов (наивных и активированных В-клеток и плазматических клеток), в то время как уровень

ЛЕКЦИЯ

Таблица 5. Частота НЯ (%) на фоне лечения белимумабом и ПЛ (фазы II и III)

Параметр	Стандартная терапия + ПЛ (n=675)	Стандартная терапия + белимумаб 1 мг/кг (n=673)	Стандартная терапия + белимумаб 10 мг/кг (n=674)
НЯ	92,4	93,0	92,7
Тяжелые НЯ	15,9	18,6	17,4
НЯ (>10%):			
головная боль	20,7	20,5	21,1
ОРВИ	10,3	19,0	17,5
артралгии	16,6	14,9	16,2
тошнота	12,1	13,1	12,9
мочевая инфекция	12,1	13,7	12,9
диарея	9,2	12,0	11,9
недомогание	10,4	10,5	9,8
Тяжелые НЯ (>1%)	15,9	18,6	17,4
По крайней мере 1 НЯ:			
пневмония	1,5	1,0	0,9
фебрильная лихорадка	0,4	0,7	1,3
мочевая инфекция	0,6	1,0	0,7
целлюлит	0,3	1,0	0,1

В-клеток памяти (CD20+/CD27+) и CD4+ и CD8+ Т-клеток не менялся.

По данным R.F. van Vollenhoven и соавт. [38], эффективность белимумаба у пациентов с высоким исходным значением индекса SELENA-SLEDAI (≥ 10), гипокомплементемией и увеличением уровня анти-дсДНК (по сравнению с ПЛ) была существенно выше, чем в общей популяции пациентов, получавших белимумаб. Кроме того, в этой подгруппе пациентов наблюдалось существенное улучшение отдаленных исходов, таких как частота обострений, потребность в ГК, и качества жизни.

Согласно критериям включения, в исследования BLISS не входили пациенты с активным ВН, а оценка параметров поражения почек специально не анализировалась. Тем не менее данные ретроспективного (post-hoc) анализа свидетельствуют о благоприятном действии белимумаба на функцию почек: снижение частоты обострений ВН, протеинурии (в том числе выраженной), увеличение частоты ремиссий, снижение серологической активности болезни [39]. При этом эффективность белимумаба была выше у пациентов, получавших ММФ и имевших высокую серологическую активность болезни. E.E. Flieger и соавт. [40] наблюдали пациентку с прогрессирующим пролиферативным ВН (класс III), у которой, несмотря на хороший клинический эффект ГК и ММФ (отменен из-за развития НЯ), сохранялась выраженная протеинурия. Назначение белимумаба привело к быстрому исчезновению протеинурии и развитию стойкой клинической ремиссии.

Большой интерес представляют данные клинических наблюдений, свидетельствующие о высокой эффективности монотерапии белимумабом в отношении поддержания ремиссии у пациентов с активным ВН, индуцированной РТМ и ММФ (отменен из-за развития НЯ) [41]. Недавно было показано, что у новозеландских мышей со спонтанно развивающимся волчаночноподобным заболеванием (NZB/W.F1) комбинированная терапия РТМ и блокатором BAFF-рецепторов более эффективно подавляет прогрессирование нефрита и других проявлений волчаночного процесса, снижает число В-клеток маргинальной зоны, плаз-

мобластов и патогенных аутоантител, чем монотерапия этими препаратами [42]. Следует также подчеркнуть, что увеличение концентрации BLyS коррелирует с активностью СКВ, мышечно-скелетными, кожными и почечными нарушениями и, что самое важное, прогрессированием поражения внутренних органов, по данным 5-летнего динамического наблюдения [43], а развитие обострения СКВ на фоне лечения РТМ ассоциируется с повышением концентрации BLyS [44]. Эти данные открывают перспективы для комбинированной (РТМ и белимумаб) и персонифицированной терапии СКВ с использованием белимумаба.

По данным РПКИ, белимумаб хорошо переносится, наиболее частыми НЯ были инфекционные осложнения, боль в суставах, головная боль, диарея, тошнота, изредка наблюдались инфузионные реакции, нейтропения и тромбоцитопения (табл. 5). Частота летальных исходов была выше в группах белимумаба, чем ПЛ (0,7 и 0,9% против 0,4%). Очень редко отмечено развитие тяжелых инфекций и депрессии, однако психические нарушения чаще имели место на фоне терапии белимумабом, чем ПЛ (0,8 против 0,4%).

Большой интерес представляют данные длительных пострегистрационных исследований [45] и предварительные результаты применения белимумаба в реальной клинической практике (табл. 6). E.M. Ginzler и соавт. [45] оценили эффективность и безопасность белимумаба в течение 7 лет непрерывной терапии у пациентов с СКВ (n=345), закончивших РПКИ — BLISS-52 и BLISS-76. В течение этого периода эффективность терапии (индекс SRI) отмечена у 57% (через 2 года) и у 65% (через 7 лет) АНФ-позитивных пациентов с СКВ. Частота обострений составила 7 и 9% соответственно. Отмечено снижение уровня антител к дсДНК на 40–60% по сравнению с исходным показателем. В течение этого периода удалось снизить среднюю дозу ГК на 50–55%. Особенно важно, что на фоне длительного применения белимумаба не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений и общей частоты НЯ и развития необычных НЯ. По предварительным данным, смертность в группе пациентов, получавших белимумаб, составила 0,4/100 пациентов-лет, что несколько ниже, чем смертность в общей по-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 6. Эффективность белимумаба по данным постмаркетинговых исследований

Источник	n	Основные проявления	Оценка эффекта	3 мес	Эффективность, % 6 мес	12 мес	Отмена, %	НЯ, %
A.D. Askanase и соавт. [48]	151	Артрит – 73,5%, мышечно-скелетные проявления – 51,0%, серозит – 17,2%	Мнение врача о 50% улучшении	47,8	58,2	Н. д.	13,2	9,3
C. Collins и соавт. [49]	384	Н. д.	Мнение врача о 50% улучшении	Н. д.	47,1	30,2	11,2	18,6
J. Yazdany и соавт. [50]	68	Артрит – 52%, мышечно-скелетные проявления – 19%, серозит – 8%	Общая оценка пациентом	Н. д.	Н. д.	Н. д.	26,5	5,9
A. Schwarting и соавт. [51]	102	Н. д.	Мнение врача об улучшении: ≥ 20%, ≥ 50%, ≥ 80%	Н. д.	78 42 9	Н. д.	4	2
K. Shum и соавт. [52]	68	Артрит – 77,9%, кожная сыпь – 42,6%, серозит – 19,1%	Мнение врача	Улучшение у 17 из 23 пациентов (артрит и сыпь)				
P. Brito Zenon и соавт. [53]	10	Кожная сыпь – 4 пациента, васкулит – 3, нефрит – 1	Мнение врача		Улучшение у 8 пациентов (80% – у 5)		20	
I. Parris и соавт. [54]	14	Артрит – 9 пациентов, кожная сыпь – 11, серозит – 3, поражение ЦНС – 4, цитопения – 3, неактивный ВН – 9			Снижение индексов SLAM (p=0,001) и SLEDAI (p=0,007); снижение дозы ГК (p=0,003)	Снижение индексов SLAM (p=0,028) и SLEDAI (p=0,012); снижение дозы ГК (p=0,008)		

Примечание. Н. д. – нет данных.

пуляции пациентов с СКВ – 1,63 [46]. Частота злокачественных новообразований составила 0,7/100 пациентов-лет. Это соответствует частоте злокачественных новообразований при СКВ, по данным эпидемиологических исследований (0,53/100 пациентов-лет) [47]. Развитие гипогаммаглобулинемии привело к прерыванию лечения только у 4 пациентов.

Результаты применения белимумаба при СКВ в реальной клинической практике представлены в табл. 6. A.D. Askanase и соавт. [48] опубликовали данные пострегистрационного применения белимумаба в 3 крупных ревматологических центрах США, которые указывают на его эффективность (около 50%) и относительную безопасность в реальной клинической практике. Имеются предварительные данные многоцентрового ретроспективного исследования OBSErve [51], касающегося применения белимумаба в реальной клинической практике (n=102). Наиболее частыми клиническими проявлениями в группе пациентов, получавших белимумаб, были артрит, высокий уровень анти-дсДНК, выраженное недомогание, сыпь, гипокомплементемия. Показаниями для назначения белимумаба были недостаточная эффективность предшествующей терапии (88%), ухудшение общего состояния (61%), необходимость снизить дозу ГК (40%). Через 6 мес клинический эффект отмечен у 78% (улучшение ≥ 20%), 42% (улучшение ≥ 50%) и 25% (улучшение ≥ 80%) пациентов соответственно. Отмечен явный стероидсберегающий эффект препарата. Из-за недостаточной эффективности или НЯ белимумаб был отменен только у 6% пациентов.

Таким образом, несмотря на умеренную эффективность белимумаба при СКВ, в первую очередь при иммунологически активном варианте заболевания, но без тяжелых потенциально смертельных проявлений (ВН, поражение ЦНС), разработка и внедрение препарата в клиническую практику – важный шаг вперед, который позволит усовершенствовать фармакотерапию этого заболевания. Учитывая данные

ЛЕКЦИЯ

клинических исследований и механизм действия белиму-маба (подавление накопления патологических аутореак-тивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впе-чатление, что это перспективный препарат для замедле-ния прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, ин-дуцированной высокими дозами ГК, ЦФ или РТМ, опти-мизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска

необратимого повреждения внутренних органов. Созда-ние белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применения ГИБП и соз-данием нового класса лекарственных препаратов — инги-биторов ВLyS, которые могут иметь важный терапевтиче-ский потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lisnevskaja J, Murphy G, Isenberg. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8).
2. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382:819–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60954-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60954-X).
3. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23177>.
4. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:257–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
5. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR, et al. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18:869–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120330910683>.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
7. Arriens C, Mohan C. Systemic lupus erythematosus diagnostics in the «omics» era. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:671–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.13.59>.
8. Tobon GJ, Izquierdo JH, Cañas CA. B lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity — focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:827254. DOI: 10.1155/2013/827254. Epub 2013 Sep 26.
9. Yat Hin Yap D, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus — from bench to bedside. *Nephrology*. 2013;18:243–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nep.12047>.
10. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365–73. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.33.
11. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BLyS и APRIL при системной крас-ной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–52. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BLyS and april in sys-temic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revma-tologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-545-552>.
12. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythe-matosus: recommendations from an interna-tional task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–67. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
13. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-tar-get and definition of treatment goals. *Autoimmunity Rev*. 2014;13(7):770–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.055. Epub 2014 Jan 27.
14. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism rec-ommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical prac-tice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1269–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.117200>.
15. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the manage-ment of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070367>.
16. Hahn BH, McMahon MA, Wilkins A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and man-agement of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797–808. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21664>.
17. Национальные рекомендации по лече-нию системной красной волчанки, 2013 (проект). Доступ по ссылке: [www.rheuma-tolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu sistemoi krasnoi volchanki, 2013 (proekt)] [National recommendations about treatment of a system red volchanka, 2013 (project)]. Available from: www.rheumatolog.ru
18. Stohl W. Future prospects in biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:705–20. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.136.
19. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet*. 2013;382:809–18. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60889-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60889-2).
20. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспек-тивы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревмато-логия 2014;52:311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52:311–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>.
21. Соловьев СК, Торгашина АГ, Насонов ЕЛ. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва: Издательство ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Solov'ev SK, Torgashina AG, Nasonov E.L. *Anti-V-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-In-cel-lular therapy in rheumatology: focus on ritux-imab. Nasonov EL, editor. Moscow: Izdatel'stvo IMA-PRESS; 2012. P. 119–52.]
22. Merrill JT, Newwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in mod-erately-to-severely active systemic lupus ery-thematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27233>.
23. Rovin BR, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of Rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the LUpis Nephritis Assessment with Rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26. DOI: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
24. Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus ery-thematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:ii66–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202204.
25. Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:106–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs285>.
26. Guerry M-J CL, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of Rituximab in anti-neutrophil cytoplasm anti-body-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):634–43.

ЛЕКЦИЯ

- DOI: 10.1093/rheumatology/ker150. Epub 2011 May 25.
27. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1280–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202844>.
28. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nature Biotechnol.* 2012;30:69–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2076>.
29. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;51(5):13–20. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(5):13–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>.
30. Runkel L, Stacey J. Lupus clinical development: will belimumab's approval catalase a new paradigm for SLE drug development? *Exp Opin Biol Ther.* 2014;14:491–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2014.884065>.
31. Furie R, Stohl W, Ginzler EM, et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2506>.
32. Wallace DJ, Stohl W, Ginzler EM, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1168–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24699>.
33. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1143–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24698>.
34. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
35. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30613>.
36. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200831>. Epub 2012 May 1.
37. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in the patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2328–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34400>.
38. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1343–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200937>. Epub 2012 Feb 15.
39. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013;22:63–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312465781>.
40. Fliebert EE, Korsten P, Koziolok MJ, et al. Successful treatment of a mycophenolate mofetil-refractory proliferative lupus nephritis with Belimumab in a 19-year-old woman. *Lupus.* 2013;22:1523–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120331350414>.
41. Kraaij T, Huizinga TWJ, Rabelink TJ, Onno Teng YK. Belimumab after Rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2122–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key369>.
42. Lin We Yu, Seshasayee D, Lee WP, et al. Dual B-cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in spontaneous or accelerated murine lupus model. *Arthritis Rheumatol.* 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38907>.
43. McCarthy EM, Lee RZ, Ni Gabhann J, et al. Elevated B lymphocyte stimulator levels are associated with increased damage in a Irish systemic lupus erythematosus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1279–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key120>.
44. Carter LM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. Elevated serum BAGG levels are associated with rising anti-double-strand DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2672–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38074>.
45. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41:399–07. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121368>.
46. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21955>.
47. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An International cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1481–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21029>.
48. Askanase AD, Yazdany J, Molta CT. Post-marketing experiences with belimumab in the treatment of SLE patients. *Rheum Dis Clin N Amer.* 2014;40:507–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.04.007>.
49. Collins C, Dall'Era M, Ogelsby A, et al. 12-month outcome response to belimumab at three months. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1740.
50. Yazdany J, Erkan D, Sanchez-Guerrero J, et al. Post-marketing experience with belimumab in US Lupus Centers: data from the Lupus Clinical Trials Consortium. Inc. (LCTC) National Patients Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):1605.
51. Schwarting A, Kosciensy VB, Carnarius H, et al. Outcome in systemic lupus erythematosus patients with belimumab in clinical practice setting: results from the OBSERVE study in German. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4117>.
52. Shum K, Buyon J, Franks A, et al. Favorable response to belimumab seen at three months. *Ann Rheum Dis.* 2012;71 (Suppl 3):673. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.615>.
53. Brito Zenon P, Caminal-Montero L, Chamorro A, et al. Blocking the human B lymphocyte stimulator molecule (BLyS) using a monoclonal antibody (Belimumab) in systemic lupus erythematosus: first results in real-life Spanish patients with refractory disease (BIOGEAS-SEMI Registry). *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.5447>.
54. Pardi I, Svenungsson E, Axelsson M, Gunnarsson I. Decreased SLE disease activity and corticosteroid usage and no renal flares during Belimumab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.3876>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола

Ребров А.П., Апаркина А.В., Акулова А.И., Гайдукова И.З.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

У больных анкилозирующим спондилитом (АС) увеит является самым распространенным внесуставным проявлением болезни (встречается в 20–40% случаев).

Цель исследования — изучение особенностей диагностики АС при наличии увеита у лиц разного пола.

Материал и методы. В исследование включено 94 пациента с АС. Оценивали частоту увеита, возраст пациентов на момент первого эпизода увеита, при манифестации клинических проявлений АС (воспалительная боль в спине, артрит, энтезит) и при установлении диагноза, а также активность заболевания у пациентов разного пола при наличии и отсутствии увеита.

Результаты исследования. Установлено, что увеит как внескелетное проявление АС у женщин встречается чаще (40%), чем у мужчин (15,8%). У женщин наличие увеита ассоциируется с ранним дебютом АС по сравнению с пациентками без увеита. При этом у женщин с увеитом диагноз АС устанавливали на 7 лет позже, чем у пациенток без увеита. У пятой части пациенток увеит дебютирует до появления симптомов поражения опорно-двигательного аппарата или одновременно с ними.

Выводы. Увеит встречается у женщин с АС чаще, чем у мужчин, и ассоциируется с поздним выявлением патологии опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; увеит; внескелетные признаки; системные проявления; диагностика.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Ребров АП, Апаркина АВ, Акулова АИ, Гайдукова ИЗ. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола. Современная ревматология. 2014;(4):14–16.

Specific features of diagnosis of ankylosing spondylitis in the presence of uveitis in persons of different sex

Rebrov A.P., Aparkina A.V., Akulova A.I., Gaidukova I.Z.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012*

In patients with ankylosing spondylitis (AS), uveitis is its most common extraarticular manifestation (it occurs in 20–40% of cases).

Objective: *to study the specific features of diagnosis of AS in the presence of uveitis in persons of different sex.*

Subjects and methods. *The study included 94 patients with AS. The rate of uveitis, patient age at its first episode, in the clinical manifestations of AS (inflammatory dorsalgia, arthritis, and enthesitis), and in making a diagnosis, as well as disease activity were estimated in patients of different sex in the presence and absence of uveitis.*

Results. *Uveitis as an extraskeletal manifestation of AS was established to be more common in women (40%) than in men (15.8%). In female patients, the presence of uveitis is associated with early-onset AS as compared to those without uveitis. At the same time the diagnosis of AS was made in the women with uveitis 7 years later than in those without this condition. In one fifth of the patients, uveitis occurred before or concurrently with the appearance of the symptoms of locomotive lesion.*

Conclusion. *Uveitis is more common in women with AS than in men and associated with the late detection of locomotive pathology.*

Key words: *ankylosing spondylitis; uveitis; extraskeletal signs; systemic manifestations; diagnosis.*

Contact: *Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru*

For reference: *Rebrov AP, Aparkina AV, Akulova AI, Gaidukova IZ. Specific features of diagnosis of ankylosing spondylitis in the presence of uveitis in persons of different sex. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):14–16.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-14-16>

Увеит (воспаление сосудистой оболочки глаза) является одним из наиболее частых внескелетных проявлений спондилоартритов (СпА) — анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), болезни Бехчета, ювенильных артритов [1, 2]. Он является самым распространенным внескелетным проявлением АС (20–40% случаев) [1, 3]. Увеит при АС встречается почти в 200 раз чаще, чем при ревматоидном артрите [4]. В первой декаде XXI в. отмечено изменение представлений о гендерных особенностях

АС — наблюдается быстрое увеличение доли женщин с АС [5–8]. В связи с этим появилось много данных об особенностях поражения опорно-двигательного аппарата при АС у женщин [5–8]. В то же время особенности внескелетных проявлений АС у женщин изучены в меньшей степени и являются интересной междисциплинарной проблемой, затрагивающей разные аспекты внутренних болезней, ревматологии и офтальмологии. Скудные знания о системных проявлениях болезни у лиц разного пола могут быть одной из причин поздней диагностики АС, особенно в случае, ко-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гда выраженность внескелетного поражения превосходит выраженность поражения опорно-двигательного аппарата.

Цель настоящего исследования — изучение особенностей диагностики АС при наличии увеита у лиц разного пола.

Материал и методы. В исследование включено 94 пациента, среди которых было 15 (15,96%) женщин и 79 (84,04%) мужчин с АС, диагностированным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев. Средний возраст женщин — $41,1 \pm 12,1$ года; средний возраст мужчин — 42 ± 18 лет. Пациенты находились на лечении в ревматологическом отделении Областной клинической больницы в 2010 г. [9].

Оценивали возраст пациентов при появлении увеита (первый эпизод), при манифестации клинических проявлений АС (воспалительная боль в спине, артрит, энтезит) и установлении диагноза. Определяли активность АС у женщин и мужчин: индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), ASDAS (AS Disease activity index) [10, 11], высокоскоростной CPB (вЧПБ) иммунофотометрическим методом на аппарате Hitachi.

Статистический анализ проводили с применением SPSS17. Для проверки соответствия распределения нормальному использовали методы Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка, нормальным считали распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение; для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В.И. Разумовского Минздрава России [12].

Результаты исследования. У женщин и мужчин, включенных в исследование, не установлено различий по возрасту: средний возраст женщин — $41,1 \pm 12,1$ года; средний возраст мужчин — 42 ± 18 лет ($p > 0,05$). Пациенты разного пола были сопоставимы по активности заболевания: индексы ASDAS (у женщин $3,4 \pm 1,1$; у мужчин $3,0 \pm 0,9$) и BASDAI (у женщин $4,5 \pm 3,0$; у мужчин $4,0 \pm 2,4$), $p > 0,05$. У 18 (19%) пациентов имелся в анамнезе увеит, подтвержденный офтальмологом. Увеит выявлен у 12 (15,8%) мужчин и 6 (40%) женщин ($p < 0,01$).

Средний возраст при развитии первого эпизода увеита у мужчин и женщин был сопоставим: $28 \pm 10,2$ и $28 \pm 9,8$ года ($p > 0,05$). У 3 больных (у 2 мужчин и у 1 женщины) явления увеита опередили развитие других симптомов болезни, у 5 больных (у 3 мужчин и у 2 женщин) дебют увеита совпал с появлением симптомов по-

ражения опорно-двигательного аппарата.

При отсутствии увеита длительность АС у женщин составила $8,88 [2,1; 12,6]$ года, у мужчин — $15,1 [2,2; 18,6]$ года, при наличии увеита — соответственно $18,5 [4,2; 21,1]$ и $16,6 [3,3; 4,6]$ года (различия в продолжительности болезни у лиц одного пола — $p < 0,05$). При отсутствии увеита средний возраст женщин при появлении симптомов заболевания составил $38,7 [33,3; 42,4]$ года, а при наличии увеита — $22 [18,2; 28,3]$ года ($p < 0,05$). Возраст мужчин при дебюте заболевания без увеита и с увеитом был примерно одинаков: соответственно $19,6 [16,4; 26,6]$ и $21,5 [17,3; 24,4]$ года.

При отсутствии увеита диагноз АС у мужчин и женщин был установлен в возрасте $37 [28; 44]$ и $45 [34; 48]$ лет соответственно ($p < 0,05$), при наличии увеита — в возрасте $30 [24; 36]$ и $34 [25; 34]$ лет.

Таким образом, разница между возрастом появления симптомов и возрастом установления диагноза АС без увеита составляла $5 \pm 4,1$ года для женщин и 17 ± 8 лет для мужчин. При наличии увеита диагноз АС после появления первых симптомов заболевания был установлен через 12 ± 7 лет у женщин и через $8,5 \pm 5$ лет у мужчин. До установления диагноза АС клинические проявления увеита имелись у 11 (11,7%) пациентов: у 8 (11,5%) мужчин и 3 (20%) женщин.

Обсуждение. Изучение особенностей диагностики АС у женщин и мужчин с увеитом является актуальным в связи с увеличением числа женщин, страдающих АС. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что увеит как внескелетное проявление АС чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В литературе представлена разноречивая информация о частоте увеита у женщин. По данным ряда исследований [13, 14], при АС увеит встречается несколько чаще у мужчин, чем у женщин. В то же время Y.M. Chung и соавт. [15] показали, что у женщин по сравнению с мужчинами чаще отмечаются острый передний увеит и его рецидивы.

В ходе настоящего исследования было установлено, что наличие увеита у женщин ассоциируется с ранним дебютом АС по сравнению с пациентками без увеита, при этом у женщин с увеитом диагноз АС был установлен на 7 лет позже, чем у женщин без увеита (рис 1, 2). Это может свидетельствовать о недостаточной осведомленности офтальмологов о возможности наличия АС у женщин с увеитом. При этом специалисты не учитывают, что увеит может появиться намного раньше первых проявлений АС или дебютиро-

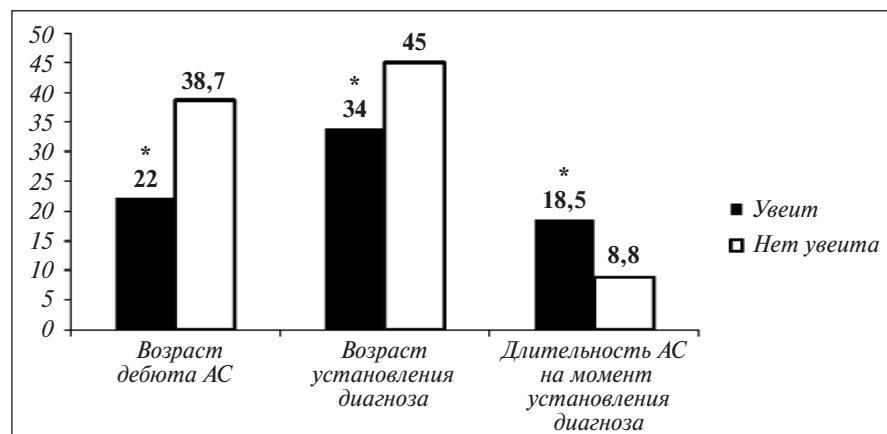


Рис. 1. Возраст дебюта АС и сроки установления диагноза у женщин с наличием и отсутствием увеита. * — $p < 0,05$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

вать на фоне АС, протекающего малосимптомно. Так, по данным исследования, проведенного в офтальмологической клинике Мадрида [16], у 41% пациентов с увеитом впервые был диагностирован СпА. По нашим данным, у пятой части женщин увеит дебютирует до появления симптомов поражения опорно-двигательного аппарата или одновременно с ними. Эти данные согласуются с результатами исследования В. Nolle и соавт. [17], которые показали сходную частоту поражения органа зрения как первого клинического проявления АС. Таким образом, увеит, особенно рецидивирующий, должен быть поводом для прицельного поиска АС, в том числе у женщин.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для уменьшения числа случаев поздней диагностики АС необходимо дополнительное информирование терапевтов, ревматологов и офтальмологов об особенностях внескелетных проявлений заболевания, при этом следует акцентировать внимание на возможности их появления у женщин не реже, чем у мужчин.

Выводы

1. Увеит как внескелетное проявление АС у женщин встречается чаще (40%), чем у мужчин (15,8%). Возраст женщин и мужчин на момент дебюта увеита сопоставим.

2. Наличие увеита у женщин ассоциируется с ранним дебютом АС по сравнению с пациентками без увеита. При

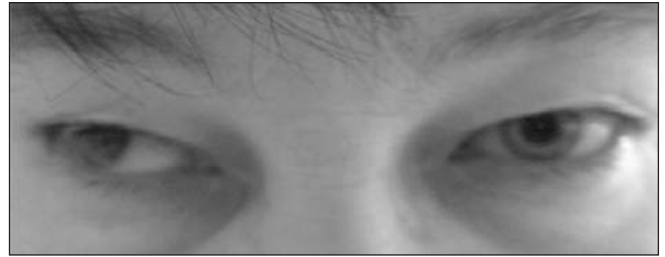


Рис. 2. Пациентка 48 лет. Рецидивирующий увеит, боль воспалительного характера в позвоночнике с 22 лет. С 30 лет — рецидивы гонита. В течение 22 лет наблюдалась с диагнозом «остеохондроз». В возрасте 44 года впервые установлен диагноз АС. На момент установления диагноза — потеря зрения до степени светоощущения, необходимость протезирования коленных суставов, тотальный анкилоз позвоночника. На фоне лечения инфликсимабом к 20-й неделе достигнута низкая активность заболевания, в течение 1,5 лет — отсутствие рецидивов увеита и периферического артрита

этом диагноз АС у женщин с увеитом был установлен на 7 лет позже, чем у женщин без увеита.

3. У пятой части женщин увеит дебютирует до появления симптомов поражения опорно-двигательного аппарата или одновременно с ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон ЛА, Танковский ВЭ. Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата; 2003. 208 с. [Katsnel'son LA, Tankovskii VE. *Uveity (klinika, lechenie)* [Uveitis (clinic, treatment)]. Moscow: 4th filial Voenizdata; 2003. 208 p.]
2. Насонов ЕЛ. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 72 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 72 p.]
3. Abel GS, Terry JE. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis. *Am Optom Assoc.* 1991;62:844–8.
4. Jimenez-Balderas FJ, Fernandez-Arrieta G, Camargo-Coronel A, Ake-Uc MA. Uveitis in adult patients with rheumatic inflammatory autoimmune diseases at a tertiary-care hospital in Mexico City. *J Rheumatol.* 2011;38(2):325–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100015>.
5. Feldtkeller E, Lind-Albrecht G. Impact of gender on outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:e2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204322>.
6. Van der Horst-Bruinsma I E, Zack DJ, Szumski A, et al. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1221–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202431>.
7. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOA cohort. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:633–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.060293>.
8. Van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1221–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202431>.
9. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
10. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–91.
11. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.100826>.
12. Реброва ОЮ, редактор. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа-Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu, editor. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTICA programs]. Moscow: Media-Sfera; 2002. 312 p.]
13. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 1989;16:792–6.
14. Abel GS, Terry JE. Ankylosing spondylitis and recurrent anterior uveitis. *Am Optom Assoc.* 1991;62:844–8.
15. Chung YM, Yeh TS, Liu JH. Clinical manifestations of HLAB27-positive acute anterior uveitis in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1989;43(2):97–104.
16. Conway RM, Graham SL, Lasser M. Incomplete Reiter's syndrome with focal involvement of the posterior segment. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23(1):63–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-9071.1995.tb01648.x>.
17. Nolle B, Both M, Heller M, Roeder JB. Typical questions from the rheumatologist to the ophthalmologist and cooperating radiologist. *Z Rheumatol.* 2008;67(5):360–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-008-0336-z>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт

Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Кузьмина Н.Н.¹, Захарова Е.Ю.²

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

²ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А;

²115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Основным медиатором для криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome — CAPS) является интерлейкин (ИЛ) 1β. В связи с этим в мире накапливается опыт применения ИЛ1-ингибиторов у пациентов с CAPS. Канакинумаб одобрен FDA и EMEA с 2009 г. для лечения CAPS, в Российской Федерации препарат зарегистрирован для применения при CAPS с 2011 г. Показана высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у пациентов с CAPS.

Цель исследования — представить российский опыт применения ИЛ1-ингибитора канакинумаба у детей с CAPS.

Материал и методы. В исследование включено 6 пациентов с CAPS: 4 с Muckle — Wells Syndrome (MWS) и 2 с синдромом Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID), среди них было 5 больных женского пола в возрасте от 3,5 до 40 лет и 1 пациент мужского пола 17 лет. У 2 пациенток (дочери 17 лет и матери 40 лет) констатирован семейный случай MWS. Давность заболевания составила от 3,5 до 33 лет. У всех пациентов проведен молекулярно-генетический анализ на мутацию гена NLRP3(CIAS1). У 4 больных с MWS выявлены мутации Thr436Ile и Thr438Ile, у матери и дочери — Thr350Met, у 2 больных с CINCA/NOMID мутаций не обнаружено. На момент исследования 1 больная с MWS принимала глюкокортикоиды (ГК) в дозе 0,1 мг/кг, остальные получали симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. Канакинумаб вводили каждые 8 нед подкожно в дозе 4 мг/кг при массе тела <15 кг, в дозе 2 мг/кг при массе тела >15 кг. К настоящему времени 2 больных с MWS получили 7 инъекций препарата (48 нед наблюдения), 2 больных с CINCA/NOMID — 6 инъекций (40 нед наблюдения) и 2 пациента с MWS — 2 инъекции (10 нед наблюдения).

Результаты исследования. У всех пациентов отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, купирование лихорадки, сыпи, глазных симптомов, снижение уровня острофазовых маркеров. Эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У пациентки с MWS удалось полностью отменить ГК. Нежелательных явлений не выявлено ни в одном случае.

Выводы. Опыт применения канакинумаба у пациентов с CAPS показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Более медленным оказалось снижение острофазовых маркеров у пациентов с синдромом CINCA/NOMID — наиболее тяжелой разновидностью CAPS.

Ключевые слова: криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS); лечение; канакинумаб; ингибиторы интерлейкина 1.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;(4):17–24.

The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Kuzmina N.N.¹, Zakharova E.Yu.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Research Center of Medical Genetics, Russian Academy of Medical Genetics, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

²1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Interleukin (IL) 1β is a major mediator of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). In this connection, the experience with IL-1 inhibitors used in patients with CAPS is being accumulated worldwide. Canakinumab was approved by FDA and EMEA in 2009 to treat CAPS and registered in the Russian Federation for this in 2011. The drug has been shown to be highly effective and well tolerated by patients with CAPS.

Objective: to present Russia's experience in using the IL-1 inhibitor canakinumab in children with CAPS.

Subjects and methods. The trial enrolled 6 CAPS patients, including 4 with Muckle-Wells Syndrome (MWS) and 4 with chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID), among whom there were 5 female patients aged 3.5 to 40 years and 1 male patient aged 17 years. Two patients (a 17-year-old daughter and her 40-year-old mother) were stated to have a familial MWS case. The duration of the disease was 3.5 to 33 years. All the patients underwent a molecular genetic analysis for mutations in the NLRP3 (CIAS1) gene. Four patients with MWS were found to have Thr436Ile and Thr438Ile mutations; the mother and her daughter had Thr350Met mutations; no mutations were detected in 2 patients with CINCA/NOMID. At the study, one female patient with MWS took gluco-

corticoids (GC) in a dose of 0.1 mg/kg; the others received symptomatic therapy with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Canakinumab was injected subcutaneously every 8 weeks in a dose of 4 mg/kg for patients with a body weight of <15 kg and in a dose of 2 mg/kg for those with a body weight of >15 kg. By now, 2 patients with MWS received 7 injections of the drug (a 48-week follow-up); 2 patients with CINCA/NOMID had its 6 injections (a 40-week follow-up) and 2 patients with MWS had 2 injections (a 10-week follow-up).

Results. All the patients showed a significant clinical improvement: recovery; elimination of fever, rash, and eye symptoms; and a reduction in the levels of acute-phase markers. The effect retained throughout the follow-up. GC could be completely discontinued in the female patient with MWS. No adverse events were observed in any case.

Conclusion. The experience in using canakinumab in the patients with CAPS showed the high efficacy and good tolerability of the drug. The decrease in acute-phase markers was slower in the patients with CINCA/NOMID, the most severe form of CAPS.

Key words: cryopyrin-associated periodic syndrome; treatment; canakinumab; interleukin-1 inhibitors.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):17–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-17-24>

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin Associated Periodic Syndrome – CAPS) представляют собой группу редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая включает: 1) семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria – FCAS/FCU); 2) синдром Макла – Уэльса (Muckle – Wells Syndrome – MWS); 3) хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID). Основные характеристики каждого из указанных синдромов представлены на рис.1.

Все три заболевания наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена *CIAS1*, известного также как *NALP3*, *PYPAF1*, *CATERPILLER1.1*, *NLRP3* [1–4]. Ген расположен на длинном плече 1-й хромосомы и кодирует белок криопирин. Его мутация приводит к нарушению функционирования NLRP3-инфламасомы, гиперактивации системы интерлейкина (ИЛ) 1 и развитию системного воспаления [5]. Мутация гена *CIAS1* (*NLRP3*) обнаруживается у 60% пациентов с CAPS, у 50–70% с MWS и 65–75% с синдромом CINCA/NOMID. Большинство случаев CINCA/NOMID – спорадические, хотя описаны и семейные случаи.

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом (как правило, на 1-м году жизни), рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов – от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также (для MWS и CINCA/NOMID) поражением ЦНС и периферической нервной системы. В настоящее время они рассматриваются как клинические варианты одного заболевания с различными выраженностью признаков, степенью тяжести патологического процесса и исходом, при этом FCAS/FCU считается самой

легкой формой, MWS занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжелым.

CAPS – истинно орфанные заболевания, частота их составляет 1–2 на 1 млн в США, однако в отдельных регионах, например во Франции, этот показатель более 1 на 360 тыс. В Германии ежегодно среди детей до 16 лет регистрируется от 2 до 7 новых случаев CAPS [4–6]. MWS – редкая патология, например, в США зарегистрированы единичные пациенты, в то время как в Европе их несколько десятков. Ввиду редкости этих заболеваний и недостаточной осведомленности о них врачей, по некоторым данным, до 44% пациентов с FCAS первоначально наблюдаются с неправильным диагнозом [7]. Однако если в прежние годы правильный диагноз устанавливали с задержкой до 40 лет, то в настоящее время этот период сократился до 1 года, что свидетельствует о большей информированности врачей об этих редких заболеваниях [8].

Диагностика CAPS чрезвычайно трудна в связи с тем, что приходится исключать большое число состояний, имеющих сходные с CAPS проявления. Это инфекционные, онкогематологические процессы, другие аутовоспалительные и ревматические заболевания, в том числе системный ювенильный артрит. Кроме того, формирование основных симптомов,



FCAS/FCU:

- ранний возраст дебюта;
- лихорадка, индуцированная холодом;
- сыпь по типу крапивницы;
- артралгии, конъюнктивит



MWS:

- семейные случаи, начало в разном возрасте;
- лихорадка, уртикарная сыпь, нейросенсорная тугоухость, артралгии/артриты, конъюнктивит/увеит;
- риск амилоидоза 20–40%, почечная недостаточность



Синдром CINCA/NOMID:

- раннее начало, обычно нет семейных случаев;
- лихорадка, уртикарная сыпь;
- суставные изменения, диспропорциональность развития, отставание в психомоторном развитии;
- прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, тяжелое поражение ЦНС, увеит;
- риск амилоидоза 25%, ранняя смерть

Рис. 1. Общая характеристика криопирин-ассоциированных периодических синдромов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Применение канакинумаба у больных CAPS в разных исследованиях

Источник	Тип исследования	Число больных	
		n	полный ответ, %
H. Lachmann и соавт., 2009 [26]	Двойное слепое рандомизированное	35	97
J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт., 2011 [28]	Открытое мультицентровое III фазы	166	78
R. Goldbach-Mansky и соавт., 2012 [29]	Открытое	6	5/6
H. Hoffman и соавт., 2012 [32]	Отдаленная безопасность	234	—
R. Caorsi и соавт., 2013 [30]	Клиническая практика	13	—

специфичных для CAPS (нейросенсорной тугоухости, амилоидоза с поражением почек и др.), может происходить уже во взрослом состоянии, при этом начало болезни нередко приходится на очень ранний возраст (первые годы жизни).

В обзоре, посвященном CAPS, J. Kuemmerle-Deschner и I. Naug [4] провели детальный анализ клинических проявлений CAPS. Выделены основные симптомы, обусловленные развитием системного воспаления и характеризующиеся следующими изменениями: кожные, мышечные и суставные, глазные изменения, прогрессирующая потеря слуха, скелетные проявления, поражение ЦНС. Кроме того, указаны проявления, которые могут отмечаться практически ежедневно с начала заболевания и длительно на всем его протяжении как в детстве, так и во взрослом состоянии: лихорадка, головная боль, артралгии/артриты, миалгии, абдоминальная боль, уртикарная сыпь, конъюнктивит, утомляемость. К отдаленным нарушениям относят нейросенсорную тугоухость, снижение зрения, когнитивных функций, тяжелое поражение ЦНС, задержку роста, костные и суставные деформации, остеопороз, АА-амилоидоз и почечную недостаточность. В зависимости от фенотипа CAPS выраженность этих проявлений различна. Так, пациенты с MWS часто жалуются на боль в животе, что в сочетании с симптомами хронической усталости и эмоциональной лабильности ведет к значительному нарушению качества жизни как самого пациента, так и членов его семьи. Кожные проявления варьируют от уртикарноподобной до эритематозной, папулезной сыпи и бляшечных элементов. Мышечные и суставные проявления зависят от тяжести заболевания. Пациенты с MWS часто жалуются на артралгии и кратковременные артриты (лучезапястных, коленных и голеностопных суставов), боль в конечностях и мышцах. Тяжелые деформации суставов, сгибательные контрактуры более характерны для пациентов с синдромом CINCA/NOMID. У них встречаются глазные нарушения в виде конъюнктивита, эписклерита, кератита, переднего и заднего увеита, особенно тяжело протекающие и имеющие негативный прогноз в 50% случаев. Более чем у 80% больных в процесс вовлечен зрительный нерв. Проявления, как правило, носят двусторонний характер и часто ассоциируются с хроническим менингитом [9]. Прогрессирующая потеря слуха является одним из кардинальных симптомов MWS и CINCA/NOMID. Тугоухость — нейросенсорная, а не кондуктивная, это важно учитывать при оценке симптомов и установлении диагноза. Ухудшение слуха обусловлено дегенерацией сенсорных структур кортиевого органа, развивается в зависимости от типа мутации, постепенно, и в первые годы заболевания может быть выявлено только при аудиографии, чаще у пациентов с MWS, а при CINCA/NOMID в ряде случаев отмечается уже

в дебюте заболевания. В дальнейшем, по мере течения заболевания, снижение слуха нередко становится основной причиной инвалидизации [10]. Скелетные нарушения, суставные деформации свойственны исключительно пациентам с CINCA/NOMID. Характерная артропатия, обусловленная асимметричным разрастанием хряща, неконтролируемая гипертрофия надколенников и эпифизов длинных трубчатых костей встречаются у 60% пациентов с CINCA/NOMID [11]. В отличие от других проявлений ненормальное формирование костной ткани меньше всего поддается таргетной (ИЛ1-ингибиторами) терапии [12]. Тяжелые нарушения ЦНС, наиболее характерные для CINCA/NOMID, включают асептический менингит, повышение внутричерепного давления, и как следствие — выявление при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга признаков атрофии мозга и расширения желудочков. От тяжести этих изменений зависит и степень нарушения когнитивных функций. В дальнейшем возможны также судорожные состояния, инсульты и тромбозы (сосудистые окклюзии). У 1/4 пациентов с MWS развивается амилоидоз [13], 20% больных с CINCA/NOMID умирают от различных осложнений (инфекции, васкулит, амилоидоз) еще в детском возрасте [14].

Характерным и обязательным признаком CAPS является повышение уровня острофазовых маркеров: СОЭ, СРБ и SAA (важный биомаркер для оценки риска развития АА-амилоидоза, приводящего к формированию хронической почечной недостаточности и ранней смерти). К другим важным маркерам воспаления относятся также кальций-связывающие белки S100A12 и S100A8/S100A9 (MRP8/14). Эти показатели имеют особое значение для оценки динамики активности системного воспаления и предсказания развития обострений [15]. Отмечена значительная корреляция этих маркеров с ответом на терапию [16, 17].

До расшифровки патогенетических механизмов развития CAPS и появления концепции таргетного ИЛ1-воздействия на патологический процесс возможности традиционного лечения у пациентов с CAPS были ограничены и заключались в симптоматическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), высоких доз глюкокортикоидов (ГК), антиревматических препаратов, в том числе метотрексата. У ряда больных CAPS была показана эффективность ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО) этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и лабораторные показатели (белки острой фазы) [18].

Со временем стало понятно, что ИЛ1 играет центральную роль в патогенезе CAPS, поэтому терапия синдрома заключается в его блокаде. В настоящее время основными

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

представителями ИЛ1-ингибиторов являются: анакинра (антагонист рецепторов ИЛ1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора к ИЛ1, соединенный с добавочным белком рецептора к ИЛ1 и IgG к ИЛ1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1 β). Существует мировой опыт применения анакинры и рилонацепта [19–23], однако в России эти препараты не зарегистрированы и имеются лишь единичные наблюдения их использования [24].

В настоящее время в нашей стране канакинумаб является единственно возможным препаратом для официального назначения пациентам с CAPS. В 2009 г. он был зарегистрирован FDA для лечения FCAS и MWS, EMEA для лечения CAPS с 4-летнего возраста. В России канакинумаб зарегистрирован для лечения CAPS в 2011 г. Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. Доза для детей старше 4 лет с массой тела ≥ 15 и ≤ 40 кг составляет 2 мг/кг, с массой тела $\geq 7,5$ и < 15 кг – 4 мг/кг. Пациентам с массой тела ≥ 40 кг препарат вводят подкожно в дозе 150 мг.

Канакинумаб связывается с растворимым человеческим ИЛ1 β и нейтрализует его биологические функции, блокируя его связывание с рецептором для ИЛ1. Уровень ИЛ1 β у пациентов с CAPS в 5 раз превышает таковой у здоровых, чем и обусловлено значительное нарастание содержания острофазовых воспалительных маркеров (СРБ, SAA) в крови. Блокада ИЛ1 β приводит к нормализации продукции ИЛ1 β и, соответственно, уровня воспалительных маркеров. Канакинумаб не связывается ни с ИЛ1 α , ни с ИЛ1RA и не инактивирует их [4].

Данные литературы о применении канакинумаба у пациентов с CAPS основываются на результатах рандомизированных контролируемых исследований (табл. 1). Впервые использование канакинумаба в различных дозах (1,3 и 10 мг/кг внутривенно) было оценено у здоровых волонтеров (1-я фаза). Показано, что однократное введение препарата в дозе 10 мг/кг снижало количество ИЛ1 β $>90\%$ в течение >60 дней [25].

В дальнейшем Н. Lachmann и соавт. [26] после назначения канакинумаба отметили у пациентов с CAPS снижение уровня ИЛ1 β с 31 до 6 нг/сут, что соответствовало показателям у здоровых (контроль). При применении канакинумаба в дозе 2 мг/кг (максимально 150 мг) у больных с CAPS пик концентрации препарата достигался между 2-м и 7-м днем после одного подкожного введения [27].

Н. Lachmann и соавт. [26] опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования (3-я фаза), посвященного оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS, в том числе у ранее получавших анакинру (49% больных) или рилонацепт. Исследование включало три фазы. В 1-й открытой фазе участвовало 35 пациентов 4–75 лет с массой тела 15–100 кг. Больные с массой тела >40 кг получали канакинумаб в дозе 150 мг, с массой тела ≤ 40 кг – в дозе 2 мг/кг путем одной подкожной инъекции. Эффект оценивали на 15-й день и через 8 нед, после чего больных включали в следующую фазу исследования. 31 пациент рандомизирован и вошел во 2-ю фазу. Во 2-й фазе канакинумаб назначали в дозе 150 мг (15 больных) или использовали плацебо (16 больных) каждые 8 нед до 24 нед. После завершения 2-й фазы или при обострении пациенты ($n=31$) в 3-й открытой фазе получали 2 инъекции препарата в течение 16 нед. У всех пациентов в 1-й открытой фазе были купированы все симптомы за-

болевания в течение 24 ч, у 97% пациентов полный ответ наблюдался к 15-му дню после инъекции. У всех 15 больных, получавших канакинумаб, констатирована ремиссия (клинико-лабораторная). У 13 из 16 пациентов группы плацебо возникло обострение в течение 100 дней, регистрировалось нарастание уровня маркеров воспаления. К концу исследования у 30 из 31 пациента признаки активности отсутствовали или были минимальны. Сыпь исчезла у 94% больных. Антитела к канакинумабу не обнаружены.

В следующем исследовании J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [28] (3-я фаза) 166 взрослых и детей с CAPS получали канакинумаб. Полный ответ достигнут у 78% канакинумаб-наивных больных. Ответ в течение 8 дней получен у 79 из 85 пациентов. У пациентов с неполным ответом и остаточными проявлениями (24,1%), среди которых преобладали дети и пациенты с тяжелым CAPS-фенотипом, доза была увеличена до 600 мг (8 мг/кг), у некоторых больных сокращен интервал между введениями. При длительном наблюдении у большинства пациентов (90%) обострения не было.

Серьезную озабоченность вызывают пациенты с тяжелым фенотипом CAPS (CINCA/NOMID), у которых обнаруживаются более высокие концентрации ИЛ1, в связи с чем предполагается, что они нуждаются в более высоких дозах ИЛ1-ингибиторов для достижения более стойкого клинического эффекта. Косвенно об этом свидетельствует и меньший период до развития обострения после инъекции канакинумаба [28]. В исследовании R. Goldbach-Mansky и соавт. [29] 6 пациентов 11–34 лет с CINCA/NOMID получали 150 мг (2 мг/кг) или 300 мг (4 мг/кг) препарата каждые 4–8 нед. При необходимости дозу повышали до 600 мг (8 мг/кг). В 5 из 6 наблюдений отмечалась ремиссия в соответствии с оценкой пациента. Однако сохраняющееся повышение уровня СРБ (у 1 больного), персистирующий лейкоцитоз в спинно-мозговой жидкости (у 5), прогрессирование снижения слуха (у 1) послужили основанием для увеличения дозы канакинумаба до 600 мг (8 мг/кг) у всех пациентов. Переносимость препарата была хорошей и у взрослых, и у детей.

О необходимости регулирования и увеличения дозы канакинумаба у пациентов с тяжелым течением CAPS сообщают и R. Saorí и соавт. [30]. Результаты применения канакинумаба у 13 пациентов с CAPS демонстрируют необходимость увеличения дозы и сокращения интервалов между введениями. Опорными точками для контроля, кроме общевоспалительных проявлений, служат оценка динамики глазных нарушений, аудиограммы, МРТ головного мозга, функции почек.

Особый интерес представляют пациенты без мутации и пациенты с полиморфизмом *NLRP3*. В одном исследовании были изучены пациенты с полиморфизмом *NLRP3* в общей популяции [31]. Многие из них не имели клинических признаков заболевания. Если же они появлялись, то применение ИЛ1-ингибиторов не было столь эффективным, как у больных с CAPS. Использование ИЛ1-ингибиторов в неясных ситуациях у пациентов, имеющих фенотип CAPS, но не имеющих мутации, может быть оправдано с точки зрения как лечения, так и дифференциальной диагностики. Правда, для этих целей более целесообразным представляется использование короткодействующих ИЛ1-ингибиторов (анакинра). Клинический ответ может служить своеобразным диагностическим тестом для инди-

Таблица 2. Клинико-генетическая характеристика пациентов с CAPS, получающих канакинумаб

№ Пациент, возраст	Диагноз	Возраст дебюта заболевания	Лихорадка	Сыпь	Глазные симптомы	Нейро-сенсорная тугоухость	Суставы	ЦНС	Тип мутации
1. 3,5 года	MWS	С рождения	+	+	Конъюнктивит	–	+	–	Thr436Ile
2. 5 лет	MWS	1 мес	+	+	–	–	–	–	Thr438Ile
3. 17 лет	MWS	10 мес	+	+	Конъюнктивит, увеит	–	+	–	Thr350Met
4. 40 лет	MWS	7 лет	+	+	Конъюнктивит	+	+	–	Thr350Met
5. 9 лет	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	Застой диска зрительного нерва	–	+	+	–
6. 17 лет	CINCA/NOMID	С рождения	+	+	Хориоретинит	+	+	+	–

кации CAPS.

Эффективность канакинумаба при нарушении слуха изучена у 63 пациентов [28]. В период наблюдения улучшение отмечено у 13 больных, прогрессирование снижения слуха отсутствовало у 29, не было пациентов с жалобами на снижение слуха.

Нет данных о влиянии канакинумаба на такие проявления, как тяжелая артропатия, глазные и ЦНС-симптомы, а также на обратное развитие амилоидоза.

Результаты изучения отдаленной безопасности применения канакинумаба представлены J. Kuemmerle-Deschner и I. Haug [4]. Среди 234 пациентов у 27,8% отмечено развитие 136 нежелательных явлений (НЯ). Наиболее распространенными были инфекции (13,2%) верхних дыхательных путей и мочеполового тракта. Серьезные НЯ зарегистрированы у 8,5% больных.

Целью нашего исследования было представить российский опыт применения ИЛ1-ингибитора канакинумаба у детей с CAPS.

Материал и методы. Мы использовали канакинумаб у 6 пациентов с CAPS: 5 – женского пола (3,5–40 лет) и 1 – мужского пола (17 лет). У 4 пациентов диагностирован MWS и у 2 – CINCA/NOMID. Характеристика больных представлена в табл. 2. У 2 пациенток – дочери (17 лет) и матери (40 лет) констатирован семейный случай MWS. Давность заболевания составила от 3,5 до 33 лет. У всех пациентов проведен молекулярно-генетический анализ на мутацию гена *NLRP3(CIAS1)*. У 4 больных с MWS выявлена мутация Thr436Ile и Thr438Ile, у матери и дочери – Thr350Met, у 2 пациентов с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID мутации не обнаружено. Во всех случаях до назначения канакинумаба имелись признаки активного заболевания (см. табл. 2): сыпь (у 6 больных; рис. 2, а–в), лихорадка (у 6), глазные симптомы в виде конъюнктивита, увеита (у 5), нейро-сенсорная тугоухость (у 2), суставные проявления (у 5), нарушения со стороны ЦНС (у 2), отставание в физическом развитии на фоне CINCA/NOMID (рис. 3, а, б, рис. 4, а, б), нарушение интеллектуального развития и когнитивных функций (у 1), повышение уровня острофазовых маркеров (у 6). 1 больная с MWS на момент исследования принимала ГК в дозе 0,1

мг/кг, остальные – НПВП симптоматически. В течение предыдущих лет практически всем больным назначали антиревматические препараты (ГК, азатиоприн, циклоспорин А, колхицин и др.) без эффекта. У 1 пациентки предпринята попытка терапии ФНО-ингибитором адалимумабом, приведшая к ухудшению состояния. Канакинумаб вводили каждые 8 нед подкожно в дозе 4 мг/кг при массе тела <15 кг,



Рис. 2. Кожные высыпания у пациенток с MWS до лечения канакинумабом (а–в)

2 мг/кг при массе тела >15 кг. К настоящему времени 2 больных с MWS получили 7 инъекций (48 нед наблюдения), 2 пациента с CINCA/NOMID — 6 инъекций (40 нед наблюдения) и еще 2 пациента с MWS — 2 инъекции (10 нед наблюдения).

Результаты исследования. На фоне лечения канакинумабом у всех пациентов в течение нескольких суток отмечено достоверное клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения (рис. 5, а–в), купирование лихорадки, сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, снижение уровня острофазовых маркеров (рис. 6, а–в). Эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и был одинаково выраженным у всех пациентов. Отмечено сохранение умеренно повышенного уровня острофазовых маркеров (СРБ, СОЭ) у самого тяжелого пациента с CINCA/NOMID с большой продолжительностью болезни. У пациентки с MWS удалось полностью отменить ГК. НЯ не выявлено ни в одном случае.

Выводы. В целом эффективность канакинумаба у пациентов с CAPS лишний раз подтверждает концепцию роли ИЛ1 β как ключевого фактора в патогенезе заболевания. Эффект его применения можно оценить как отличный независимо от возраста пациента. Серьезных НЯ не отмечено. Некоторым пациентам для индукции полной ремиссии потребовалось увеличение дозы (до 300 мг). Прежде всего это касается пациентов с тяжелым CINCA/NOMID. Режим дозирования (инъекции каждые 8 нед) способствует высокой комплаентности больных, редкому возникновению минимально выраженных местных реакций, однако при необходимости интервал между введениями может быть сокращен.

Опыт применения канакинумаба у наших пациентов с CAPS показал высокую эффективность и хорошую переносимость препарата. Как и в наблюдениях других исследователей, более медленным оказалось снижение уровня острофазовых маркеров у пациентов с синдромом CINCA/NOMID, наиболее тяжелой разновидностью CAPS.

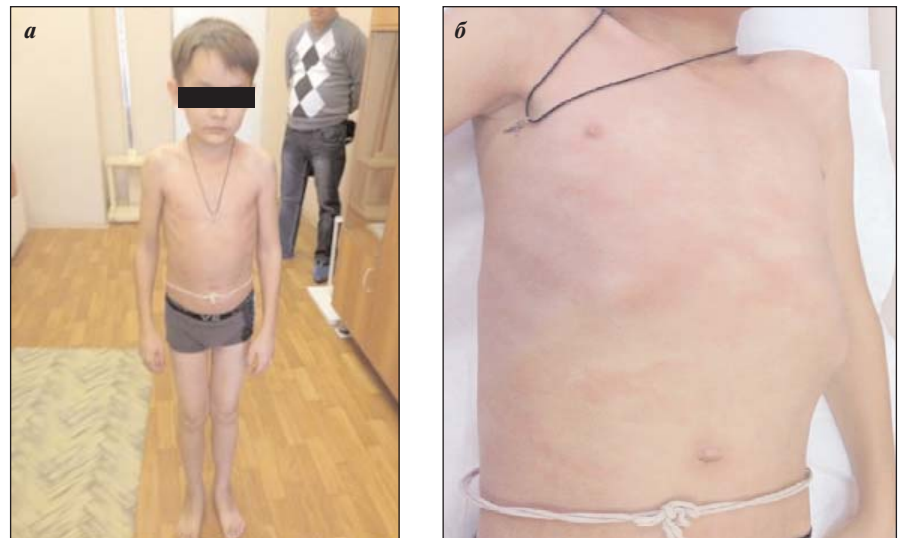


Рис. 3. Пациент 17 лет с CINCA/NOMID до лечения канакинумабом (а, б)



Рис. 4. Пациентки 9 лет с CINCA/NOMID и 3,5 лет с MWS до лечения канакинумабом (а, б)

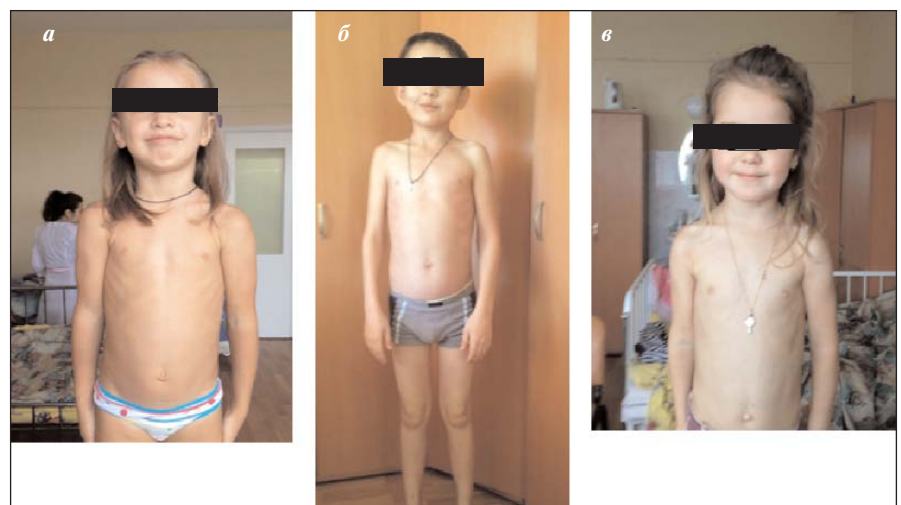


Рис. 5. Динамика состояния на фоне лечения канакинумабом: пациенты 5 лет (а), 17 лет (б) и 3,5 лет (в)

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Handbook of systemic autoimmune disease, v. 6 pediatrics in systemic autoimmune disease. Cimas R, Lehman T, editors. Elsevier; 2008. P. 119–35.
2. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, editor. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642–60.
3. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autovospalitelny diseases and syndromes at children. Educational and methodical grant]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
4. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(6):315–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X13502629>.
5. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:495–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138420>.
6. Lainka E, Bielak M, Hilger V, et al. Translational research network and patient registry for auto-inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:237–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq270>.
7. Stych B, Dobrowolny D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1577–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802081543>.
8. Toplak I, Rihtaric D, Hostnik P, et al. Identification of a genetically diverse sequence of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Slovenia and the impact on the sensitivity of four molecular tests. *J Virol Methods*. 2012;179:51–6. DOI: [10.1016/j.jviromet.2011.09.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2011.09.019). Epub 2011 Oct 1.
9. Dollfus H, Hafner R, Hoffmann H, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/ neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:1386–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.118.10.1386>.

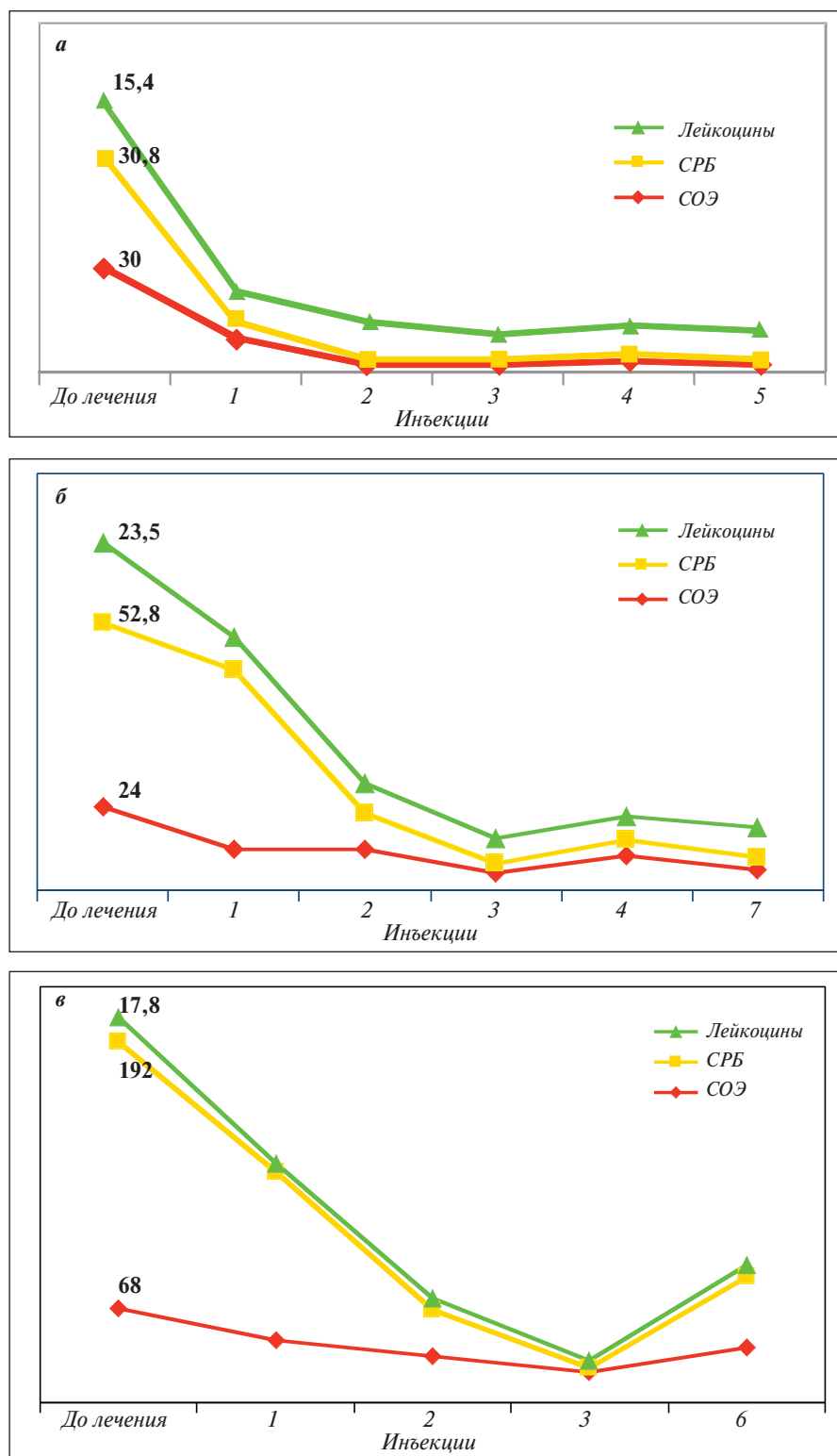


Рис. 6. Динамика лабораторных маркеров воспаления на фоне лечения канакинумабом: пациенты 3,5 лет с MWS (а), 5 лет с MWS (б) и 17 лет с CINCA/NOMID (в)

10. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65:824–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37810>.
11. Hill S, Namde M, Dwyer A, et al. Arthropathy of neonatal onset mutisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA). *Pediatr Radiol.* 2007;37:145–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-006-0358-0>.
12. Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:123–31. DOI: [10.1007/s11926-011-0165-y](http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0165-y).
13. Dode C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol.* 2003;16:435–7.
14. Hashkes P, Lovell D. Recognition of infantile-onset multisystem inflammatory disease as a unique entity. *J Pediatrics.* 1997;130:513–5.
15. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ. Кальций-связывающие белки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):60–4. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV. Kal'tsiy-svyazyvayushchie belki pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(1):60–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-506>.
16. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukocyte Biol.* 2007;81:28–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0306170>.
17. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner J, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2075–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152496>.
18. Glaser R, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:288–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-008-0047-1>.
19. Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM. Interleukine-1 Blockade by Anakinra Improves Clinical Symptoms in Patients With Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1283–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20953>.
20. Hawkins PL, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2583–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200306193482523>.
21. Kuemmerle-Deschner G, Fizaribaclev N. Muckle-Wells syndrome effective treatment with anakinra. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):290.
22. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2443–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23687>.
23. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2013;4:351. DOI: [10.3389/fimmu.2013.00351](http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00351).
24. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Опыт применения ингибитора ИЛ-1 β (анакинра) у пациента с CINCA/NOMID синдромом. Современная ревматология. 2012;(3):60–5. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Experience with an IL-1 β inhibitor (anakinra) in a patient with CINCA/NOMID syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;(3):60–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-749>.
25. Bonner J, Lloyd P, Lowe P, et al. PK/PD, safety and tolerability of a human anti-IL-1 β monoclonal antibody (ACZ885) in healthy subjects. *In Annual Congress of the European Respiratory Society.* 2006.
26. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al.; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;360:2416–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810787>.
27. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010;4:131–8.
28. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E., Gartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2095–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.152728>.
29. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis.* 2012;1(Suppl 3):291. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.2367>.
30. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4184>.
31. Aksentijevich I, Putman D, Remmers E, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1273–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22491>.
32. Hoffman H, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, et al. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the confident registry. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):S78.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

326128/CAN/A4/12.14/3000

Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания

Орлова Е.В., Каратеев Д.Е.

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

Образовательные программы являются важной частью ведения больных ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования — разработать унифицированную модель образовательной программы для больных РА и оценить ее эффективность в ранней стадии заболевания.

Материал и методы. Групповая образовательная программа была разработана при поддержке Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда» и состояла из 4 ежедневных занятий по 90 мин. Вся информация была представлена мультидисциплинарной командой специалистов (ревматологи, кардиолог, психолог, физиотерапевт, инструктор по лечебной физкультуре — ЛФК). В исследование включено 55 больных ранним РА (89,1% женщин, возраст — от 18 до 62 лет, давность заболевания — от 2 до 22 мес), из них 25 прошли обучение по образовательной программе (основная группа), 30 получали только медикаментозную терапию (контрольная группа). Через 3 и 6 мес определяли число болезненных и припухших суставов, СОЭ, СРБ, боль по 100-миллиметровой ВАШ, DAS28, HAQ, RAPID3. Приверженность немедикаментозным методам лечения оценивали по специальному опроснику для пациентов.

Результаты исследования. Через 3 и 6 мес после обучения в двух группах больных увеличилась приверженность методам защиты суставов в 13,0 и 10,0 раз ($p < 0,01$), регулярным занятиям ЛФК в 4,0 и 3,25 раза ($p < 0,01$), ортезированию лучезапястного сустава в 2,0 раза и на 75,0% ($p < 0,01$), коленного сустава на 33,3 и 50,0% ($p < 0,01$), использованию ортопедических стелек на 71,4 и 57,1% ($p < 0,01$) соответственно. Через 6 мес существовали статистически достоверные различия двумя между группами по большинству параметров ($p < 0,05$), кроме СОЭ, СРБ, DAS28 ($p > 0,05$). Кроме того, в эти же сроки достоверно чаще регистрировался хороший ответ на лечение по критериям EULAR (DAS28): 56,3% против 40,0% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Выводы. Образовательная программа снижает интенсивность болевого синдрома, улучшает функциональный статус и качество жизни больных ранним РА в течение 6 мес. Обучение пациентов повышает приверженность немедикаментозным методам лечения. Максимальный положительный результат был достигнут уже через 3 мес, к 6-му месяцу эффект несколько угасал. Это диктует необходимость повторного обучения в последующие 3–6 мес.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; обучение пациентов; образовательная программа.

Контакты: Евгения Владиславовна Орлова; yevorlova@mail.ru

Для ссылки: Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ. Эффективность обучения больных ревматоидным артритом на ранней стадии заболевания. Современная ревматология. 2014;(4):25–32.

Efficiency of teaching patients with early-stage rheumatoid arthritis
Orlova E.V., Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Education programs are an important part of the management of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to develop a unified model of an education program for RA patients and to evaluate its efficiency at the early stage of the disease.

Material and methods. A group education program was worked out with the support of the All-Russian public organization of the disabled "The Russian rheumatology organization "Nadezhda" (Hope)" and encompassed 4 daily classes lasting 90 min. All information was presented by a multidisciplinary team of specialists (rheumatologists, a cardiologist, a psychologist, a physiotherapist, and a physical trainer). The study included 55 patients with early RA (89.1% of women aged 18 to 62 years; the duration of the disease was 2 to 22 months); of them 25 were taught using the education program (a study group); 30 received drug therapy only (a control group). Following 3 and 6 months, the number of tender and swollen joints, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and pain were determined applying a 100-ml VAS, DAS28, HAQ, and RAPID3. Adherence to non-drug treatments was assessed employing a special patient questionnaire.

Results. Three and six months after being taught, two patient groups showed increases in adherence to joint protection methods by 13 and 10 times ($p < 0.01$), regular physical training by 4 and 3.25 times ($p < 0.01$), uses of orthoses for the wrist joint by 2 times and 75% ($p < 0.01$) and knee orthoses by 33.3 and 50.0% ($p < 0.01$), and orthopedic insoles by 71.4 and 57.1% ($p < 0.01$), respectively. Following 6 months, there were statistically significant differences between the two groups in most parameters ($p < 0.05$), except for ESR, CRP, and DAS28 ($p > 0.05$). Further more, a good response to treatment was significantly more common in these periods, as shown by the EULAR response criteria (DAS28): 56.3% versus 40% in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. The education program decreases the intensity of pain syndrome and improves the functional status and quality of life of patients with early RA within 6 months. Patient education enhances adherence to non-drug treatments. The highest positive result was achieved just 3 months later; it slightly tailed off at 6 months. This necessitates re-education in succeeding 3–6 months.

Key words: early rheumatoid arthritis; patient education; education program.

Contact: Evgenia Vladislavovna Orlova; yevorlova@mail.ru

For reference: Orlova EV, Karateev DE. Efficiency of teaching patients with early-stage rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):25–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-25-32>

Образовательные программы, которые традиционно называют «Школы здоровья», являются важной частью комплексного ведения больных ревматоидным артритом (РА). «Школы здоровья» входят в номенклатуру медицинских услуг (приказ Минздрава РФ № 794н от 28.10.2013 «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»). «Школа здоровья» — это особый вид взаимодействия врача и пациента, в основе которого лежит обучение, так как только информированное, добровольное и активное участие пациента, подкрепленное внутренней мотивацией, является залогом успешного лечения. Обучение больных играет важную роль в повышении уверенности в самоконтроле над заболеванием, в «самоэффективности» в борьбе с ним, в улучшении взаимодействия с врачом и системой здравоохранения в целом [1–4].

Предложено большое число моделей обучения пациентов с артритами, направленных не только на повышение уровня знаний о болезни, но и на выработку правильного поведенческого стереотипа и улучшение психологического статуса [5–9]. Тем не менее сегодня в нашей стране не существует оптимальной образовательной программы для больных РА, разработанной в соответствии с едиными требованиями общей методологии проведения «Школ здоровья» и учитывающей основные принципы и рекомендации для пациентов, заложенные в стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to Target» — T2T).

Организация медицинской помощи больным РА в ранней стадии — актуальная задача. Если необходимость ранней активной медикаментозной терапии подтверждена многочисленными исследованиями и поддержана международными клиническими рекомендациями [10–14], то вопрос об эффективности раннего начала нефармакологических мероприятий при РА остается открытым [15]. Не определены оптимальные сроки начала образовательных программ у пациентов с РА. В настоящее время в мировой литературе существуют небольшое число сообщений о положительном эффекте образовательных программ у больных ранним РА [16–22]. Выводы немногочисленных клинических рекомендаций по обучению больных РА в ранней стадии экстраполированы из результатов оценки эффективности образовательных программ при развернутом заболевании [23–25]. Таким образом, недостаточно изучены эффективность раннего начала обучения пациентов с РА, его влияние на дальнейшее течение заболевания, сохранение функциональных способностей, приверженность соблюдению врачебных рекомендаций и правильному поведенческому стереотипу.

Цель исследования — разработать унифицированную модель образовательной программы («Школа здоровья «Ревматоидный артрит») в соответствии с общими требованиями единой методологии проведения «Школ здоровья» и принципами и рекомендациями российской версии для пациентов программы «Лечение до достижения цели» (T2T) и

оценить клиническую эффективность обучения больных РА в ранней стадии заболевания.

Материал и методы. В открытое контролируемое исследование включено 55 больных ранним РА. **Критерии включения:** диагноз, соответствующий критериям EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания не более 2 лет; возраст 18–65 лет; 1–2-я степень активности по индексу DAS28; функциональная недостаточность I–III класса. **Критерии исключения:** хирургическое лечение РА до и во время исследования; тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения, геморрагический инсульт в анамнезе); злокачественные новообразования и доброкачественные новообразования, склонные к прогрессированию, за последние 5 лет; злоупотребление алкоголем, психические заболевания, в том числе деменция и нарушение восприятия информации; беременность и кормление грудью; активная бактериальная или вирусная инфекция; лихорадочные состояния неясной этиологии; туберкулез, в том числе латентный (по данным скрининга); вирусный гепатит В, С и ВИЧ-инфекция.

Обследовано 49 (89,1%) женщин и 6 (10,9%) мужчин в возрасте 18–62 лет с давностью заболевания от 2–22 мес. У 11 (20,0%) больных наблюдалась очень ранняя стадия заболевания, у 44 (80,0%) — ранняя. Серопозитивными по ревматоидному фактору были 48 (87,3%) пациентов, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — 36 (65,5%). Активность РА определяли по DAS28 в соответствии с классификацией Ассоциации ревматологов России 2007 г. [26]. 1-я степень активности наблюдалась у 16 (29,1%) больных, 2-я — у 39 (70,9%). I рентгенологическая стадия имела у 16 (29,1%) пациентов, II — у 36 (65,5%), III — у 3 (5,4%). I функциональный класс был у 11 (20,0%) больных, II — у 40 (72,7%), III — у 4 (7,3%). На момент включения все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат (МТ) 15–25 мг/нед, лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут, сульфасалазин (СУЛЬФ) 1–2 г/сут; 52 (94,5%) пациентам также назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) «по требованию»: диклофенак 75–150 мг/сут, ацеклофенак 200 мг/сут, мелоксикам 7,5–15 мг/сут, нимесулид 200–400 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60–90 мг/сут и 13 (23,6%) — глюкокортикоиды (ГК): метилпреднизолон (МП) 4–8 мг/сут.

25 больных 1-й (основной) группы прошли обучение в образовательной программе на стационарном этапе. 30 пациентов 2-й (контрольной) группы получали только медикаментозную терапию. Больные обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, длительности и активности РА, рентгенологической стадии, функциональной недостаточности и медикаментозной терапии ($p > 0,05$; табл. 1).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика больных ранним РА

Параметр	1-я группа	2-я группа (контроль)
Возраст, годы ($M \pm \sigma$)	41,78 $\pm$ 21,16	41,97 $\pm$ 15,63
Длительность заболевания, мес ($M \pm \sigma$)	11,52 $\pm$ 6,13	10,89 $\pm$ 8,47
Пол, ж/м	22 (88,0)/3 (12,0)	27 (90,0)/3 (10,0)
Стадия РА: очень ранняя ранняя	5 (20,0) 20 (80,0)	6 (20,0) 24 (80,0)
Активность по DAS28: 1-я степень 2-я степень	7 (28,0) 18 (72,0)	9 (30,0) 21 (70,0)
Рентгенологическая стадия: I II III	8 (32,0) 16 (64,0) 1 (4)	8 (26,7) 20 (66,7) 2 (6,6)
Функциональный класс: I II III	5 (20,0) 19 (76,0) 1 (4,0)	6 (20,0) 21 (70,0) 3 (10,0)
Медикаментозная терапия на момент включения в исследование: МТ ЛЕФ СУЛЬФ НПВП «по требованию» МП	22 (88,0) 2 (8,0) 1 (4,0) 23 (92,0) 7 (28,0)	27 (90,0) 2 (6,7) 1 (3,3) 29 (96,7) 6 (20,0)

Примечание. В скобках — показатели в процентах.

«Школа здоровья «Ревматоидный артрит» была разработана нами согласно техническому заданию Министерства здравоохранения и социального развития 2007 г. «Подготовка информационно-методического обеспечения системы медико-санитарного просвещения и обучения здоровому образу жизни населения Российской Федерации» по общим требованиям и единой методологии. Для включения в образовательную программу мы провели валидацию российской версии принципов и рекомендаций международной программы T2T для пациентов, обеспечивающей возможность совместного принятия решений больным и ревматологом относительно целей и стратегии лечения [27, 28]. Групповое обучение больные проходили во время стационарного лечения. С 2010 по 2013 г. проведены 3 ежегодные образовательные программы при поддержке Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда». «Школа здоровья» состояла из 4 ежедневных групповых занятий, продолжительностью по 90 мин каждое (табл. 2). Вся информация основывалась на современных клинических рекомендациях, данных мета-анализов, рандомизированных клинических исследований и была представлена мультидисциплинарной командой, состоящей из ведущих специалистов по данным проблемам ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (ревматологи, кардиолог, психолог, физиотерапевт, инструктор по лечебной физкультуре — ЛФК). После обучения пациенты получали методическое пособие, содержащее информацию об основных аспектах диагностики, лечения РА, указания по рациональному питанию и комплексы упражнений.

Все пациенты обследованы по одному протоколу: исходно во время госпитализации и на амбулаторном этапе при визите

к врачу через 3 и 6 мес. Оценивалось число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов. Выраженность боли в суставах определяли по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли по оценке больного. Активность РА оценивали с помощью индекса DAS28; ответ на терапию — по критериям EULAR (DAS28). Определяли лабораторные показатели: СОЭ, сывороточную концентрацию СРБ. Индекс состояния здоровья изучали с помощью анкеты оценки здоровья Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ); качество жизни — с помощью многомерного опросника оценки здоровья Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire — MDHAQ (R798–NP2), рассчитывали индекс Rheumatology Assessment Patient Index Data (RAPID3).

Приверженность выполнению рекомендаций образовательной программы по немедикаментозной терапии на амбулаторном этапе контролировали с помощью разработанного нами опросника (табл. 3). В нем больной отмечал факт использования того или иного нефармакологического метода лечения РА на данный момент. Опросник предлагалось заполнять исходно, через 3 и 6 мес. При проведении образовательной программы пациентов обучали 4 основным правилам изменения функционального стереотипа (методам защиты суставов): лечебные положения; стратегии энергосбережения; правила поднятия и переноса предметов; применение в быту вспомогательного адаптивного оборудования и технических устройств. Приверженность больных данным методам оценивали следующим образом: полная приверженность — соблюдение всех 4 рекомендаций; частичная — использование 2–3 предложенных способов; ее отсутствие — выполнение 1 рекомендации или полный отказ изменить привычный двигательный режим.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Программа занятий в «Школе здоровья «Ревматоидный артрит»

№	Тематические разделы	Время, мин
Занятие №1		
I.	Понятие РА. Медикаментозная терапия РА	90
1.	Что такое РА. Как часто встречается и почему возникает заболевание	5
2.	Что происходит в суставах при РА. Деформации и изменение подвижности	10
3.	Какие другие органы поражаются при РА. Остеопороз, амилоидоз, сердечно-сосудистые заболевания, сухой синдром	10
4.	Как начинается и как протекает заболевание	5
5.	Как врач диагностирует РА. Каков прогноз при РА	5
6.	Что опаснее: не лечить РА или лекарства? Цели терапии	5
7.	Программа «Лечение до достижения цели» (Т2Т)	20
8.	БПВП	10
9.	НПВП	5
10.	ГК	5
11.	Оценка эффективности и проблемы безопасности терапии	10
Занятие №2		
II.	Реабилитация при РА. Формирование правильного функционального стереотипа. Ортезирование. Психологическая реабилитация	90
1.	Реабилитация больных РА	10
2.	Физиотерапия	5
3.	Эрготерапия	5
4.	Формирование правильного функционального и двигательного стереотипа	20
5.	Методы защиты суставов и стратегии энергосбережения	10
6.	Ортезирование, средства защиты суставов для пациентов с проблемами рук	10
7.	Ортезирование, средства защиты суставов для пациентов с проблемами ног	10
8.	Как правильно выбрать обувь	5
9.	Тревожно-депрессивные расстройства и методики управления стрессом	15
Занятие №3		
III.	Диета при РА. Курение, ожирение и другие факторы риска. Сердечно-сосудистые заболевания при РА. Беременность и планирование семьи	90
1.	Диетическая терапия	5
2.	Лечебное питание (варианты меню)	10
3.	Пищевой статус и ожирение	5
4.	Алкоголь, чай и кофе в диете больных РА	5
5.	Влияние курения на развитие РА и организм человека	5
6.	Диета в профилактике остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний	10
7.	РА и заболевания сердечно-сосудистой системы	30
8.	Как РА влияет на беременность, развитие плода и ребенка	5
9.	Как контролировать активность РА при беременности	5
10.	Возможен ли прием лекарств при беременности и лактации	10
Занятие №4		
IV.	ЛФК и физическая активность при РА. Основные комплексы упражнений с элементами обучения пациентов	90
1.	ЛФК и физическая активность при РА	5
2.	Развитие выносливости (аэробные тренировки)	5
3.	Тренировка мышечной силы	5
4.	Тренировка баланса	5
5.	Как избежать перегрузки во время тренировки	10
6.	Упражнения для плечевых и локтевых суставов	15
7.	Упражнения для кистей	15
8.	Упражнения для тазобедренных и коленных суставов	15
9.	Упражнения для стоп	15

Результаты исследования. Изначально 1-я и 2-я (контрольная) группы статистически не различались по профилю использования медикаментозной терапии ($p>0,05$). Через 6 мес 11 (44,0%) больных 1-й группы в связи с недостаточной эффективностью синтетических БПВП стали получать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб (3 мг/кг внутривенно капельно, через 2 и 4 нед, затем каждые 8 нед), адалимумаб (40 мг подкожно 1 раз в 2 недели) или абатацепт (750 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 нед) в комбинации с МТ (20–25 мг/нед). Достоверного различия между 1-й и 2-й группой по потребности в ГИБП в течение 6 мес не было ($p>0,05$). Через 6 мес у 30,4% ($p<0,05$) пациентов 1-й группы, первоначально использовавших НПВП, удалось их отменить, и данные препараты принима-

ли 68,0%. Через 6 мес после обучения существовало достоверное различие ($p<0,05$) по данному показателю по сравнению с контролем. Прием ГК в 1-й группе уменьшился на 71,4% ($p<0,01$) по сравнению с исходным уровнем, но без достоверного различия с группой контроля ($p>0,05$).

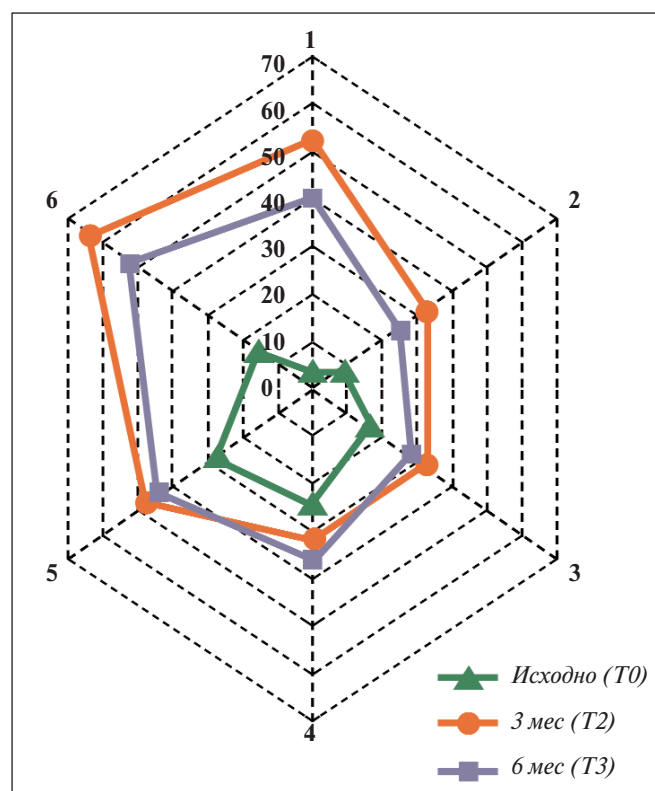
Исходно приверженность немедикаментозным методам лечения в 1-й группе была низкой. Только 4,0% больных этой группы полностью и 8,0% частично были знакомы с методами формирования правильного функционального стереотипа (методы защиты суставов). Через 3 мес после обучения доля больных 1-й группы, придерживавшихся всех 4 рекомендаций, составляла 52,0% (увеличилась в 13,0 раз по сравнению с исходным уровнем; $p<0,01$), а частично их соблюдавших — 32,0% (повысилась

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Опросник для оценки приверженности немедикаментозным методам лечения

Методы	Осведомленность	Использование
Методики формирования правильного функционального стереотипа: лечебные положения стратегии энергосбережения правила поднятия и переноса предметов		
Применение вспомогательного адаптивного оборудования и технических устройств в быту		
Ортезирование: ортезы кисти и лучезапястного сустава коленные ортезы (наколенники) индивидуально изготовленные стельки (стелечные ортезы), правильный подбор обуви, ортопедическая обувь		
Занятия ЛФК в течение 45 мин: ≥3 раз в неделю 1–2 раза в неделю 1–2 раза в месяц Отсутствие регулярных занятий		

в 4,0 раза по сравнению с первоначальным значением; $p < 0,01$). Через 6 мес число таких пациентов уменьшилось до 40,0% (в 10,0 раз больше исходного уровня; $p < 0,01$) и 24,0% (в 3,0 раза больше первоначального значения; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес наблюдались достоверные различия ($p < 0,01$) между 1-й и 2-й группой по данным качественным признакам.



Динамика приверженности больных РА 1-й группы немедикаментозным методам (% пациентов). 1 — полная приверженность методам формирования правильного функционального стереотипа, 2 — частичная приверженность, 3 — ортезы лучезапястного сустава, 4 — коленные ортезы, 5 — индивидуально изготовленные стельки, 6 — занятия ЛФК по 45 мин ≥3 раз в неделю

Исходно в 1-й группе приверженность применению ортезов лучезапястного сустава составляла 16,0%, наколенников — 24%, индивидуальных стелек — 28,0%. Через 3 мес после обучения больных, использовавших ортезы лучезапястного сустава и коленные ортезы, было соответственно по 32,0%, т. е. их число увеличилось в 2,0 раза ($p < 0,01$) и на 33,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, а использовавших ортопедические стельки было 48%, или на 71,4% больше по сравнению с исходными показателями ($p < 0,01$). Через 3 мес достоверные различия между 1-й и 2-й группой наблюдались только в отношении применения стелек ($p < 0,05$). Через 6 мес в 1-й группе 28,0% больных применяли ортезы лучезапястного сустава (увеличение показателя на 75,0%; $p < 0,01$), наколенники использовали 36,0% (увеличение на 50,0%; $p < 0,01$), стельки — 44,0% (увеличение на 57,1%; $p < 0,01$). Через 6 мес достоверные различия между 1-й и 2-й группой наблюдались по использованию ортезов лучезапястного сустава и наколенников ($p < 0,05$).

До обучения в 1-й группе наблюдался низкий уровень физической активности. Только 16,0% пациентов 1-й группы выполняли физические упражнения по 45 мин ≥3 раз в неделю, при этом 76,0% совсем не занимались ЛФК. Через 3 мес число больных, занимающихся ЛФК по 45 мин ≥3 раз в неделю, возросло в 4,0 раза ($p < 0,01$) и составило 64,0%, а полное отсутствие регулярных занятий наблюдалось только у 16,0% пациентов (в 4,75 раза ниже первоначального значения; $p < 0,01$). Через 3 мес отмечались достоверные различия между 1-й и 2-й группой по данным признакам ($p < 0,05$). Через 6 мес количество пациентов 1-й группы, выполняющих упражнения по 45 мин ≥3 раз в неделю, было в 3,25 раза ($p < 0,01$) больше первоначального значения (52,0%), а число больных, не занимающихся ЛФК совсем, оказалось в 2,38 раза ($p < 0,01$) меньше исходного уровня (32,0%). Через 6 мес различия между 1-й группой и контролем по данным показателям оставались достоверными ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных 1-й группы отмечалось значимое повышение комплаентности использования немедикаментозных методов лечения. Наилучшая приверженность нефармакологическим методикам наблюдалась через 3 мес после участия в образовательной программе, к 6-му месяцу происходило некоторое угасание эффекта обучения (см. рисунок). Эти данные показывают необходимость регулярно проведения «Школ здоровья».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ранним РА ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходно		Через 3 мес		Через 6 мес	
	1-я группа	2-я группа (контроль)	1-я группа	2-я группа (контроль)	1-я группа	2-я группа (контроль)
ЧБС	8,5±4,5	7,9±4,7	4,2±1,9*	4,8±2,6*	3,2±1,8*#	4,5±1,5*
ЧПС	5,5±3,8	5,0±3,3	3,6±1,8*	3,1±2,1*	2,8±1,5*#	3,6±2,4
СОЭ, мм/ч	24,5±15,2	24,7±11,2	16,3±4,6*	14,3±9,3*	13,3±4,2*	15,2±10,6*
СРБ, мг/л	14,1±6,8	12,7±6,3	8,9±4,6*	10,3±6,5	8,5±4,4*	8,6±5,7*
Боль по ВАШ, мм	60,4±19,6	58,9±20,3	28,3±14,2*#	36,8±19,4*	26,1±10,5*#	35,4±21,2*
DAS28, баллы	4,44±1,52	4,48±1,39	3,41±1,47*	3,69±1,38*	3,13±0,92*	3,59±1,24*
HAQ, баллы	1,40±0,35	1,31±0,65	0,77±0,45*	0,87±0,52*	0,72±0,36*#	0,91±0,48*
RAPID3, баллы	11,03±5,32	10,25±6,47	7,79±2,91*	8,28±4,52*	6,12±2,77*#	7,89±3,87*

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с исходными данными внутри подгруппы; # — достоверность различий с группой контроля, $p < 0,05$.

Через 3 мес под наблюдением осталось 20 (80,0%) пациентов 1-й группы. 16 больных занимались ЛФК по 45 мин ≥ 3 раз в неделю, из них 13 полностью выполняли все 4 рекомендации по формированию правильного функционального стереотипа и 3 — частично. Оставшиеся 4 пациента занимались ЛФК по 45 мин 2 раза в неделю и выполняли 2–3 рекомендации по изменению двигательного стереотипа. Приверженность ортезированию была полной у всех 20 больных. Через 3 мес из исследования выбыли 5 пациентов. Через 6 мес под наблюдением осталось 16 (64,0%) больных 1-й группы. 13 пациентов регулярно занимались ЛФК по 45 мин 3 раза в неделю, из них у 9 была полная приверженность методам формирования правильного функционального стереотипа и у 4 — частичная. Еще 3 пациента занимались ЛФК по 45 мин 2 раза в неделю, 1 полностью применял методы формирования нового двигательного стереотипа, 2 — частично. Приверженность ортезированию была полной у всех 16 больных. Через 6 мес из исследования выбыли 4 пациента, и дальнейшая оценка эффективности «Школы здоровья» проводилась у 16 (64,0%) из 25 пациентов 1-й группы.

Через 3 мес после обучения в 1-й группе ЧБС снизилось на 50,6% ($p < 0,01$), ЧПС — на 34,5% ($p < 0,05$), СОЭ — на 33,5% ($p < 0,05$), СРБ — на 36,9% ($p < 0,05$; табл. 4). Через 3 мес статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой по данным показателям не было ($p > 0,05$). Через 6 мес в 1-й группе ЧБС уменьшилось на 62,4% ($p < 0,01$), ЧПС — на 49,1% ($p < 0,01$), СОЭ — на 45,7% ($p < 0,01$), СРБ — на 39,7% ($p < 0,05$). Через 6 мес значимые различия с контролем отмечались только по ЧБС и ЧПС ($p < 0,05$), достоверных различий между группами по лабораторным показателям (СОЭ и СРБ) не было ($p > 0,05$).

Через 3 мес после участия в образовательной программе в 1-й группе боль по ВАШ уменьшилась на 53,1% ($p < 0,01$), через 6 мес — на 56,8% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$). Через 3 мес в 1-й группе индекс DAS28 снизился на $1,03 \pm 0,26$ балла, или на 23,2% ($p < 0,05$), через 6 мес — на $1,31 \pm 0,35$ балла, или на 29,5% ($p < 0,05$). Значимых различий между 1-й группой и контролем по DAS28 через 3 и 6 мес не выявлено ($p > 0,05$). Однако через 6 мес у большинства пациентов 1-й группы отмечалась низкая активность РА по DAS28: 62,5% против 36,7% в

контрольной группе ($p < 0,05$) и чаще регистрировался хороший ответ на лечение по критериям EULAR: 56,3% против 40,0% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Через 3 мес после обучения в «Школе здоровья» в 1-й группе HAQ уменьшился на $0,61 \pm 0,27$ балла, или на 43,6% ($p < 0,05$), через 6 мес — на $0,68 \pm 0,34$ балла, или на 48,6% ($p < 0,05$). Через 3 мес после участия в образовательной программе в 1-й группе RAPID3 снизился на $3,24 \pm 0,88$ балла, или на 29,4% ($p < 0,05$), через 6 мес — на $4,91 \pm 0,92$ балла, или на 44,5% ($p < 0,01$). Достоверные отличия между 1-й группой и контролем по индексам HAQ и RAPID3 существовали только через 6 мес ($p < 0,05$).

Обсуждение. Одной из важнейших проблем при лечении РА является низкая приверженность пациентов выполнению врачебных рекомендаций по использованию фармакологических и немедикаментозных методов. В наибольшей степени это касается уровня физической активности, который у пациентов с РА значительно ниже общепопуляционного [29, 30]. Обучающие тренинги и программы коучинга, касающиеся занятий ЛФК, оказались эффективными в отношении увеличения приверженности регулярным упражнениями и улучшения функциональных возможностей пациентов [17, 21, 31, 32]. В исследовании N. Brodin и соавт. [17] показано положительное влияние программ коучинга, направленных на повышение физической активности и поддержание мотивации к выполнению ЛФК, на функциональный статус и качество жизни больных с ранней стадией РА. Ряд исследований [33–36] продемонстрировал, что обучение пациентов играет большую роль в улучшении понимания преимуществ ортезирования и стратегий защиты суставов при РА, а также в повышении приверженности использованию различных видов ортезов и вспомогательных устройств.

В нескольких исследованиях [16, 20, 29, 36] показано, что контроль знаний и навыков, полученных в ходе образовательных программ, и оценка степени приверженности различным методам терапии у больных РА должны проводиться по специальным опросникам. Нами разработан подобный опросник, позволяющий оценить степень соблюдения предложенных в процессе обучения рекомендаций и регулярного применения различных методов лечения. Начально у больных ранним РА наблюдалась низкая при-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

верженность немедикаментозным методикам. Через 3 и 6 мес после обучения повысилась приверженность методам формирования правильного функционального стереотипа, ортезированию лучезапястного, коленного суставов и стопы, регулярным занятиям ЛФК, снизилась потребность в НПВП. Наилучшая приверженность немедикаментозным методам через 3 мес и некоторое угасание эффекта обучения к 6-му мес подтвердили необходимость регулярного проведения «Школ здоровья».

Полученные нами результаты согласуются с данными многочисленных исследований, показавших, что образовательные программы повышают уровень знаний о РА, самоэффективность пациентов, возможность самоконтроля над заболеванием, социальную адаптацию, приверженность стратегиям защиты суставов, способствуют снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, выработке правильного поведенческого стереотипа, использованию вспомогательного бытового адаптивного оборудования и ортезов, регулярным занятиям ЛФК [16–22, 35–39]. Клинические рекомендации по немедикаментозному лечению РА (EULAR, ACR, British Society for Rheumatology и французские) считают образовательные программы, направленные на поддержание трудоспособности и функционального статуса, помогающие справиться с болью и снизить инвалидность, неотъемлемой частью комплексного ведения больных РА [23–25, 40, 41]. Ученые из Великобритании показали, что потребность в образовательных программах существует как среди пациентов с длительным анамнезом (более 10 лет), так и среди больных ранним РА (менее 1 года) [18]. В голландском исследовании образовательная программа повышала приверженность пациентов с ранним РА медикаментозной терапии, ЛФК, стратегиям энергосбережения и защиты суставов [19].

В нашем исследовании образовательная программа была разработана согласно общими требованиями и единой методике проведения «Школ здоровья». Большую помощь в проведении образовательной программы оказала организация пациентов. «Школа здоровья» строилась в соответствии с общими принципами и рекомендациями российской версии международной программы T2T. Образова-

тельная программа акцентировала внимание на повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний при РА. После обучения пациенты получали методическое пособие, содержащее основные аспекты диагностики и лечения РА, указания по рациональному питанию, а также описание комплексов упражнений.

Результаты оценки эффективности разработанной нами образовательной программы показали, что обучение больных РА в ранней стадии способствует снижению болевого синдрома (ЧБС и интенсивности боли по ВАШ), улучшению функциональных возможностей по индексу НАQ и качества жизни по индексу RAPID3 в течение 6 мес после обучения. Значимого влияния на активность РА по индексу DAS28 обучение в «Школе здоровья» не оказывало.

Таким образом, в ранней стадии РА необходимо обеспечить обучение пациентов по образовательной программе, составленной по разработанной нами методике, ориентированной на индивидуальные потребности больного, формирующей правильное представление о заболевании, факторах его прогрессирования, целях и стратегии лечения, развивающей умения и навыки, позволяющие эффективнее его контролировать, и обеспечивающей долгосрочную приверженность немедикаментозным методам терапии. Образовательная программа дает пациентам с РА необходимые механизмы и инструменты для формирования ежедневной стратегии борьбы со своим заболеванием. Все это значительно улучшает качество жизни и последующую социальную адаптацию больных.

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность всем специалистам ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», принимавшим участие в проведении образовательной программы: директору ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» академику РАН, профессору Е.Л. Насонову, д.м.н. Л.Н. Денисову, профессору Ю.В. Муравьеву, д.м.н. Д.С. Новиковой, д.м.н. А.Е. Каратееву, д.м.н. Т.А. Лисицыной, к.м.н. Н.М. Кошелевой, С.Н. Кузьякову, к.м.н. С.Г. Аникину, а также президенту Общероссийской общественной организации инвалидов «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда» Н.А. Булгаковой.

ЛИТЕРАТУРА

- Lorig K, Mazonson PD, Holman HR. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care costs. *Arthritis Rheum.* 1993;36(4):439–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360403>.
- Lorig K, Visser A. Arthritis patient education standards: a model for the future. *Patient Educ Couns.* 1994;24(1):3–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0738-3991\(94\)90023-X](http://dx.doi.org/10.1016/0738-3991(94)90023-X).
- Schrieber L, Colley M. Patient education. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(4):465–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2004.03.008>.
- Taal E, Rasker JJ, Wiegman O. Patient education and self-management in the rheumatic diseases: a self-efficacy approach. *Arthritis Care Res.* 1996;9(3):229–38. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199606\)9:3%3C229::AID-ANR1790090312%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199606)9:3%3C229::AID-ANR1790090312%3E3.0.CO;2-U).
- Niedermann K, Fransen J, Knols R, et al. Gap between short and long term effects of patient education in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2004;51(3):388–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20399>.
- Hawley DJ. Psychoeducational interventions in the treatment of arthritis. *Bailliere Clin Rheumatol.* 1995;9(4):803–23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579\(05\)80315-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579(05)80315-2).
- Hirano PC, Laurent DD, Lorig K. Arthritis patient education studies, 1987–1991: a review of the literature. *Patient Educ Couns.* 1994;24(1):9–54. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0738-3991\(94\)90024-8](http://dx.doi.org/10.1016/0738-3991(94)90024-8).
- Keefe JF, Van Horn Y. Cognitive-behavioral treatment of rheumatoid arthritis pain. *Arthritis Care Res.* 1993;6(4):213–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1790060408>.
- Оттева ЭН. Структурированная обучающая программа для пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;4:101–4. [Otteva EN. Structured education program for patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;4:101–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1158>.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(7):906–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh199>.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
- Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early ver-

- sus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001;111(6):446–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00872-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00872-5).
13. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol*. 1995;34(Suppl 2):87–90. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl_2.87.
14. Каратеев ДЕ. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2003;3:32–6. [Karateev DE. Retrospective investigation of the results of long-term treatment with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;3:32–6 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1357>.
15. Vliet Vlieland TPM, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(1):103–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.004>.
16. Helliwell PS, O'Hara M, Holdsworth JA, et al. 12-month randomized controlled trial of patient education on radiographic changes and quality of life in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):303–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/38.4.303>.
17. Brodin N, Eurenus E, Jensen I, et al. Coaching patients with early rheumatoid arthritis to healthy physical activity: a multicenter, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):325–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23327>.
18. Barlow JH, Cullen LA, Rowe IF. Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration (< or = 1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis (> or = 10 years duration). *Patient Educ Couns*. 1999;38(3):195–203. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0738-3991\(98\)00144-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0738-3991(98)00144-X).
19. Brus HL, van de Laar MA, Taal E, et al. Effects of patient education on compliance with basic treatment regimens and health in recent onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(3):146–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.3.146>.
20. Hennell SL, Brownsell C, Dawson JK. Development, validation and use of a patient knowledge questionnaire (PKQ) for patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):467–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh069>.
21. Sjöquist ES, Almqvist L, Asenlöf P, et al. Physical-activity coaching and health status in rheumatoid arthritis: a person-oriented approach. *Disabil Rehabil*. 2010;32(10):816–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09638280903314069>.
22. Ellard DR, Barlow JH, Paskins Z, et al. Piloting education days for patients with early rheumatoid arthritis and their partners: a multidisciplinary approach. *Musculoskeletal Care*. 2009;7(1):17–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/msc.137>.
23. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei215a>.
24. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>.
25. Gossec L, Pavy S, Pham T, et al. Nonpharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):396–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.01.008>.
26. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;1:5–16. [Karateev DE, Olunin YA. About the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;1:5–16. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-848>.
27. De Wit MPT, Smolen JS, Gossec L, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):891–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.146662>.
28. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Булгакова НА. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):246–54. [Orlova EV, Karateev DE, Bulgakova NA. Treating rheumatoid arthritis to target: russian version of international guidelines for patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):246–54. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1496>.
29. Van den Berg MH, de Boer IG, le Cessie S, et al. Are patients with rheumatoid arthritis less physically active than the general population? *J Clin Rheumatol*. 2007;13(4):181–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0b013e318124a8c4>.
30. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, et al. QUEST-RA Group. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):42–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23255>.
31. Sjöquist ES, Brodin N, Lampa J, et al. Physical activity coaching of patients with rheumatoid arthritis in everyday practice: a long-term follow-up. *Musculoskeletal Care*. 2011;9(2):75–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/msc.199>.
32. Breedland I., van Scheppingen C, Leijmsa M, et al. Effects of a group-based exercise and educational program on physical performance and disease self-management in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Phys Ther*. 2011;91(6):879–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090010>.
33. Mathieux R, Marotte H, Battistini L, et al. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomized, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:400–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094532>.
34. Hammond A, Freeman K. One-year outcomes of a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(9):1044–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.9.1044>.
35. Hammond A, Freeman K. The long-term outcomes from a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Clin Rehabil*. 2004;18(5):520–8. <http://dx.doi.org/10.1191/0269215504cr766oa>.
36. Nordenskiöld U, Grimby G, Dahlin-Ivanoff S. Questionnaire to evaluate the effects of assistive devices and altered working methods in women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1998;17(1):6–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01450952>.
37. John H, Carroll D, Kitas GD. Cardiovascular education for people with rheumatoid arthritis: what can existing patient education programmes teach us? *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1751–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker191>.
38. Gronning K, Skomsvoll JF, Rannestad T, et al. The effect of an educational programme consisting of group and individual arthritis education for patients with polyarthritis – a randomised controlled trial. *Patient Educ Counsg*. 2012;88(1):113–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2011.12.011>.
39. John H., Hale ED, Treharne GJ, et al. A randomized controlled trial of a cognitive behavioural patient education intervention vs a traditional information leaflet to address the cardiovascular aspects of rheumatoid disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):81–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes237>.
40. Kwok CK, Anderson LG, Greene JM, et al. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):328–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10148>.
41. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009;76(6):691–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.01.017>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии

Лучихина Л.В.¹, Каратеев Д.Е.²

¹Кафедра пропедевтики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГКБ №31, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹119415, Москва, ул. Лабачевского, д. 42; ²115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Цель исследования — изучение возможного хондропротективного действия высокомолекулярного протеза синовиальной жидкости синвиск с использованием разработанных методологических и классификационных подходов к оценке состояния внутрисуставного хряща с применением артроскопии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. Обследовано 86 больных артрозом коленного сустава, которые были разделены на две группы — основную (64 пациента) и контрольную (22 пациента). Больным основной группы в пораженный сустав вводили синвиск, контрольной — метилпреднизолон ацетат. Для оценки состояния суставного хряща использованы артроскопические и МРТ-критерии. Артроскопию и МРТ выполняли перед началом лечения, через 6 и 12 мес после его завершения.

Результаты исследования. Разработанные методологические подходы отличаются высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (95,2%), что позволило оценить динамику артроза уже на стадии гипергидратации и дехондральных изменений и длительно контролировать хондропротективный эффект синвиска. Отмечены положительное влияние препарата на стадии гипергидратации и дехондральных изменений, а также при I–III стадиях интрахондральных изменений, его способность предупреждать либо тормозить прогрессирование остеоартроза в более поздних (II–III) рентгенологических стадиях. Эффект синвиска не зависел от длительности заболевания и возраста больного, но снижался при выраженных анатомо-морфологических изменениях в суставе. Применение препарата в 96% случаев позволило уменьшить или исключить на длительный срок применение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов внутрисуставно.

Выводы. Использование артроскопии и МРТ дает возможность распознавать артроз в самой ранней стадии, контролировать влияние лекарственных препаратов на хрящ. Применение синвиска в ранней стадии гонартроза позволяет получить длительный симптоматический эффект и определенное структурно-модифицирующее действие.

Ключевые слова: гонартроз; гиалуроновая кислота; синвиск; хондропротектор.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;(4):33–38.

New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy

Luchikhina L.V.¹, Karateev D.E.²

¹Department of Propedeutics, N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow City Clinical Hospital Thirty One, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹42, Lobachesky St. Moscow 119415; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the possible chondroprotective effect of the viscoelastic agent synvisc, by applying the developed methodological and classification approaches to evaluating the intraarticular cartilage by arthroscopy and magnetic resonance imaging (MRI).

Subjects and methods. Eighty six patients with knee arthrosis were examined and divided into 2 groups: a study group of 64 patients and a control one of 22 patients. Synvisc was injected into the affected joint in the study group; methylprednisolone acetate in the control group. Arthroscopic and MRI criteria were used to evaluate the articular cartilage. Arthroscopy and MRI were performed before and 6 and 12 months after treatment.

Results. The developed methodological approaches are distinguished for their high sensitivity (89.7%) and specificity (95.2%), which could estimate changes in arthrosis just at the stage of hyperhydration and dechondral changes and monitor long the chondroprotective effect of synvisc. The agent was noted to have a positive effect at the stage of hyperhydration and dechondral changes and in grade I–II intrachondral changes and to be able to prevent or stop the progression of OA in later (II–III) X-ray stages. The effect of synvisc did not depend on disease duration and patient age, but it decreased in the presence of marked articular anatomic and morphological changes. The administration of the agent could reduce or preclude the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or intraarticular glucocorticoids in 96% of cases.

Conclusion. Arthroscopy and MRI make possible to recognize arthrosis in its earliest stage and to monitor the effect of drugs on the cartilage. The use of synvisc in early-stage gonarthrosis allows a long-term symptomatic effect and some structure-modifying activity.

Key words: gonarthrosis; hyaluronic acid; synvisc; chondroprotector.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):33–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-33-38>

Большое социальное значение остеоартроза (ОА) определяет актуальность разработки способов его эффективного лечения и, соответственно, методов диагностики в возможных более ранних стадиях.

В последние десятилетия XX в. расширились и углубились знания о патогенезе артроза. Получила теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение концепция о вязкоэластической защите синовиальной среды и суставного хряща. Это определило подходы к лечению артроза с использованием вязкоэластических средств на основе гиалуроната натрия (ГН) [1–5]. Высокая эффективность ГН в ранних стадиях артроза согласуется с данными, полученными на экспериментальной модели заболевания, свидетельствующими о способности препарата не только оказывать симптоматическое действие [1, 4–6], но и предупреждать прогрессирование патологических изменений суставного хряща. Экспериментально показано, что рентгенологически выявляемому артрозу предшествует стадия биохимических изменений в матриксе хряща. Затем последовательно развиваются электронно-оптические, гистоморфологические и макроскопические изменения [7–9]. Одним из наиболее ранних изменений при экспериментальном артрозе является гипергидратация матрикса хряща, проявляющаяся отеком, размягчением и снижением эластичности ткани при неизменной поверхностной морфологии [8–10, 11]. Позднее появляется прогрессирующее разволокнение хряща [12, 13].

В дорентгенологической стадии важное значение имеет артроскопия — высокоэффективный метод ранней диагностики артроза, позволяющий оценить состояние хряща на этапе его гипергидратации и дехондральных изменений. Однако это инвазивный метод, что существенно ограничивает его использование [14–19]. Из неинвазивных методов только магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет оценить состояние хряща в самой ранней стадии артроза.

Среди множества препаратов гиалуроновой кислоты выделяется гилан G-F20 (Hylan G-F20, синвиск¹). Он получен путем соединения молекул ГН через их гидроксильные группы. При этом три «функциональные» группы нативной молекулы остаются интактными. Преобразованные таким образом молекулы ГН обозначены общим названием «гиланы». Две формы гиланов (жидкость и гель) были объединены в форму гилан-гель-жидкость-20. Это соединение по сравнению с другими средствами на основе ГН обладает максимально высокой молекулярной массой (6 млн Д), высокими вязкими и эластическими свойствами, а также меньшей скоростью выведения. Наличие межмолекулярных поперечных связей делает препарат более устойчивым к действию свободных радикалов.

Цель исследования — определение эффективности протеза синовиальной жидкости при гонартрозе с применением МРТ и артроскопии.

Материал и методы. В исследование включено 86 больных с артрозом коленного сустава, среди которых было 22 мужчины и 64 женщины, средний возраст — 52,9±1,79 года. Давность заболевания артрозом у большинства пациентов была менее 10 лет, причем у 24 (35,3%) — от 8 мес до 3 лет. **Критерии включения** в исследование: достоверность диагно-

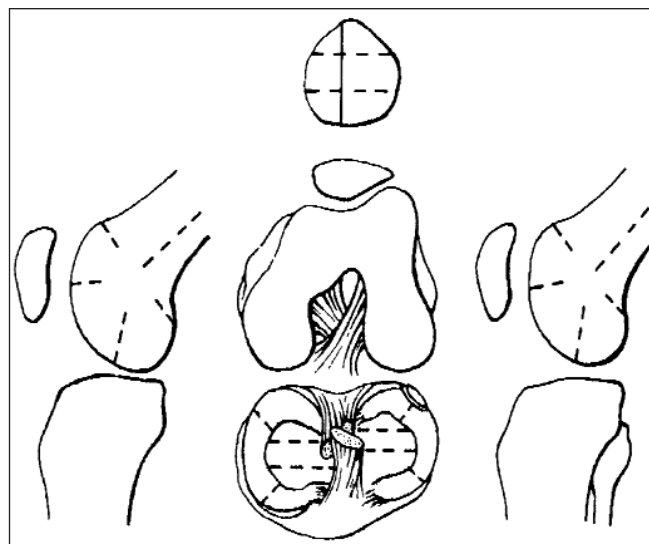


Схема деления суставных поверхностей на регионы

за, подтвержденного наличием клинических симптомов и рентгенологических признаков поражения коленного сустава; обязательным было наличие по крайней мере одного из рентгенологических признаков ОА — формирование костного остеофита(ов), сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз и образование кистовидных просветлений костной ткани.

Выполняли МРТ и артроскопию коленного сустава в динамике. С целью унификации метода артроскопии и возможности использования его как эталонного для других неинвазивных методов (с учетом неравномерности и неоднородности поражения хряща) нами проведено деление суставных поверхностей на 18 регионов (см. рисунок) и модифицированная классификация поражения хряща по критерию поверхностной морфологии (см. таблицу). Сравнительная оценка проводилась последовательно в каждом регионе [16, 20, 21].

Критерии исключения: исключали больных с выраженным сужением суставной щели, а также получавших в течение 2 нед до начала исследования внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов; больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, системы кроветворения, беременных и кормящих женщин, а также пациентов, страдающих лекарственной аллергией. Ранее больные длительно получали традиционную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, — глюкокортикоиды).

Деление артроза на стадии по критерию поверхностной морфологии

Стадия	Характер изменений хряща
0	Контур хряща не нарушен, гипергидратация матрикса хряща и/или дехондральные изменения
I	Незначительное разволокнение поверхности хряща
II	Умеренное разволокнение, захватывающее <50% толщины хряща
III	Более глубокое разволокнение, охватывающее >50% толщины хряща, но не достигающее до субхондральной кости
IV	Полная потеря хряща (эрозия)

¹Синвиск (Гилан G-F 20, Джензайм Биосерджери подразделение Джензайм Корпорэйшен, США).

ды — ГК — и другие препараты для внутрисуставного введения, физиотерапию), которая давала лишь кратковременный эффект. В период проведения исследования больные не должны были применять противовоспалительные и другие традиционные средства, исключались также внутрисуставные введения лекарственных препаратов и физиотерапия.

Были сформированы две группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). В основную группу вошли 64 пациента, получавшие внутрисуставные инъекции синвиска; 22 пациентам контрольной группы назначали ГК внутрисуставно. Пациенты двух групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрену. Перед началом лечения, через 6 и 12 мес 40 больным были проведены артроскопия и МРТ, 24 больным — только МРТ коленного сустава.

Больным основной группы в пораженный сустав вводили синвиск по 2 мл, трижды с интервалом в 7 дней; повторный курс через 6–12 мес также состоял из 3 внутрисуставных введений. Больным контрольной группы в той же последовательности вводили в сустав метилпреднизолон ацетат по 40 мг. Всем пациентам в процессе артроскопии выполняли ирригацию коленного сустава физиологическим раствором.

Осмотр пациентов с оценкой динамики патологического процесса в суставе проводили еженедельно перед очередным введением препарата, затем на 21-й и 60-й день лечения, а также через 6 и 12 мес после его завершения. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 100 мм — максимально выраженная боль, а 0 мм — отсутствие боли (E.S. Huskisson, 1974). Результаты лечения оценивали как значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение и отсутствие эффекта. Значительное улучшение характеризовалось исчезновением всех симптомов, могла остаться лишь незначительная боль в суставе. Улучшение сопровождалось существенным уменьшением боли, исчезновением синовита, увеличением времени ходьбы без боли. Незначительное улучшение проявлялось лишь небольшим уменьшением боли. Если через 1 мес после окончания лечения субъективные и объективные симптомы возобновлялись с прежней интенсивностью, то состояние больного оценивали как отсутствие эффекта.

Результаты исследования. МРТ при 3-D-градиентной эхопоследовательности с высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (93,1%) позволила идентифицировать нормальный и патологически измененный хрящ. Признаком неизмененного хряща явилась гомогенность МР-сигнала при неизменной поверхностной морфологии, которая коррелировала с артроскопически нормальным хрящом в 93,1% наблюдений. Негомогенность МР-сигнала при неизменной поверхностной морфологии свидетельствовала о самой ранней стадии артроза (стадия гипергидратации матрикса хряща), проявляющейся при артроскопии размягчением хряща и потерей эластичности [16, 19, 21, 22]. Выявленные при артроскопии дехондральные изменения в 85,7% наблюдений проявились при МРТ сигнальной негомогенностью (при артроскопии зоны размягчения хряща еще не определяются из-за недостаточной массы пораженных участков). Это указывает на практическую возможность выявления с помощью МРТ при артрозе биохимической стадии изменений хряща, в этих случаях причиной снижения интенсивности МР-сигнала слу-

жит начальная трансформация молекулярной структуры матрикса хряща [16].

У 33 (51,6%) больных основной группы была верифицирована ранняя (дорентгенологическая) стадия гонартроза, у остальных определялись рентгенологические изменения в коленном суставе.

У больных с ранней, дорентгенологической, стадией артроза была отмечена гипергидратация матрикса хряща, проявляющаяся при артроскопии его размягчением с потерей эластичности, помутнением, отсутствием блеска и желтоватым оттенком. При МРТ эти зоны гипергидратации определялись как гипоинтенсивные сигнальные регионы с негомогенностью хряща. У 17 больных отмечена самая ранняя стадия артроза, когда при неизменном контуре хряща выявлялась только гипергидратация (0 стадия артроза по критерию поверхностной морфологии). У 12 больных наряду с участками гипергидратации хряща отмечалось незначительное его разволокнение (I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии) и у 4 больных — умеренное разволокнение хряща (II стадия артроза по критерию поверхностной морфологии).

У 31 (48,4%) больного определялись рентгенологические изменения в коленном суставе. У 26 пациентов этой группы при артроскопии и МРТ выявлены участки гипергидратации хряща и интрахондральные изменения различной степени выраженности. Эти изменения у 4 больных соответствовали I стадии артроза по критерию поверхностной морфологии, у 15 — II, у 8 — III и у 1 — IV. Из 4 больных без участков гипергидратации хряща у 1 верифицирована III стадия артроза, у 3 — IV.

При сопоставлении выраженности артроза коленного сустава по данным артроскопии и МРТ у больных основной и контрольной групп отмечено сбалансированное соотношение. В целом по данным артроскопии и МРТ самая ранняя и I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии отмечена у 51,6% больных основной группы и 46,1% контрольной.

На фоне введения синвиска улучшение, как правило, наступало уже после первого введения препарата. На 21-й день лечения в основной группе выраженное улучшение зафиксировано у 56% обследованных, улучшение — у 28%, незначительное улучшение — у 16%. Через 12 мес выраженное улучшение сохранялось у 44,4% больных, улучшение и незначительное улучшение — у 28,2 и 27,7% соответственно. Случаев отсутствия эффекта и ухудшения при лечении синвиском не отмечено. Эффективность лечения синвиском не зависела от возраста пациента и длительности заболевания. У больных с дорентгенологической стадией гонартроза наблюдалось более выраженное улучшение. Недостаточно выраженный результат отмечен у больных со значительными анатомо-морфологическими изменениями в суставе (II–III рентгенологическая и IV артроскопическая стадия артроза).

Выраженность боли в покое на 21-й день лечения уменьшилась на 89% по сравнению с исходной. В следующие 5 нед ее снижение по сравнению с исходным уровнем составило 92,8%. Через 6 и 12 мес отмечено незначительное увеличение этого показателя, к 12 мес боль уменьшилась на 72,1% по сравнению с ее исходным уровнем. Боль при движении к 21-му дню уменьшилась на 69,8% по сравнению с исходной. До 60-го дня боль продолжала снижаться с некоторым последующим увеличением ее интенсивности к 6-му

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

и 12-му месяцу, в целом отмечено уменьшение боли при движении на 68%. Боль при ходьбе к 21-му дню была на 68,7% меньше по сравнению с исходной. До 60-го дня боль продолжала снижаться, затем она незначительно усилилась к 6-му месяцу и сохранялась почти неизменной до 12 мес (уменьшение на 68% по сравнению с исходной величиной). На 71,7% уменьшилась также боль при подъеме и спуске по лестнице.

Вторичный синовит до начала лечения отмечен у 31 (48%) больного. В этой группе у 14 больных не было рентгенологических признаков артроза; у 17 пациентов имелись рентгенологические изменения в коленном суставе. В процессе лечения у 14 больных без рентгенологических изменений в суставе признаки синовита исчезли после первых введений препарата и не определялись уже к 7–14-му дню. В последующие 12 мес мы не наблюдали рецидива синовита, что было подтверждено контрольными артроскопическими исследованиями коленного сустава через 6 и 12 мес после окончания лечения. У 4 больных с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза наблюдался рецидив вторичного синовита, сопровождавшийся усилением боли при движении и незначительной болью в покое. Признаки синовита, боль в покое и при физической нагрузке исчезли после второго введения синвиска к 14-му дню.

Вторичный синовит у больных контрольной группы к 21-му дню не определялся, однако к 60-му дню у 5 больных отмечался рецидив умеренно выраженного синовита, а к 6-му месяцу синовит рецидивировал у 11 больных, что было подтверждено при артроскопическом исследовании. Динамика других клинических показателей (боль при ходьбе, подъеме и спуске по лестнице, выполнении функциональных проб и др.) также характеризовалась более выраженным их нарастанием в контрольной группе после 21-го дня и в последующие 6 мес, когда все показатели возвращались к исходному уровню.

Для определения возможного хондропротективного действия синвиска использованы предложенные нами артроскопические и МРТ-критерии оценки состояния суставного хряща.

До начала лечения у 51,6% больных, леченных синвиском, отмечена ранняя стадия артроза. Это были больные без рентгенологических признаков артроза, но с выявленным при артроскопии размягчением (0 стадия артроза — 17 больных) и незначительным разволокнением (I стадия артроза — 16 больных) хряща. Умеренное разволокнение (II стадия артроза) определялось у 9 (14%) больных; полная потеря хряща с образованием эрозий (IV стадия артроза) — у 4 (7%). Через 12 мес после завершения лечения при артроскопии и МРТ отмечено полное восстановление хряща у всех больных с 0 и I стадией по критерию поверхностной морфологии, а также у 15 (55%) больных со II и у 4 (3%) с III стадией артроза. Менее эффективным оказалось лечение у больных с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза. При повторной артроскопии и МРТ коленного сустава у 2 больных этой группы через 6 мес и у 3 через 12 мес отмечены прогрессирование артроза, проявившееся появлением новых очагов размягчения, а также интрахондральные изменения I–II степени выраженности.

В контрольной группе до лечения у 15 (68,2%) больных при артроскопии отмечалось очаговое размягчение хряща.

Из них у 6 пациентов с самой ранней стадией артроза очаги размягчения локализовались преимущественно в медиальном отделе мыщелка бедра. У 9 больных наряду с участками размягчения хряща имелись интрахондральные изменения (I степени — у 4 больных, II степени — у 4 и III степени — у 1).

При контрольной артроскопии через 6 мес у 19 больных отмечено прогрессирование процесса различной степени выраженности. У 3 из этих больных с ранней стадией артроза наряду с участками размягчения хряща появились регионы с интрахондральными изменениями I и II степени; у больных с I–III стадией болезни появились новые, более выраженные очаги поражения и отдельные участки размягчения. При IV стадии отмечены регионы с I–II степенью интрахондральных изменений и участки размягчения хряща.

Каких-либо неблагоприятных местных или общих побочных эффектов при лечении синвиском не отмечено.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что синвиск способен контролировать воспалительный процесс в полости сустава в ранней стадии и значительно уменьшать число его рецидивов в поздней стадии. Противовоспалительный эффект зависел от выраженности анатомо-морфологических изменений в суставе. При значительных изменениях в суставе, когда происходят дегградация ГН, снижение его концентрации и воспалительный процесс приобретает хроническое течение, для получения стабильного противовоспалительного эффекта показаны повторные введения средства через 6 и 12 мес. Таким образом, отмечена четкая связь между противовоспалительной и обезболивающей эффективностью протеза синовиальной жидкости и выраженностью анатомо-морфологических изменений.

Несомненное хондропротективное действие синвиска объясняется экспериментально установленной способностью ГН, как и ростовых факторов, влиять на синтез экстрацеллюлярного матрикса [1], что зависит от молекулярной массы и концентрации ГН. В ранней стадии артроза происходит деполимеризация молекулы гиалуронана, что приводит к дегградации протеогликановой макромолекулы и гипергидратации матрикса хряща. Одновременно в качестве компенсаторного процесса возникают пролиферация хондроцитов и усиленный синтез гликозаминогликанов в перичеселлюлярной зоне.

В этот период высокомолекулярный экзогенный гиалуронан ингибирует пролиферацию хондроцитов и усиленный синтез протеогликанов [23, 24], одновременно стимулируя эндогенный синтез гиалуронана [25–27], что приводит к агрегации протеогликанов и восстановлению структуры хряща. Долговременный эффект синвиска объясняется тем, что синовиоциты и хондроциты возвращаются к нормальному синтезу ГН и синовиальной жидкости. Создаются условия, при которых синтезированная молекула ГН не разрушается.

Установленное хондропротективное действие гиалуроновой кислоты позволяет отнести их к средствам базисной терапии артроза. Это является основанием для внесения корректив в принятый комплекс лекарственной терапии артроза. Обладая, помимо хондропротективного, также длительным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, синвиск позволяет уменьшить или исключить на длительный срок применение НПВП (в наших наблюдениях — у 96% больных) или ГК внутрисуставно [28, 29].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность синвиска, на наш взгляд, связана не только с ингибирующим влиянием на ряд факторов воспаления, но и с его физическими свойствами. Обладая максимально высокой молекулярной массой (6 млн Д), а также высокими реологическими и защитными свойствами, синвиск устраняет основную причину воспаления — повторные внутрисуставные микротравмы, обусловленные перераспределением механической нагрузки в поврежденном суставе. Хондропротективный эффект синвиска сочетается с замещающим (по отношению к гиалуронану) и связанным с ним симптоматическим действием, способствующим реализации основного эффекта. Немедленный эффект наблюдался почти исключительно у больных с самой ранней стадией артроза, у которых по данным артроскопии не было убыли хряща. Это свидетельствует о том, что если немедленный эффект и связан с улучшением смазки [30–32], то это улучшение зависит не только от вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, но и от состояния соприкасающихся суставных поверхностей [16]. Немедленный анальгезирующий эффект подтверждается экспериментальными данными о том, что чувствительные афферентные волокна и ноцицепторы (периферический механизм для восприятия боли) находятся под влиянием вязкоэластической защиты

(С. Belmonte, 1993): на протяжении около 2 ч после внутрисуставного введения препарата ГН импульсная частота вызванных разрядов уменьшается с одновременным сокращением прохождения межстимульных разрядов. Более поздний первоначальный эффект (через 1–2 дня после введения синвиска) обычно наблюдался у больных с выраженными изменениями внутрисуставных структур и наличием выпота в полости сустава. Во всех случаях первоначальный эффект в первые 2–3 дня нарастал, затем несколько снижался, но после каждого очередного внутрисуставного введения препарата ГН он становился более выраженным.

Разработанные методологические и классификационные подходы к оценке состояния внутрисуставного хряща с применением артроскопии и МРТ позволяют распознавать артроз в самой ранней стадии — стадии гипергидратации и дехондральных изменений — и контролировать влияние лекарственных средств на хрящ, что особенно важно при изучении их возможного хондропротективного действия. Использование высокомолекулярного протеза синовиальной жидкости начиная с самой ранней стадии артроза позволяет значительно повысить эффективность терапии и улучшить индивидуальный прогноз при этом социально значимом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

- Rydell N, Balazs E. Effect of intraarticular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop*. 1971;80:25–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-197110000-00006>.
- Abatangelo G, Regan MO. Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheum Inflam*. 1995;15:916.
- Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluran in synovial joint: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol*. 1991;76:125–34.
- Ghosh P. The role of hyaluronic acid in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of the synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:75–82.
- Peyron JG. intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:105.
- Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1982;20:501–7.
- McDevitt C, Gilberston E, Muir H. An experimental model of osteoarthritis. Early morphological and biochemical changes. *J Bone Joint Surg*. 1977;59B:24–35.
- Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In: Articular cartilage biochemistry. Kuettner K, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 423–40.
- Bayliss MT. Biochemical changes in human osteoarthrotic cartilage. In: Studies in osteoarthritis pathogenesis, intervention, assessment. Lott DJ, Jasani MK, editors. Wiley, Chichester, New York, Brisbane; 1987. P. 46–56.
- Altman RD, Tenenbaum J. Biomechanical and biochemical properties of dog cartilage in experimentally induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:8390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.43.1.83>.
- Maroudas A, Katz EP. Physicochemical properties and functional behaviour of normal and osteoarthritic human cartilage. In: Articular cartilage biochemistry. Kuettner KE, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 311–27.
- Gardner DL, Mazuryk R. Anatomical changes and pathogenesis of osteoarthritis in man, with particular reference to the hip and knee joint. In: Studies in osteoarthritis pathogenesis, intervention, assessment. Lott DJ, Jasani MK, editors. New York; 1987. P. 21–48.
- Mohr W. Pathologie der Gelenke und Weichteiltumoren. In: Arthrosis deformans/Spezielle Pathologie. Doerr W, Seifert G, editors. Berlin, Heidelberg, New York; 1984. Bd. 18/1. P. 257–372.
- Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis. In: Articular cartilage biochemistry. Kuettner K, Schleyerbach R, editors. New York; 1986. P. 423–40.
- Лучихина ЛВ. Артроскопическая диагностика деформирующего артроза. Терапевтический архив. 1981;53(8):124–6. [Luchikhina LV. Arthroscopic diagnosis of the deforming arthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1981;53(8):124–6. (In Russ.)]
- Лучихина ЛВ. Артроз — ранняя диагностика и патогенетическая терапия. В кн.: Медицинская энциклопедия. Москва; 2001. С. 1–167. [Luchikhina LV. Arthrosis — early diagnostics and pathogenetic therapy. In: *Meditsinskaya entsiklopediya* [Medical encyclopedia]. Moscow; 2001. P. 1–167. (In Russ.)]
- Лучихина ЛВ. Возможности артроскопии в диагностике и лечении заболеваний суставов. В кн.: Тезисы докладов X Европейского конгресса ревматологов. Москва; 1983. С. 91. [Luchikhina LV. Possibilities of an arthroscopy in diagnostics and treatment of diseases of sustava. In: *Tezisy dokladov X Evropeiskogo kongressa revmatologov* [Theses of reports of the X European congress of rheumatologists]. Moscow; 1983. P. 91]
- Лучихина ЛВ. Артроскопическая диагностика различных стадий деформирующего остеоартроза. В кн.: Тезисы XVI Симпозиума Европейского общества остеоартрологов «Деструкция суставов». 1987. С. 1–12. [Luchikhina LV. Arthroscopic diagnostics of various stages of the deforming osteoarthritis. In: *Tezisy XVI Simpoziuma Evropeiskogo obshchestva osteoartrologov «Destruksiya sustavov»* [Theses of XVI Symposium of the European society of osteoartrolog «Destruction of joints»]. 1987. P. 1–12]
- Luchikhina LV, Baev AA. Comparison of the MRI and arthroscopy for osteoarthritis in early diagnostics. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Seville; 1999. Vol. 8. P. 149.
- Лучихина ЛВ. Методологические подходы в оценке хондропротективного действия лекарственных препаратов при артрозе. В кн.: Тезисы III съезда ревматологов России. Рязань; 2001. С. 63. [Luchikhina LV. Methodological approaches in an assessment of hondroprotektivny effect

of medicines at arthrosis. In.: *Tezisy III s'ezda revmatologov Rossii* [Theses of the III congress of rheumatologists of Russia]. Ryazan'; 2001. P. 63.]

21. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR. Therapeutic osteoarthritis trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>.

22. Cianflocco AJ. Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee. *Postgrad Med*. 2013;125(1):97–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01/2618>.

23. Dingle JT, Leeming MR, Martindale JJ. Effect of tenidap on cartilage integrity in vitro. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:292–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.4.292>.

24. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P. Increased hyaluronate synthesis required for fibroblast detachment and myotesis. *Biochem J*. 1986;239:445–50.

25. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol*

Int. 1987;7:113–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00270463>.

26. Balazs EA, Denlinger JL.

Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:79.

27. Лучихина ЛВ. Внутрисуставное введение препарата гиалуроновой кислоты после артроскопического лаважа коленного сустава – отдаленные результаты. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):28–33. [Luchikhina LV.

Intraarticular injection of hyaluronic acid after arthroscopic lavage of the knee: long-term results. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):28–33. (In Russ.)].

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1197>.

28. Abatangelo G, Regan MO. Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. *Eur J Rheum Inflamm*. 1995;15:916.

29. Migliore A, Giovannangeli F, Granata M, Lagana B. Viscosupplementation in the management of ankle osteoarthritis: a review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011;131(1):139–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-010-1165-5>.

30. Лучихина ЛВ, Баев АА, Фоменков СА, Божко ОВ. Ранняя диагностика артроза с помощью МРТ, сопоставление с артроскопией. Материалы научно-практической конференции «Современные возможности магнитно-резонансной томографии». Москва; 1998. С. 63–7.

[Luchikhina LV, Baev AA, Fomenkov SA, Bozhko OV. Early diagnosis of arthrosis by means of MRT, comparison to an arthroscopy. In: *Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovremennye vozmozhnosti magnitno-rezonansnoi tomografii»*

[Materials of the scientific and practical conference «Modern Opportunities of a Magnetic and Resonant Tomography»]. Moscow; 1998. P. 63–7.]

31. Heldin P, Pertoft H. Synthesis and assembly of hyaluronan-containing coats around normal human mesothelial cells. *Exp Cell Res*. 1993;208:422–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/excr.1993.1264>.

32. Mensitieri M, Ambrosio L, et al. Viscoelastic evaluation of different knee osteoarthritis therapies. *J Mat Sci Mat Med*. 1995;6:130–7.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00120288>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи

Имамединова Г.Р.^{1,2}, Чичасова Н.В.^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4; ²115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Частота болезни Стилла у взрослых (БСВ) в мире составляет 0,16 на 100 тыс. в год. Ведущими симптомами БСВ являются поражение суставов, лихорадка, кожная сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови и синовиальной жидкости. На начальном этапе может наблюдаться моноартрит, чаще лучезапястного тазобедренного или коленного суставов. Затем поражение принимает характер олиго- или полиартрита. У всех больных отмечается вовлечение мышечно-скелетной системы, проявляющееся артралгией, артритом и миалгией. У большинства пациентов поражение суставов прогрессирует и развивается деструктивный полиартрит. Часто является симметричное поражение запястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов. Поражение кожи проявляется макулопапулезной или розеолезной сыпью, локализующейся на груди, спине, плечах, иногда на ногах, в зонах механического раздражения. Боль в горле с признаками фарингита — характерный ранний симптом болезни. Могут наблюдаться поражение печени, сердечно-сосудистой системы, легких, лимфаденопатия, спленомегалия. Чаще отмечается хроническое течение болезни. Описаны два случая БСВ. Первый случай демонстрирует отсутствие у врача опыта диагностики и ведения больных БСВ, что привело к неправильной трактовке нарастания активности болезни на фоне назначения субклинических доз метотрексата (МТ) и было расценено как осложнение терапии. Назначение адекватной дозы МТ позволило добиться клинико-лабораторной ремиссии, отменить глюкокортикоиды (ГК).

Во втором случае у больной с рецидивирующим вариантом течения БСВ и слабой выраженностью клинических симптомов необоснованное назначение высоких доз ГК сопровождалось развитием нежелательных явлений.

Ключевые слова: болезнь Стилла у взрослых; симптомы; диагностика; лечение.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Имамединова ГР, Чичасова НВ. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология. 2014;(4):39–42.

Adult-onset Still's disease: Clinical cases

Imametdinova G.R.^{1,2}, Chichasova N.V.^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The annual incidence of adult-onset Still's disease (AOSD) worldwide is 0.16 cases per 100,000 persons. Its leading symptoms are joint involvement, fever, skin rash, and neutrophilic leukocytosis in the absence of rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibodies in serum and synovial fluid. In its initial stage, there may be monoarthritis more commonly of the wrist, hip, or knee. Then the lesion assumes the pattern of oligo- or polyarthritis. Musculoskeletal involvement appearing as arthralgia, arthritis, and myalgia is noted in all patients. In the majority of patients, articular involvement progresses and destructive polyarthritis develops. Symmetric involvement of the carphalangeal and distal interphalangeal joints is frequently detected. Skin lesion manifests itself as maculopapular or roseolous rashes on the chest, back, shoulders, occasionally on the legs, or in the areas of mechanical irritation. A sore throat with the signs of pharyngitis is a characteristic early symptom of the disease. There may be involvements of the liver, cardiovascular system, lung, as well as lymphadenopathy, or splenomegaly. The chronic course of the disease is more frequently noted.

The paper describes two cases of AOSD. One case demonstrates that the physician has no experience in diagnosing and managing patients with AOSD, resulting in the misinterpretation of the increase in disease activity when the subclinical doses of methotrexate (MT) are used, which has been regarded as a therapeutic complication. The use of the adequate dose of MT could achieve a clinical and laboratory remission and discontinue glucocorticoids (GC).

In the other case of recurrent AOSD and mild clinical symptoms, the unreasonable use of high GC doses gave rise to adverse reactions.

Key words: adult-onset Still's disease; symptoms; diagnosis; treatment.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Imametdinova GR, Chichasova NV. Adult-onset Still's disease: Clinical cases. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):39–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-39-42>

Болезнь Стилла была описана британским врачом Д. Стиллом в 1897 г., хотя первое сообщение о взрослых пациентах с симптомами болезни Стилла появилось в журнале «Lancet» годом раньше [1]. Долгое время она считалась тяжелой разновидностью ювенильной формы ревматоидного артрита (РА). Лишь в 1971 г. Э. Байуотерс опубликовал

многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых пациентов [2].

Частота болезни Стилла у взрослых (БСВ) в мире составляет 0,16 на 100 тыс. населения в год. Первый пик заболеваемости приходится на 15–25 лет, второй — на 36–46 лет. Очень редко заболевание развивается после

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

70 лет. Болезнь встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Ведущие симптомы

Ведущими симптомами БСВ являются поражение суставов, лихорадка, кожная сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови и синовиальной жидкости.

На начальном этапе может наблюдаться моноартрит, чаще лучезапястного тазобедренного или коленного суставов. Затем поражение принимает характер олиго- или полиартрита. Поражение мышечно-скелетной системы, проявляющееся артралгией, артритом и миалгией, наблюдается у всех больных. У большинства пациентов поражение суставов прогрессирует с развитием деструктивного полиартрита. Лишь в небольшом числе случаев имеются только артралгии и миалгии. Часто отмечается симметричное поражение запястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов (последнее очень редко наблюдается при других ревматических заболеваниях). Артрит не мигрирующий, нередко ассоциируется с длительной утренней скованностью.

Лихорадка обычно септического типа, отмечается ежедневно, реже 2 раза в течение дня — в утренние и вечерние часы, характеризуется очень быстрым подъемом температуры тела (на 4 °С в течение 2–3 ч). У 20% пациентов повышение температуры сохраняется в течение всего дня.

Поражение кожи проявляется макулопапулезной или розеолезной сыпью розовой или реже фиолетовой окраски (рис. 1) с локализацией на груди, спине, плечах, иногда на ногах, в зонах механического раздражения. Сыпь практически не встречается на лице, ладонях и пятках. Чаще лихорадка появляется в вечернее и ночное время. В ряде случаев сыпь нестойкая, отмечается только на высоте подъема температуры и может сопровождаться зудом. Поскольку больной может не заметить сыпь, врачебный осмотр во время вечерних обходов помогает выявить этот диагностический признак. Сыпь при БСВ присутствует более чем у 85% пациентов и почти патогномонична.

Практически у всех пациентов наблюдаются выраженное ускорение СОЭ, у большинства (80–90%) — в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом ($>15\ 000/\text{мм}^3$), нормоцитарная, нормохромная анемия, редко Кумбс-положительная гемолитическая анемия, тромбоцитопения, очень редко тромбоцитоз. Характерны повышение уровня сывороточного ферритина, сывороточного интерлейкина (ИЛ) 18 (если доступен для анализа) и снижение концентрации гликозилированной фракции ферритина. РФ, АЦЦП и антинуклеарный фактор (АНФ) не выявляются.

При БСВ деструкция, как и при серонегативном варианте ревматоидного артрита (РА), чаще развивается в области лучезапястного сустава (деструкция запястно-пястных и межпястных суставов), что отмечается примерно у 1/4–1/3 больных, и тазобедренного сустава. Описана прогрессирую-



Рис. 1. Типичная сыпь при БСВ

щая деструкция тазобедренных суставов, приводящая к необходимости эндопротезирования в первые 2–3 года БСВ.

Частота симптомов БСВ, по данным разных авторов, приведена в клиническом обзоре P. Efthimiou и соавт. [3] (см. таблицу).

Частые симптомы

Боль в горле с признаками фарингита — характерный ранний симптом болезни, редко встречающийся при других ревматических заболеваниях. Часто бывает первым признаком БСВ.

Поражение печени проявляется ее увеличением, повышением уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы в ≥ 3 раз по сравнению с верхней границей нормы. Лимфаденопатия характеризуется увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Наблюдается у 65% пациентов с БСВ. В половине случаев имеется увеличение шейных лимфатических узлов. Увеличенные лимфатические узлы при БСВ подвижны, умеренно плотной консистенции. Спленомегалия выявляется у 1/3 пациентов. Поражение сердечно-сосудистой системы и легких проявляется перикардитом (очень редко миокардитом), плевритом, которые выявляются у 30–40% пациентов. Крайне редко развиваются двусторонние легочные инфильтраты, которые напоминают альвеолит или пневмонит. К другим редким проявлениям относятся умеренно выраженная боль в животе (9%), поражение ЦНС (транзиторные экстрапиримидные расстройства, патологические рефлексы Бабинского, эпилептиформные припадки, чувствительная нейропатия), поражение почек (в период лихорадки протеинурия и микрогематурия), поражение глаз (конъюнктивит, ирит, сухой кератоконъюнктивит).

Диагностические критерии БСВ предложены в 1992 г. М. Yamaguchi и соавт. [11], позднее, в 2000 г. [12] и 2002 г. [9], были опубликованы новые критерии. Чувствительность этих критериев составила соответственно 93,5; 80,6 и 80,6%. Представляется, что критерии М. Yamaguchi и соавт. [11] дают возможность раннего установления диагноза. В критериях, предложенных J.J. Cush [12], в большие критерии входит анкилоз в области лучезапястного сустава, что является

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинические проявления БСВ, по данным литературы (% больных) [3]

Симптом	Число больных в исследовании								Всего 369
	28 [4]	65 [5]	90 [6]	62 [7]	18 (системная форма) [8]	17 (суставная форма) [8]	72 [9]	17 [10]	
Боль в горле	68	68	70	92	67	71	38	35	74
Миалгии	75	62	56	84	61	12			69
Лихорадка	100	94	100	100			85	82	96
Артрит	68	69	72	94	89	100			76
Артралгии		100	100	100	11		64	53	100
Сыпь	54	85	87	87	94	88	51	76	73
Лимфаденопатия	54	48	69	74	56	47	32	35	61
Спленомегалия	14	22	65	5	56	29	32		44
Плеврит	25	15	12	53					26
Перикардит	25	23	10	37			15		24

поздним проявлением любого варианта РА. Последние критерии В. Fautrel и соавт. [9] во многом повторяют критерии М. Yamaguchi и соавт., поскольку в большие критерии включен уровень гликолизированного ферритина 20%.

Течение БСВ у 1/5 больных носит рецидивирующий характер с длительными ремиссиями >1 года, в остальных случаях отмечается хроническое течение болезни.

Контролируемых исследований, посвященных оценке различных противовоспалительных препаратов, при БСВ не проводилось. Как и при других вариантах РА, лечение включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). В последние годы накапливается опыт применения генно-инженерных биологических препаратов у таких пациентов [3]. С помощью монотерапии НПВП невозможно контролировать течение любого варианта РА. Но при БСВ НПВП позволяют значительно снизить температуру тела (часто до нормальных цифр), что значительно улучшает состояние больного. Внедрение в клиническую практику принципа раннего назначения БПВП позволяет в большинстве случаев контролировать болезнь. Назначение ГК не является обязательным при БСВ, а использование ГК в высоких дозах перорально или внутривенно представляется нецелесообразным ввиду возможности развития асептического некроза головки бедренной кости у больных с частым поражением тазобедренных суставов.

Представляем два клинических примера с неадекватной терапией в дебюте БСВ.

Больная Н., 32 лет, заболевание дебютировало с боли в горле, артрита лучезапястных суставов, лихорадки до 39 °С. При обследовании выявлены ускорение СОЭ до 48 мм/ч, лейкоцитоз 12 500/мм³, РФ, АЦЦП — отрицательные, СРБ 78 мм/дл (более чем в 10 раз выше нормы), увеличение печени, селезенки. Поступила в стационар, где при неясном для врача диагнозе проведено внутривенное введение 300 мг метилпреднизолона, далее был назначен преднизолон в дозе 20 мг/сут, что дало кратковременный эффект со снижением температуры тела до субфебрильной и купированием артрита. Через

3 нед — рецидивы артрита лучезапястных суставов, присоединение артрита коленных суставов, нарастание лихорадки, увеличение концентрации АЛТ, АСТ (66 и 73 ммоль/л соответственно), лейкоцитоз 14 800/мм³.

Проконсультирована в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоной» (на кафедре ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова): установлен диагноз БСВ, рекомендована терапия метотрексатом (МТ) с пробной дозы 10 мг/нед и фолиевой кислотой 6 мг/нед, при отсутствии симптомов непереносимости — увеличение дозы МТ до 15 мг/нед; после достижения эффекта — постепенное уменьшение дозы преднизолона под контролем состояния больной.

Действия врача: назначение МТ в дозе 5 мг/нед, следующий прием — 7,5 мг/нед, начато снижение дозы преднизолона. За этот период отмечались стабильно высокая лихорадка, нарастание выраженности артрита, СОЭ 65 мм/ч, нарастание концентрации печеночных ферментов (АЛТ — 122 ммоль/л и АЛТ — 156 ммоль/л). Доза МТ была снижена до 5 мг/нед (из-за гепатотоксичности МТ, по мнению врача), при этом продолжали уменьшать и дозу преднизолона по 1/2 таблетки в неделю.

Через 2 мес — повторная консультация на кафедре ревматологии. Отмечено выраженное нарастание активности БСВ с появлением артрита и мелких суставов кистей, СОЭ 70 мм/ч, дальнейшее нарастание концентрации АЛТ и АСТ (>200 ммоль/л), лейкоцитоз 19 000/м³ (мон. 1%, ю. 6%, п. 22%), стабильная лихорадка 39 °С, сохранение гепато-, спленомегалии на фоне приема МТ 5 мг/нед и преднизолона 7,5 мг/сут. Рекомендовано: увеличение дозы преднизолона до 10 мг/сут, дозы МТ до 15 мг/нед. При достижении эффекта снижение дозы преднизолона до 1/4 таблетки через день в течение недели, далее отмена 1/4 таблетки, повторное снижение следующей 1/4 таблетки преднизолона не ранее чем через месяц.

Через 2 мес отмечены значительное уменьшение активности артрита, нормализация температуры тела, снижение СОЭ до 35 мм/ч, нормализация АСТ, АЛТ, числа лейкоцитов, формулы крови. Терапия МТ продолжена в дозе 15 мг/нед. Через 6 мес зарегистрирована полная клинико-лабораторная ремиссия БСВ с полной отменой преднизолона, но сохранением терапии МТ в прежней дозе. К настоящему времени продол-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

жительность ремиссии составляет около 2 лет, из них 1 год без лекарственной терапии.

Больная К., 28 лет, 2 нед назад появились боль в горле, повышение температуры тела до 39°C , артралгии (артрита не было, больная врач-терапевт), розеолезная сыпь, лейкоцитоз $27 \cdot 10^9$, СОЭ 48 мм/ч. Госпитализирована: проводилось обследование с онкологической настороженностью, кроме увеличения печени +2 см в течение нескольких дней, другой патологии не выявлено. Температура тела снижалась на сутки до $37,1\text{--}37,2^{\circ}\text{C}$ при приеме 0,5 г аспирина однократно. РФ, АЦЦП, АНФ — отрицательные. В анамнезе 4 года назад — эпизод боли в горле с повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, артралгии, слабая розеолезная сыпь, лейкоцитоз $13 \cdot 10^9$, СОЭ 36 мм/ч. Отмечала хороший жаропонижающий и обезболивающий эффект НПВП. Проводилось обследование: исключение инфекций, онкопоиск. Через 7–8 дней все симптомы были купированы, прием НПВП прекращен.

Больная была проконсультирована ревматологом, установлен диагноз БСВ и назначено: внутривенное введение метилпреднизолона 500, 500, 250 мг в течение 3 последовательных дней, затем 40 мг метилпреднизолона (или 50 мг преднизолона) *per os*. Обращаем внимание, что у больной в этот момент не было проявлений артрита, только артралгии, не выявлено вовлечения в процесс внутренних органов, а лихорадка хорошо контролировалась применением минимальной дозы аспирина. Через 5 дней лечения ГК вновь поднялась температура тела до 38°C , появилась крапивница с распространением сыпи и зудом (рис. 2).

Была проконсультирована в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (на кафедре ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова): диагностировано лекарственное аллергическое поражение кожи (крапивница) при применении неадекватных доз ГК. Метилпреднизолон отменен, от назначения БПВП было решено воздержаться до полного купирования крапивницы.



Рис. 2. Больная К., 28 лет, через 5 дней лечения ГК

После отмены ГК отмечались нормализация температуры тела, исчезновение сыпи и зуда через 3 дня. В связи с отсутствием рецидива симптомов БСВ БПВП не назначали. В течение 1,5 лет сохраняется полная ремиссия БСВ.

Таким образом, первый клинический пример демонстрирует отсутствие у врача опыта диагностики и ведения больных БСВ. Это привело к неправильной трактовке нарастания активности болезни на фоне субклинических доз МТ, что было расценено как осложнение терапии. Назначение адекватной дозы МТ позволило добиться клинико-лабораторной ремиссии, отменить ГК.

Во втором случае у больной с рецидивирующим вариантом течения БСВ и слабой выраженностью клинических симптомов необоснованное назначение высоких доз ГК сопровождалось развитием нежелательных явлений.

Наш клинический опыт свидетельствует о хорошем эффекте МТ (особенно его подкожной формы) у больных БСВ с возможностью контролировать течение болезни, предупредить развитие деструкции в суставах и добиться стойкой ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bannatyne GA, As W. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology and pathology. *Lancet*. 1896;1:1120–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)61263-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)61263-7).
2. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:121–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.30.2.121>.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:564–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.042143>.
4. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease: clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*. 1986;61:1055–65.
5. Masson C, Le Loet X, Liote F, et al. Adult Stoll's disease: part I. Manifestation and complication sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62:748–57.
6. Ohta A, Yamaguchi M, Tsusematsu T, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol*. 1990;17:1058–63.
7. Pouchot J, Sampaïs JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:118–36.
8. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *J Rheumatol*. 2001;40:1398–404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.12.1398>.
9. Fautrel B, Zing E, Colmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:194–200. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200205000-00003>.
10. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:192–5.
11. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:424–30.
12. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis*. 2000;49:1–4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая)

Койлубаева Г.М., Руденко Р.И., Абдулкадырова З.А., Эралиева В.Т.

Отделение ревматологии Национального центра кардиологии и терапии, Кыргызская Республика, Бишкек 720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3

Системные васкулиты (СВ) характеризуются воспалением стенки кровеносных сосудов, спектр их клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. Этиология большинства первичных СВ неизвестна. В патогенезе СВ играют роль антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Наличие АНЦА в сыворотке крови больных и корреляция их уровня с тяжестью клинических проявлений послужили причиной для выделения подгруппы системных некротизирующих васкулитов, ассоциирующихся с синтезом АНЦА: гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА), синдрома Черджа — Стросс. ГПА характеризуется системным гранулематозно-некротизирующим васкулитом, поражающим мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек.

Представлен случай трудной диагностики и успешного лечения ритуксимабом (РТМ) генерализованной формы ГПА у пациентки 45 лет. Заболевание дебютировало локальным поражением верхних отделов респираторного тракта, гранулематозным воспалением сосудов легких с образованием множественных инфильтратов с элементами деструкции легочной ткани, некротизирующим гломерулонефритом. Несмотря на активное иммуносупрессивное лечение, наблюдалось быстрое прогрессирование ГПА с последующим развитием дыхательной недостаточности, что было вызвано стенозирующим подскладочным ларингитом, приведшим к формированию трахеостомы. Поражение органа зрения грозило развитием тяжелых осложнений, в том числе полной слепоты. Показана эффективность РТМ при генерализованной форме ГПА с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: системные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; диагностика; лечение.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для ссылки: Койлубаева ГМ, Руденко РИ, Абдулкадырова ЗА, Эралиева ВТ. Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая). Современная ревматология. 2014;(4):43–47.

Efficiency of using rituximab in a patient with generalized granulomatosis with polyangiitis: A case report

Koilubaeva G.M., Rudenko R.I., Abdulkadyrova Z.A., Eralieva V.T.

Department of Rheumatology, National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic, Moscow, Russia 3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Systemic vasculitides (SVs) are characterized by inflammation of the blood vessels wall; the spectrum of their clinical manifestations depends on the type, extent, and location of affected vessels and the activity of systemic inflammation. The etiology of most primary SVs is unknown. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are implicated in its pathogenesis. The presence of ANCA in patients' serum and the correlation of their level with the severity of clinical manifestations served as a basis for identifying a subgroup of systemic necrotizing vasculitides associated with ANCA synthesis: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis, and Churg — Strauss syndrome. GPA is characterized by systemic granulomatous necrotizing vasculitis involving the small vessels of the upper respiratory tract, lung, and kidney.

The paper describes a case of difficult diagnosis and successful rituximab (RTM) treatment of generalized GPA in a 45-year-old female patients. The disease occurred with local damage to the upper respiratory tract, granulomatous inflammation of the pulmonary vessels to form multiple infiltrates with lung tissue destruction elements and necrotizing glomerulonephritis. Despite intensive immunosuppressive treatment, there was a rapid GPA progression with the further development of respiratory failure, which had been induced by stenotic laryngitis subglottica leading to tracheostoma. Damage to the organ of vision could lead to severe complications, including amaurosis. RMT was shown to be effective in treating generalized GPA with a poor prognosis.

Key words: systemic vasculitides; granulomatosis with polyangiitis; diagnosis; treatment.

Contact: Gulazyk Malikovna Koilubaeva; makmal@rambler.ru

For reference: Koilubaeva GM, Rudenko RI, Abdulkadyrova ZA, Eralieva VT. Efficiency of using rituximab in a patient with generalized granulomatosis with polyangiitis: A case report. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):43–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-43-47>

Системные васкулиты (СВ) — группа острых и хронических заболеваний, важнейшим патоморфологическим признаком которых является воспаление стенки кровеносных сосудов, а спектр клинических проявлений зави-

сит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. Первое описание клинической и морфологической картины СВ принадлежит А. Куссмауль и Р. Маер (1866 г.). К середине XX в. в ли-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

температуре были представлены практически все нозологические формы СВ.

В МКБ-10 СВ входят в группу XIII (системные поражения соединительной ткани) и отнесены к подгруппам M30 и M31. Распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. По данным последних эпидемиологических исследований, наметилась тенденция к увеличению их распространенности [1–4]. СВ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 4–5-е десятилетие жизни. Исключением являются геморрагический васкулит и болезнь Кавасаки, которые наблюдаются в детском и юношеском возрасте.

Этиология большинства первичных СВ неизвестна. Только некоторые их формы связаны с определенными причинными факторами, такими, как вирус гепатита В при узелковом полиартериите, вирус гепатита С при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите. Отдельные сообщения о роли тех или иных микроорганизмов как потенциальных этиологических факторов (вирусы гриппа и парагриппа, кори, краснухи, Эпштейна — Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус, микобактерии туберкулеза) остаются единичными и не подтверждаются сериями наблюдений.

Основной патогенетический механизм СВ связан с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляющими собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой 3 (ПР3) и миелопероксидазой, реже с лактоферрином, эластазой, катепсином G и другими антигенами [5]. Доказано, что связывание АНЦА с соответствующими мишенями активированных нейтрофилов и моноцитов приводит к их преждевременной дегрануляции с освобождением лизосомальных ферментов и продуцированию токсичных радикалов кислорода, которые вызывают деструкцию сосудистой стенки. Кроме того, нарушается трансэндотелиальная миграция лейкоцитов из сосудистого русла, что приводит к образованию воспалительной гранулемы, составляющей основу морфологической картины гранулематозных васкулитов [6].

Наличие АНЦА в сыворотке крови больных и корреляция их уровня с тяжестью клинических проявлений послужили причиной для выделения подгруппы системных некротизирующих васкулитов, ассоциирующихся с синтезом АНЦА: гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА), синдрома Черджа — Стросс [7].

ГПА характеризуется системным гранулематозно-некротизирующим васкулитом, поражающим мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек [8, 9]. Клиническое течение ГПА весьма полиморфно. В зависимости от наличия или отсутствия поражения почек выделяют ограниченную и генерализованную формы ГПА [10, 11]. Возможны другие проявления — поражение кожи, суставов, сердца, ЦНС, органа зрения и слуха.

Для лабораторной диагностики и оценки активности ГПА большое значение имеет определение антител к ПР3, характеризующихся цитоплазматическим типом свечения АНЦА. Показано, что их наличие в сыворотке крови у больных ГПА и МПА связано с тяжелым быстро прогрессирующим гломерулонефритом [12, 13].

В целом для ГПА характерно чрезвычайно агрессивное течение, в ряде случаев плохо контролируемое комбинированной иммуносупрессивной терапией, а также различными экстракорпоральными методами. В последнее время огромное значение придано применению биологической терапии, изменившей стратегию лечения многих аутоиммунных заболеваний, в том числе СВ. Так, появление ритуксимаба (РТМ), химерного моноклонального антитела к CD 20+лимфоцитам, позволило расширить возможности терапии резистентных форм ГПА.

Приводим собственное наблюдение трудной диагностики и успешного лечения РТМ больной с генерализованной формой ГПА.

Больная М., 45 лет, заболевание дебютировало в феврале 2006 г. с поражения верхних отделов респираторного тракта, проявившегося явлениями язвенно-некротического ринита: слизисто-гнойными выделениями из носа с образованием кровянистых корочек, затруднявших носовое дыхание. Через 5 мес (в июне) развилось системное поражение внутренних органов. Отмечены вовлечение почек по типу нефротического синдрома, сопровождавшееся отеками нижних конечностей, выраженной протеинурией (4000–5600 мг), нарушением азотовыделительной функции (повышение уровня креатинина сыворотки крови до 240 мкмоль/л); геморрагические высыпания на коже в области голеней и тыла стоп; поражение легких в виде одышки и кашля с кровохарканьем, фебрильной лихорадкой (38,5–39 °С).

Для исключения туберкулезного процесса легких больная госпитализирована в Национальный центр фтизиатрии (Бишкек), где находилась около 1,5 мес (с 28.06 по 14.08 2006 г.). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в легких обнаружены множественные двусторонние инфильтраты с элементами деструкции легочной ткани. Анализ мокроты на БК был отрицательным. При исследовании функции внешнего дыхания выявлено нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу. При УЗИ плевральных полостей установлено наличие двустороннего экссудативного плеврита. Выявлена высокая лабораторная активность (СОЭ 56 мм/ч). Противотуберкулезная терапия не дала эффекта. Консилиумом ведущих специалистов центра с участием ревматолога установлен диагноз: системная красная волчанка (СКВ), подострое течение, активность III степени, с поражением кожи (геморрагический васкулит), легких (люпус-пневмонит), серозных оболочек (плеврит), почек (люпус-нефрит с нефротическим синдромом, хроническая почечная недостаточность — ХПН, — клиническая стадия), суставов (артрит). Назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут, который пациентка принимала в течение последующих 6 мес с положительным эффектом.

В феврале 2007 г. на фоне снижения дозы преднизолона (до 20 мг/сут) отмечено обострение некротического ринита с последующей деструкцией носовой перегородки. Обследовалась в Медицинском центре Гуанчжоу (КНР), где при непрямо́й иммунофлюоресценции выявлен цитоплазматический тип свечения АНЦА. При биопсии почек обнаружены признаки мембранозного гломерулонефрита. Оставлен прежний диагноз СКВ. К лечению добавлен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 500 мг/сут, доза преднизолона составляла 20 мг/сут.

Повторное ухудшение состояния отмечено в октябре 2007 г.: рецидивировали фебрильная лихорадка, одышка, кашель с вы-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

делением мокроты слизистого характера, отеки нижних конечностей. Госпитализирована в отделение нефрологии Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) с диагнозом: СКВ, подострое течение, активность III степени, поражение легких (люпус-пневмонит), суставов (артрит), почек (мембранозный гломерулонефрит, ХПН, клиническая стадия, нефрогенная артериальная гипертензия). При обследовании в общем анализе крови сохранялась ускоренная СОЭ (55 мм/ч), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 47,02 мл/мин, креатинин сыворотки крови — 106 мкмоль/л, суточная протеинурия — 312 мг. ЛОР-врачом верифицирован сопутствующий диагноз: субатрофический ринит, седловидная деформация носа. Продолжена терапия ММФ в дозе 1000 мг/сут и преднизолоном в дозе 30 мг/сут.

В январе 2008 г. — очередное ухудшение состояния: усиление одышки, появление приступов удушья, в связи с чем госпитализирована в отделение пульмонологии и аллергологии НЦКТ. При рентгенографии пазух носа обнаружено пристеночное затемнение обеих гайморовых пазух. При фибробронхоскопии выявлены некротические изменения полости носа, сужение голосовой щели в подскладочном пространстве гортани за счет разросшейся грануляционной ткани. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных диагностирован гранулематоз Вегенера с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек. Доза преднизолона и ММФ оставалась прежней.

Резкое ухудшение состояния констатировано 11.05 2008 г., когда развился приступ асфиксии с кратковременной потерей сознания. Доставлена в блок интенсивной пульмонологии НЦКТ, где проведена внутривенная инфузия преднизолона (300 мг). На следующий день переведена в отделение ревматологии НЦКТ.

Объективно: общее состояние тяжелое. Преобладали симптомы дыхательной недостаточности (стридорозное дыхание). Температура тела — 37,8 °С. Седловидная деформация носа. Кожные высыпания отсутствовали. Пальпировались задние шейные (слева) и подмышечные (справа) лимфатические узлы. Пастозность голеней с двух сторон. Патологии суставов не выявлено. В легких дыхание жесткое, хрипы не регистрировались, частота дыхания — 26 в минуту. Тоны сердца имели приглушенный характер, сохранялся правильный ритм, частота сердечных сокращений — 64 в минуту, артериальное давление — 150/90 мм рт. ст. Печень и селезенка не пальпировались. Дизурические явления отсутствовали.

Данные лабораторного исследования: ускорение СОЭ до 31 мм/ч, креатинин сыворотки крови — 145 мкмоль/л, СКФ — 30,61 мл/мин, суточная протеинурия — 830 мг/с.

Данные инструментального исследования: при оценке функции внешнего дыхания выявлены разница между объемом форсированного выдоха за 1 с и пиковой скоростью выдоха и изменение соотношения первой и второй половины кривой «поток — объем» (минутная объемная скорость 25, 50 и 75%), увеличение пиковой объемной скорости до 0,25 с (при норме 0,1 с), что указывало на наличие стеноза внегрудных отделов дыхательных путей.

По данным рентгенографии легких в верхней доле справа — участок фиброза.

При компьютерной томографии (КТ) гортани зарегистрированы признаки циркулярной гиперплазии слизистой оболочки подскладочного пространства, обусловившие стеноз гортани и приступ асфиксии.

Консультирована ЛОР-врачом: при локальном осмотре наружный нос седловидной формы. При передней риноскопии слизистая оболочка носа изъязвлена и покрыта фибринозно-гнойными корочками, носовой ход сужен с двух сторон. Левая половина лица в области переносицы, включая область щеки, ярко гиперемирована, отечность стекловидного характера. По данным отоскопии — слуховые проходы без патологических изменений, по данным непрямой ларингоскопии — надгортанник в виде развернутого лепестка, голосовые связки белесоватого цвета, в подголосовом пространстве — отек, более выраженный слева.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования, данные анамнеза подтвердили диагноз, установленный в соответствии классификационным критериям R. Leavitt и соавт. (1990): гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, острое течение, высокой активности с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта (субатрофический ринит, деструкция хрящевой и костной ткани носовой перегородки — седловидная деформация носа; циркулярная гиперплазия подскладочного пространства верхних отделов трахеи — стеноз гортани, осложнившийся асфиксией 11.05 2008 г.), поражение легких (пневмофиброз верхней доли правого легкого), почек (мембранозный гломерулонефрит; хроническое заболевание почек III стадии; ХПН, субклиническая стадия). Медикаментозный кушингоид.

В связи с преобладанием в клинической картине симптомов поражения верхних дыхательных путей с генерализацией гранулематозного воспаления больная в течение последующих 2 лет находилась на программной пульс-терапии циклофосфаном (ЦФ) и метилпреднизолоном (МП). Первоначальная доза преднизолона составляла 65 мг/сут, в последующем при стабилизации состояния она была снижена до 30 мг/сут.

Однако сохранялись клинические симптомы дыхательной недостаточности (приступы удушья), преимущественно при физических нагрузках, при КТ гортани (в динамике) выявлены склеротические изменения в подголосовом пространстве. 02.02 2010 г. по жизненным показаниям проведена бесканюльная трахеостомия, что привело к устранению затрудненного дыхания и улучшению качества жизни больной.

С июня 2010 г. отмечено вовлечение в процесс органа зрения, проявившееся выраженным отеком и болевым синдромом левого глаза, обусловленным ретробульбарным гранулематозным воспалением по данным КТ области орбит (см. рисунок, а, б).

Симптомы ретробульбарной гранулемы рецидивировали в течение последующих 5 мес, на фоне программной пульс-терапии ЦФ и МП указанные проявления наблюдались не более 3 нед. Через 4 мес (в октябре 2010 г.) отмечено поражение правого глаза, сопровождавшееся аналогичной симптоматикой, что побудило нас рассмотреть вопрос о назначении биологической терапии РТМ.

В ряде работ, указано на эффективность РТМ при резистентных формах ГПА. Так, клиническая ремиссия была достигнута у 11 пациентов после 4 инфузий РТМ (по 375 мг/м²) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК). Отмечалось быстрое снижение числа зрелых В-клеток в периферической крови. После восстановления их количества у 4 пациентов наблюдалось нарастание титра АНЦА, ремиссия была сохранена в результате повторного введения РТМ [14]. В других исследованиях приведены менее оптимистичные результаты лечения РТМ больных с ретроорбитальными гранулемами. По мнению

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

авторов [15], отсутствие клинического эффекта РТМ было связано с преобладанием тяжелого гранулематозного компонента заболевания.

Принимая во внимание противоречивые данные литературы, агрессивное течение болезни у нашей пациентки, отсутствие должного эффекта программной пульс-терапии ГК и ЦФ, рецидивирование гранулематозного воспаления глаз с риском развития необратимых осложнений (полной потери зрения), начата терапия РТМ.

С ноября по июнь 2010 г. проведен первый курс лечения РТМ по 500 мг (всего 4 инфузии с интервалом в 2, 4 нед и 6 мес) с предварительной премедикацией (МП внутривенно капельно по 250 мг). После первой инфузии РТМ отмечена стабилизация состояния: купирование рецидивирующего отека левого глаза, нормализация азотовыделительной функции почек. Значительно улучшились лабораторные показатели: снизились СОЭ до 6 мм/ч, уровень креатинина сыворотки крови до 91 мкмоль/л, улучшилась фильтрационная функция почек (СКФ — 77,54 мл/мин), снизилась экскреция белка с мочой до 69 мг/сут.

КТ области орбит в динамике: ретроорбитально слева, преимущественно по нижнелатеральной стенке, определяется дополнительное образование, мягкой тканевой плотности (+61,8 ед. Н.), с четкими ровными контурами, округлой формы, размером до 104,4х10,1 мм в поперечнике (предыдущие размеры до 19,2х18,8 мм), без убедительных КТ-признаков инфильтрации прилежащих костных, мягкотканых и жировых структур. Заключение: объемное ретробульбарное образование слева, вероятно, обусловленное системным заболеванием. По сравнению с данными предыдущей КТ отмечена положительная динамика (уменьшение размера образования). В целом описанные изменения челюстно-лицевой области могут соответствовать проявлениям болезни Вегенера (см. рисунок, в, г).

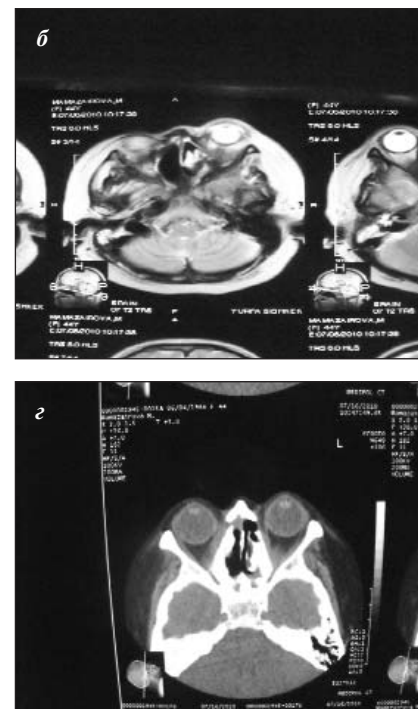
После 4-й инфузии РТМ в период ремиссии в качестве поддерживающей терапии назначен ММФ в дозе 2,0 г/сут, а дозу МП удалось снизить с 65 до 20 мг/сут.

С 19.03 2012 г. по 19.11 2013 г. в связи с обострением заболевания в виде фебрильной лихорадки (39 °С), выраженной слабости, сохранением нарушения азотовыделительной и фильтрационной функции почек (креатинин крови — 150 мкмоль/л, СКФ — 38,43 мл/мин.) проведен второй курс терапии РТМ (2000 мг) с положительным эффектом. К этому времени пациентка продолжала принимать медрол 8 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, нормодипин 10 мг/сут, бисептол по 960 мг 2 раза в день в течение 10 дней 1 раз в 3 мес (4 раза в год).

С 16.05 2014 г. при повторном обострении заболевания (рецидивировали лихорадка 38,5–39 °С, выраженная общая слабость; креатинин сыворотки крови — 133 мкмоль/л, СКФ — 40,0 мл/мин) начат третий курс введения РТМ (3 инфузии по 500 мг), следующее введение препарата планируется 04.01 2015 г. При последнем амбулаторном осмотре больной (19.09 2014 г.) выявлена положительная динамика лабораторных по-



Компьютерные томограммы (а–г) области орбит у больной М., 45 лет. Ретробульбарное гранулематозное образование слева. Описание в тексте



казателей: СОЭ — 6 мм/ч, общий анализ мочи без патологии, креатинин сыворотки крови — 119 мкмоль/л, СКФ — 58 мл/мин.

В настоящее время доза медрол снижена до 4 мг/сут, пациентка продолжает принимать ММФ в дозе 2000 мг/сут, нормодипин 10 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут.

Примечательно, что за весь период лечения РТМ и амбулаторного наблюдения у больной не отмечено ни одного эпизода нежелательных явлений и интеркуррентной инфекции.

Обсуждение. Данный клинический случай демонстрирует пример эффективного лечения РТМ генерализованной формы ГПА с неблагоприятным прогнозом развития дыхательной и почечной недостаточности, а также потери зрения. ГПА дебютировал локальным поражением верхних отделов респираторного тракта, гранулематозным воспалением сосудов легких с образованием множественных инфильтратов с элементами деструкции легочной ткани, некротизирующим гломерулонефритом. Несмотря на активное иммуносупрессивное лечение, наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания с последующим развитием дыхательной недостаточности, что было вызвано стенозирующим подскладочным ларингитом, приведшим к формированию трахеостомы. Вовлечение органа зрения грозило развитием тяжелых осложнений, в том числе полной слепотой, и необходимостью хирургической энуклеации пораженного глаза.

Патогенетическая обоснованность применения РТМ при ГПА определяется участием В-клеток в образовании гранул, а увеличение их уровня в периферической крови ассоциируется с активностью заболевания. По данным литературы, выраженный клинический эффект РТМ отмечен более чем у 90% пациентов с ГПА. При этом более чем у 80% пациентов была достигнута полная ремиссия, а обострения заболевания хорошо контролировались повторными курсами назначения препарата (в среднем через 9–12 мес) [14].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

В отдельных работах сообщается об отсутствии положительного эффекта РТМ у больных с преобладанием в клинической картине гранулематозного компонента ГПА, что противоречит нашим результатам эффективного лечения пациентки с агрессивным вариантом гранулематозного воспаления органа зрения. Стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания была достигнута после проведения одного курса терапии РТМ и сохранялась на протяжении 24 мес динамического наблюдения.

Таким образом, использование РТМ при ГПА свидетельствует об эффективности препарата у таких пациентов. В то же время, как показывает наш опыт, для поддержания ремиссии необходимо повторное введение препарата. Поэтому для подтверждения эффективности препарата, а также разработки четких рекомендаций необходимо проведение сравнительных контролируемых рандомизированных исследований у большого числа пациентов с использованием различных схем лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Skott DGI, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1994;33:897–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.10.897>.
2. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2481–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6).
3. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):414–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0).
4. Mahr A, Guillevin L, Poissonet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):92–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20077>.
5. Мухин НА, Козловская ЛВ, Насонов ЕЛ и др. Клиническое значение и патогенетические аспекты поражения почек, связанного с антителами к цитоплазме нейтрофилов. Вестник РАМН. 1995;5:34–9. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Nasonov EL, et al. Clinical value and pathogenetic aspects of the damage of kidneys connected with antibodies to cytoplasm of neutrophils. *Vestnik RAMN*. 1995;5:34–9. (In Russ.)]
6. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Баранов АА и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системных васкулитах. Клиническая медицина. 1992;11:21–7. [Nasonov EL, Beketova TV, Baranov AA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies at system vaskulita. *Klinicheskaya meditsina*. 1992;11:21–7. (In Russ.)]
7. Харрисон ТР. Внутренние болезни. Под ред. Фаучи Э, Браунвальда Ю, Иссельбахер К и др. В 2 томах. Пер. с англ. Москва: Практика—Мак Грау—Хилл; 2002. 3388 с. [Kharrison TR. *Vnutrennie bolezni* [Internal diseases]. Fauchi E, Braunval'da Yu, Issel'bakher K, et al., editors. In 2 vol. Translation from English. Moscow: Praktika—Mak Grau—Khill; 2002. 3388 p.]
8. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Patho*. 1939;102:36–8.
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370206>.
10. Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med*. 1996;41:497. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90214-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(66)90214-2).
11. Gassan SM, Coles DT, Harrison EG. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1970;49:366. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(70\)80029-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(70)80029-8).
12. Adeyemi EO, Neumann S, Chadwick VS, et al. Circulating human elastase in patients with inflammatory disease. *Gut*. 1985;26:1300–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.26.12.1306>.
13. Henshaw TJ, Malone CC, Gabay JE, Williams RC. Elevations of neutrophil proteinase 3 in serum of patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1994;37:104–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370116>.
14. Keogh KA, Wylam ME, Stone JY, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20718>.
15. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:853–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044420>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите

Бестаев Д.В.¹, Бестаева Т.Д.²

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

²ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Северная Осетия-Алания, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А;

²362019, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны хронический эрозивный артрит и внесуставные проявления. Поражение легких является одним из частых внесуставных проявлений РА и может проявляться патологией бронхиального дерева, ревматоидными узелками, синдромом Каплана, поражением плевры, интерстицием легких (интерстициальное поражение легких — ИПЛ). Использование компьютерной томографии высокого разрешения позволяет диагностировать ИПЛ при РА примерно в 70% случаев, хотя частота ИПЛ может быть ниже (от 4 до 30%) в зависимости от методов диагностики, критериев отбора больных. Существует несколько гистопатологических вариантов ИПЛ, дифференциальная диагностика которых может вызывать затруднения. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония являются основными вариантами ИПЛ, ассоциированного с РА. ИПЛ с картиной ОИП имеет более тяжелое течение, чем ИПЛ с другими гистологическими вариантами. Картина ИПЛ может осложняться вероятным токсическим эффектом ряда базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых для лечения РА, например метотрексата и лефлуномида, и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Необходимо дальнейшее исследование патогенеза поражения легких при РА, роли синтетических БПВП и ГИБП в развитии ИПЛ. Присутствие такого внесуставного проявления, как ИПЛ, влияет на выбор терапевтической тактики у больных РА. Актуальность изучения ИПЛ при РА не вызывает сомнений. В статье обсуждается современное состояние исследований в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; интерстициальное поражение легких.

Контакты: Давид Владимирович Бестаев; davidbestaev@rambler.ru

Для ссылки: Бестаев ДВ, Бестаева ТД. К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;(4):48–53.

Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis

Bestaev D.V.¹, Bestaeva T.D.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

²40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia-Alania, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis and extraarticular manifestations. Pulmonary involvement is one of the common extraarticular manifestations of RA and may show itself as bronchial tree lesions, rheumatoid nodules, Caplan's syndrome, and lesions in the pleura or pulmonary interstitium (interstitial lung involvement (ILI)). High-resolution computed tomography allows the diagnosis of ILI in RA in nearly 70% of cases although the incidence of ILI may be lower (4 to 30%) depending on diagnostic methods and patient selection criteria. There are several histopathological types of ILI, the differential diagnosis of which can be troublesome. Usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific interstitial pneumonia are major types of RA-associated ILI. UIP-pattern ILI has a more severe course than ILI with other histological patterns. The clinical presentation of ILI may be complicated by the likely toxic effect of a number of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used to treat RA, such as methotrexate and leflunomide, and biological agents (BAs), tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. The pathogenesis of pulmonary involvement in RA and the role of synthetic DMARDs and BAs in the development of ILI call for further investigations.

An extraarticular manifestation, such as ILI, affects the choice of treatment policy in patients with RA.

The relevance of a study of ILI is beyond question. The paper discusses the state-of-the-art of investigations in this area.

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung involvement.

Contact: David Vladimirovich Bestaev; davidbestaev@rambler.ru

For reference: Bestaev DV, Bestaeva TD. Interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-48-53>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны хронический эрозивный артрит и внесу-

ставные проявления [1–8]. Поражение легких — одно из частых внесуставных проявлений РА, которое может проявляться патологией бронхиального дерева, ревматоидны-

ми узелками, синдромом Каплана, поражением плевры [9, 10], интерстиция (интерстициальное поражение легких — ИПЛ) [11–14]. Первые сведения о поражении легких при РА были опубликованы в 1948 г. P. Ellman и R. Ball [11], которые описали фиброзные изменения легких при морфологическом исследовании у 3 пациентов с РА. В последующем в ряде работ была показана актуальность изучения ИПЛ, ассоциированного с РА [15–20]. Присутствие такого внесуставного проявления, как ИПЛ, влияет на выбор терапевтической тактики у больных РА [21–23].

Картина ИПЛ может осложняться вероятным токсическим эффектом ряда базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), применяемых для лечения РА, например метотрексата (МТ) и лефлуномида (ЛЕФ) [24, 25], и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α [26, 27].

Использование компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) позволяет диагностировать ИПЛ при РА примерно в 70% случаев, хотя его частота может быть ниже (от 4 до 30%) [6, 14, 28] в зависимости от методов диагностики, критериев отбора больных [17].

В основе классификации ИПЛ при РА лежит консенсус Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (АТО/ЕРО) [29] по идиопатической интерстициальной пневмонии [30, 31].

Существует несколько гистопатологических вариантов ИПЛ [17], дифференциальная диагностика которых может вызывать затруднения [32]. В таблице представлены различные гистологические модели ИПЛ при РА. ИПЛ при РА может иметь любой из 7 вариантов течения. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) являются основными моделями ИПЛ, ассоциированного с РА [14, 31, 33]. ИПЛ с картиной ОИП имеет более тяжелое течение, чем ИПЛ с другими гистологическими вариантами [31, 33].

Преобладание модели ОИП отличает ИПЛ при РА от большинства других системных заболеваний соединительной ткани, как правило, характеризующихся преобладанием картины НИП [32, 34].

Хотя РА чаще встречается у женщин, ИПЛ чаще выявляется у мужчин [9, 10, 19, 31], соотношение мужчин и женщин — 2:1 [10]. И если частота тяжелых внесуставных проявлений, таких как ревматоидный васкулит, в последние десятилетия снизилась, то распространенность ИПЛ оста-

лась неизменной [35, 36]. ИПЛ часто является ранней и бессимптомной находкой при РА. В недавно проведенном исследовании [37] у 27% пациентов с длительностью РА 2 года были диагностированы КТВР-признаки ИПЛ. В другом исследовании [17] при длительности РА 3 года признаки ИПЛ были выявлены у 25% пациентов.

ИПЛ при РА наряду с кардиоваскулярными осложнениями является одной из основных причин смерти больных. Медиана выживаемости составляет 2,6 года против 9,9 года при РА без ИПЛ [7, 38, 39]. Смертность при ИПЛ-РА в основном связана с прогрессированием патологического процесса в легких и развитием дыхательной недостаточности [40]. Инфекционные осложнения, развитие рака легких, тромбоэмболия легочной артерии незначительно влияют на уровень смертности [40, 41].

Несмотря на эти данные, больные с ИПЛ при системных заболеваниях соединительной ткани, в том числе при ИПЛ-РА с гистологической картиной ОИП, имеют лучший прогноз, чем пациенты с идиопатическим легочным фиброзом [9, 31, 42]. Хотя, по данным P. Ellman и R. Ball [11], прогноз у больных ИПЛ при РА с картиной ОИП не отличается от прогноза при идиопатическом легочном фиброзе. В другом исследовании [10] продемонстрирована меньшая выживаемость больных ИПЛ-РА с картиной ОИП, чем у пациентов с гистологической картиной НИП.

В ряде работ показана ассоциация различных генетических, иммунологических факторов, а также неблагоприятных факторов окружающей среды с развитием ИПЛ при РА. У пациентов с РА воздействие диоксида кремния на легкие может способствовать возникновению синдрома Каплана, впервые описанного в начале 50-х годов XX в. [43, 44]. Этот синдром характеризуется появлением на всей поверхности легких, но в большей степени по периферии, множественных четко отграниченных закругленных узелков различного диаметра, выявляемых при рентгенологическом исследовании грудной клетки [44, 45]. Узелки могут сливаться и образовывать большой узел, который может кальцифицироваться или трансформироваться в полость [44, 45].

Курение является независимым фактором риска развития ИПЛ при РА [46, 47], особенно при стаже курения ≥ 10 лет [47, 48]. Ассоциация с курением отчетливо прослеживается при ИПЛ с картиной ОИП [30, 49–54]. Тем не менее в недавнем исследовании, в котором участвовали 356 пациентов с РА и поражением легких, связь между стажем курения и

Гистологическая и клиническая классификация ИПЛ при РА

Гистологический тип	Клинический диагноз
ОИП	Идиопатический фиброзирующий альвеолит (синонимы: идиопатический легочный фиброз, криптогенный фиброзирующий альвеолит)
НИП	НИП
Организирующаяся пневмония	Криптогенная организирующаяся пневмония*
Альвеолярная макрофагальная пневмония	Десквамативная интерстициальная пневмония легких
Респираторный бронхиолит	Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИПЛ
Диффузное альвеолярное повреждение	Острая интерстициальная пневмония
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Примечание. * — криптогенная организирующаяся пневмония является предпочтительным термином, однако широко используется синоним «идиопатический облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией».

развитием ИПЛ не была подтверждена [22]. По данным этого исследования, возможными факторами риска развития ИПЛ при РА являются высокие титры ревматоидного фактора (РФ) и в меньшей степени серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), наличие гена *HLA-DRB1*1502*, а также пожилой возраст [22]. Связь между риском развития ИПЛ-РА и высоким уровнем РФ была подтверждена и в других исследованиях [37, 55]. Данные о влиянии АЦЦП на развитие ИПЛ являются противоречивыми [56–58]. В ряде работ показано, что высокий уровень РФ и АЦЦП может наблюдаться у курильщиков с ИПЛ без клинических признаков РА [59, 60]. В легочной ткани у больных ИПЛ-РА отмечались процессы цитруллинирования [61], а также специфические изоформы белка Hsp90 [62]. Усиленное цитруллинирование белков в легких потенцируется курением и связано с повышенной активностью фермента пептидиларгинин деиминазы, что, возможно, не только влияет на прогрессирование ИПЛ, но и, вероятно, является триггером РА [63].

Один из возможных факторов риска развития ИПЛ при РА — пожилой возраст [17, 19, 22]. G. Koduri и соавт. [17] показали, что чем в более старшем возрасте дебютировал РА, тем выше был риск развития ИПЛ. Аналогичные результаты были получены Т. Bongartz и соавт. [19] и S. Mori и соавт. [22].

Другими факторами риска развития ИПЛ у больных РА являются: высокая клиническая активность [19, 37], наличие функциональных нарушений высокого класса [17], эрозий в суставах и подкожных ревматоидных узелков [19].

В клинической практике одним из наиболее обсуждаемых является вопрос о возможном влиянии некоторых синтетических БПВП (МТ, ЛЕФ) и ГИБП (ингибиторов ФНО α) на развитие или прогрессирование ИПЛ при РА.

Использование МТ может индуцировать развитие пневмонита/ИПЛ у 0,86–6,9% пациентов с РА [64]. Возможным предиктором «метотрексатного» поражения легких может стать обнаружение у пациентов аллеля *HLA-A*31:01* [65]. Данный генетический подтип чаще встречается у японцев по сравнению с кавказоидами (8,7% по сравнению с 3,9%), что, возможно, объясняет повышенный риск «метотрексатного» поражения легких у пациентов с РА в Японии [66].

Применение ЛЕФ может вызвать прогрессирование ИПЛ у больных РА и оказать потенциальное влияние на выживаемость [67–69]. Основным механизмом ЛЕФ-индуцированного пневмонита является реакция гиперчувствительности, аналогичная таковой при «метотрексатном» пневмоните [70]. Развитие ИПЛ, возможно, связано с повышением плазменной концентрации активного метаболита ЛЕФ A771726, что может вызвать трансформацию эпителиальных клеток легочной ткани в фиброзную ткань [71] — процесс, известный как «эпителиально-мезенхимальная трансформация» (ЭМТ) [72]. Однако ЭМТ — не единственный патогенетический механизм развития ЛЕФ-индуцированного ИПЛ. В экспериментах на животных показано, что изолированное применение ЛЕФ не вызывает развития ЭМТ, но когда ЛЕФ вводили, например, при блеомицин-индуцированном легочном фиброзе, ЭМТ прогрессировала. Таким образом, существующий фиброз легких у больных РА может явиться важным фактором риска развития ЛЕФ-индуцированного ИПЛ [71].

В последние годы увеличилось число сообщений о дебюте или прогрессировании ИПЛ после применения

ГИБП, в частности ингибиторов ФНО α [73–75]. Эти препараты занимают важное место в терапии РА [76, 77]. По данным последних исследований, ИПЛ может развиваться в течение всего курса терапии этими лекарственными средствами — от нескольких месяцев до нескольких лет после лечения. Способность влиять на развитие и течение ИПЛ характерна для всех ингибиторов ФНО α , применяемых в терапии РА — инфликсимаба (ИНФ), этанерцепта (ЭТЦ), адалимумаба (АДА), цертолизумаба пэгола и голимумаба [74, 78, 79]. Механизм возникновения ИПЛ, индуцированного ингибиторами ФНО α , окончательно не изучен. ФНО α , как правило, рассматривается в качестве главного цитокина, участвующего в патогенезе ИПЛ [80–82]. При этом, как ни парадоксально, ингибиторы ФНО α могут оказывать и антифиброзное действие на легкие. ФНО α стимулирует апоптоз «поврежденных» альвеолоцитов, влияя на процессы регенерации поврежденной легочной ткани. Терапия ингибиторами ФНО α может препятствовать процессам апоптоза, способствовать сохранению «поврежденных» клеток в легочной паренхиме и поддерживать развитие или прогрессирование ИПЛ [83]. В экспериментах на мышах с блеомицин-индуцированным легочным фиброзом введение ингибиторов ФНО α позволяло эффективно уменьшить воспаление, что способствовало «заживлению» легочной ткани [84]. Терапия ингибиторами ФНО α может вызывать экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста α , потенциально оказывающий профибротическое действие [85].

ИПЛ, индуцированное терапией ингибиторами ФНО α , манифестирует различными вариантами, наиболее часто ОИП или НИП, кроме того, описаны случаи развития организуемой пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения и лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Стабилизация ИПЛ наблюдается в 40% случаев при отмене ингибиторов ФНО α [74]. Смертность у таких пациентов составляет 30% и повышается до 60% при прогрессировании ранее существовавшего ИПЛ [74]. Пожилой возраст больных (старше 60–65 лет) является неблагоприятным прогностическим фактором [74, 79]. По данным одного из Европейских реестров ГИБП, общая смертность от ИПЛ при РА существенно не отличается у пациентов, применявших синтетические БПВП или ингибиторы ФНО α , хотя доля смертей, непосредственно связанных с ИПЛ, выше в более старшей возрастной группе [86]. Для подтверждения этих результатов необходимо дальнейшее исследование большего числа пациентов.

Несмотря на имеющиеся факты, свидетельствующие о связи между использованием ингибиторов ФНО α и развитием ИПЛ, в последующем были получены противоречивые данные. Крупное исследование, включавшее 8417 пациентов, страдающих РА, болезнью Бехтерева, псориатическим артритом, не показало повышения уровня ИПЛ у 4200 пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , по сравнению с больными, использовавшими синтетические БПВП (ОР 1,03; 95% ДИ 0,51–2,07) [87]. Результаты данного исследования позволяют предположить отсутствие повреждающего действия на легкие терапии ИНФ [88–90] и ЭТЦ [91]. Своеобразную и неоднозначную связь между применением ингибиторов ФНО α и течением ИПЛ представили К. Комиуа и соавт. [92], которые отметили положительную динамику ИПЛ у больного с РА в начале тера-

ОБЗОРЫ

пии АДА. Однако оценка ИПЛ в динамике, свидетельствовала о его прогрессировании.

Использование считавшегося более безопасным в плане развития ИПЛ анти-В-клеточного ГИБП ритуксимаба (РТМ) показало, что он может потенцировать развитие ИПЛ у пациентов с РА [93]. В одной из работ [27] сообщается о развитии ИПЛ *ex novo* после инфузии РТМ. В другом исследовании [94] авторы отмечают развитие ИПЛ при лечении РТМ лимфопролиферативных заболеваний. Патогенетический механизм данного процесса окончательно не изучен. Вероятно, блокируя CD20-антиген В-лимфоцитов, РТМ индуцирует апоптоз В-клеток, что стимулирует созревание антиген-презентирующих клеток и активацию цито-

токсических Т-клеток с последующим сосудисто-альвеолярным повреждением [95].

В цитокиновом профиле при РТМ-индуцированном ИПЛ определяется увеличение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и ФНО α , что, возможно, является потенциальным патогенетическим звеном в прогрессировании интерстициального фиброза.

Таким образом, актуальность изучения ИПЛ при РА не вызывает сомнений. Для окончательного уточнения патогенеза поражения легких при РА, определения роли синтетических БПВП и ГИБП в развитии ИПЛ необходимы дополнительные крупные многоцентровые клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2006;1–5:55–8. [Nasonov EL. Perspective of administration of monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2006;1–5:55–8. (In Russ.)].
- Caporali R, Cavagna L, Montecucco C. Pain in arthritis. *Eur J Pain Suppl*. 2009;3(2):123–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujps.2009.07.009>.
- Govoni M, Caporali R. Predicting and managing the progression of structural damage in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4):459–63.
- Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries J F. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Annals Rheum Dis*. 2012;71(4):213–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200354>.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10705>.
- Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00006853>.
- Cavagna L, Boffini N, Cagnotto G, et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:147354. Epub 2012 Sep 13.
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835f693f>.
- Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcon GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(4):430–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-985664>.
- De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1479972310393758>.
- Ellman P, Ball R. Rheumatoid arthritis with joint and pulmonary manifestations. *Br Med J*. 1948;2(4583):816–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4583.816>.
- Rubin EH. Pulmonary lesions in «rheumatoid disease» with remarks on diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med*. 1955;19(4):569–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90347-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(55)90347-8).
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00092309>.
- Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-010-0116-z>.
- Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(3):471–503.
- Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *J Am Med Association*. 1980;243(17):1715–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.243.17.1715>.
- Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *New Engl J Med*. 2011;344(8):573–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102223440805>.
- Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25(5):915–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00133404>.
- Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med*. 2012;106(11):1591–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.07.006>.
- Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996;39(10):1711–9.
- Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1483–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq035>.
- Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Best practice and research. *Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.05.007>.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis – a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27405>.
- Toyoshima M, Chida K, Suda T, Sato M. Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1024.
- Inokuma S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Exp Opin Drug Safety*. 2011;10(4):603–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2011.560835>.
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.11.002>.
- Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):362–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e3283483ea5>.
- Richman NC, Yazdany J, Graf J, et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):92–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e328318289ce01>.
- Agust T C. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277–304.
- Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H,

- et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1411–7. DOI: 10.1183/09031936.00019210.
31. Lee HK, Kim DS, Yoo BY, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(6):2019–27. DOI: 10.1378/chest.127.6.2019.
32. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40(4):484–92. DOI: 10.3899/jrheum.121026.
33. Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H, Das CJ. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2010;39(6):235–46. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2009.06.002.
34. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Curr Respir Care Rep*. 2012;1(4):224–32. DOI: 10.1007/s13665-012-0028-7.
35. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted county, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983–9. DOI: 10.3899/jrheum.101133.
36. Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among united state veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1670–5. DOI: 10.1093/rheumatology/keq135.
37. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR. Marie M. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):217–21. DOI: 10.1007/s10067-010-1492-5.
38. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):350–7. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1253.
39. Khan EA, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT. Cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis patients in North Canterbury, New Zealand 1999–2008. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(1):19–23.
40. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372–8. DOI: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
41. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120. DOI: 10.1155/2011/872120.
42. Stolt P, KKLlberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):582–6. DOI: 10.1136/ard.2004.022053.
43. Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal-miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax*. 1953;8(1):29–37.
44. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, et al. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):168–72. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.02.004.
45. Yahya A, Bengtsson C, Lai TC, et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):524–31. DOI: 10.1007/s10165-011-0544-2.
46. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):3560–8. DOI: 10.1002/art.27716.
47. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(3):223–7. DOI: 10.1002/art.27716.
48. Thorley AJ, Tetley TD. Pulmonary epithelium, cigarette smoke, and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):409–28.
49. Balbi B, Cottin V, Singh S, et al. Smoking-related lung diseases: a clinical perspective. *Eur Respir J*. 2010;35(2):231–3. DOI: 10.1183/09031936.00189309.
50. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33(1):165–8. DOI: 10.1183/09031936.00189309.
51. Westedt ML, Hazes JMW, Breedveld FC, et al. Cigarette smoking and pulmonary diffusion defects in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1998;18(1):1–4. DOI: 10.1007/s002960050045.
52. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease: determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996;39(10):1711–9.
53. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159–66. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.59.
54. Sakaida H. IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Ryumachi*. 1995;35(4):671–7.
55. Alexiou I, Germeis A, Koutroumpas A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):511–3. DOI: 10.1007/s10067-007-0800-1.
56. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(6):979–82. DOI: 10.3899/jrheum.101261.
57. Inui N, Enomoto N, Suda T, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2008;41(13):1074–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.014.
58. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106(7):1040–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.03.006.
59. Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol*. 2009;28(5):611–3. DOI: 10.1007/s10067-009-1128-9.
60. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):70–5. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1202.
61. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):869–79. DOI: 10.1002/art.37881.
62. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, et al. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 2011;23(2):92–8. DOI: 10.1016/j.smim.2011.01.014.
63. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):787–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ke1075.
64. Furukawa H, Oka S, Shimada K. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153–5. DOI: 10.1371/journal.pone.0033133.
65. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010;20(3):280–6.
66. Ju JH, Kim SI, Lee JH, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2094–6. DOI: 10.1002/art.22666.
67. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1065–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep050.

68. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1069–72. DOI: 10.1093/rheumatology/kep052.
69. Martin N, Innes JA, Lambert CM, et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1934–7.
70. Namba T, Tanaka K, Ito Y, et al. Induction of EMT-like phenotypes by an active metabolite of leflunomide and its contribution to pulmonary fibrosis. *Cell Death Differ*. 2010;17(12):1882–95. DOI: 10.1038/cdd.2010.64.
71. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1807–16. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070112.
72. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest*. 2002;122(5):1858–60. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070112.
73. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
74. Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):578–80. DOI: 10.1093/rheumatology/ker309.
75. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF- α agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2010;8(3):274–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.11.003.
76. Montecucco C, Caporali R, Matucci-Cerinic M. Updating the Italian society for rheumatology recommendations for biologic therapy in adult patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatology*. 2011;29(3 Suppl.66):S3–6.
77. Schuller A, Coudurier M, Lega JC, et al. Interstitial lung disease and anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis: two different patterns? *Rev Mal Respir*. 2010;27(3):232–7. DOI: 10.1016/j.rmr.2010.01.011.
78. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor α -neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):251–5. DOI: 10.1007/s10165-006-0491-5.
79. Ye Q, Dai H, Sarria R, et al. Increased expression of tumor necrosis factor receptors in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2011;105(2):292–7. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.022.
80. Thomson EM, Williams A, Yauk CL, Vincent R. Overexpression of tumor necrosis factor- α in the lungs alters immune response, matrix remodeling, and repair and maintenance pathways. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1413–30. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.020.
81. Mikami Y, Yamauchi Y, Horie M, et al. Tumor necrosis factor superfamily member LIGHT induces epithelial-mesenchymal transition in A549 human alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;428(4):451–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.10.097.
82. Sen S, Peltz C, Jordan K, Boes TJ. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):75–8. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31824c07e8.
83. Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol*. 2003;170(1):567–74.
84. Wynn T A. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(8):583–94.
85. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British society for rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086–91. DOI: 10.1136/ard.2009.120626.
86. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):394–402. DOI: 10.1002/pds.3409.
87. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor- α inhibition. *Chest*. 2002;122(3):1093–6. DOI: 10.1378/chest.122.3.1093.
88. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;24(4):708. DOI: 10.1183/09031936.04.00076904.
89. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(1):23–8.
90. Wang Y, Xu SQ, Xu JH, Ding C. Treatment with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Med Insights Case Rep*. 2011;4:49–52. DOI: 10.4137/CCRep.S8150.
91. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, et al. Etanercept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):117–21. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01234.x.
92. Komiya K, Ishii H, Fujita N, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med*. 2011;50(7):749–51. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4748.
93. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916–9. DOI: 10.1002/ajh.20910.
94. Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al. The late adverse events of rituximab therapy – rare but there! *Leuk Lymphoma*. 2009;50(7):1083–95. DOI: 10.1080/10428190902934944.
95. Wu Y, Jia Y, Xu J, et al. Fatal interstitial lung disease induced by rituximab-containing chemotherapy, treatment with TNF- α antagonist and cytokine profiling: a case-report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(3):249–53. DOI: 10.1111/jcpt.12052.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия

Олюнин Ю.А.

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

Основной проблемой для больных ревматоидным артритом (РА) является боль. Она создает серьезный психологический дискомфорт, вызывает нарушения сна, резко ограничивает физическую активность. Боль — один из основных признаков воспаления, и ее интенсивность коррелирует с воспалительной активностью. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, регулярный мониторинг и своевременная коррекция терапии в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» («*Treat to Target*» — T2T) позволяют эффективно контролировать активность РА и сдерживать его прогрессирование. Однако в ряде случаев, несмотря на значительное снижение активности РА, боль полностью не исчезает и со временем может усиливаться. Боль, возникающая у больных РА, далеко не всегда обусловлена артритом. Она также может быть связана с сопутствующей патологией, в частности с остеоартрозом (ОА) или фибромиалгией. Боль, обусловленная сопутствующей патологией, может серьезно исказить результат оценки воспалительной активности и решение врача о необходимости коррекции медикаментозной терапии, которое он принимает в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели».

Для симптоматической терапии РА наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на значительное уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование рентгенологических изменений. Практически все НПВП могут уменьшать боль при назначении в дозах, значительно меньших, чем те, что требуются для подавления воспаления. НПВП являются существенным компонентом комплексной терапии РА. Их назначают уже в ранней стадии болезни с учетом состояния желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы.

Национальный институт здоровья и качественной медицинской помощи Великобритании (NICE) предлагает для уменьшения потребности в НПВП при РА использовать анальгетики (парацетамол и кодеин). Однако применение анальгетиков при РА пока имеет слабую доказательную базу.

В различных исследованиях изучалась также эффективность монотерапии слабыми опиоидами, но и она оказалась невелика. Рекомендуется по возможности избегать длительного применения опиоидов.

В недавних рекомендациях международной группы экспертов по фармакотерапии боли при воспалительных заболеваниях суставов предложено наряду с НПВП и парацетамолом в качестве дополнительных средств назначать трициклические антидепрессанты, которые могут быть эффективны у отдельных категорий больных, например у пациентов с РА и коморбидными депрессивными расстройствами.

Помимо медикаментозной терапии, в лечении боли при РА с успехом используются и нефармакологические методы.

Эффективное подавление боли позволяет не только значительно уменьшать имеющийся у пациента дискомфорт, но и более корректно выбирать тактику лечения в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сопутствующая патология; боль; терапия боли.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Ревматоидный артрит. Основной симптом и симптоматическая терапия. Современная ревматология. 2014;(4):54–59.

Rheumatoid arthritis: A major symptom and symptomatic therapy Olyunin Yu.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Pain is a major problem in patients with rheumatoid arthritis (RA). It produces a serious psychological discomfort, causes sleep disorders, and drastically limits physical activity. Pain is one of the main signs of inflammation and its intensity correlates with inflammatory activity. The early use of disease-modifying antirheumatic drugs, regular monitoring, and timely correction of therapy in accordance with the treat-to-target principle make it possible to effectively monitor the activity of RA and to delay its progression. However, despite a marked decrease in RA activity, pain does not go away completely and may increase with time in a number of cases. Pain occurring in patients with RA is always far short of being caused by arthritis. It may be also related to comorbidity, osteoarthritis or fibromyalgia in particular. Pain induced by comorbidity may seriously distort the result of assessment of inflammatory activity and a physician's decision made to correct drug therapy in accordance with the treat-to-target principle.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are in most common use for the symptomatic therapy of RA. In spite of a significant reduction in pain and stiffness during therapy with NSAIDs, they do not affect the progression of X-ray changes. Virtually all NSAIDs may relieve pain when used in doses substantially smaller than those required to suppress inflammation. NSAIDs are an essential component of combination therapy for RA. They are given just at the early stage of the disease, by taking into account the gastrointestinal tract, kidney, and cardiovascular system.

The National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom proposes to administer analgesics (paracetamol and codeine)

to reduce needs for NSAIDs in RA. For the time being, the use of analgesics in RA has, however, a weak evidence base. Different trials have also studied the efficiency of monotherapy with weak opioids, but it has proven to be also low. It is well, where possible, to avoid the long-term use of opioids.

Along with NSAIDs and paracetamol, the recent guidelines of the International Expert Group of Pain Pharmacotherapy to use tricyclic antidepressants as additional agents to treat joint inflammatory diseases, which may be effective in some cohort of patients, such as those with RA and comorbid depressive disorders.

Besides drug therapy, nonpharmacological methods are also successfully used in the treatment of pain in RA.

The effective suppression of pain makes it possible not only to considerably reduce existing discomfort in a patient, but also to more correctly choose treatment policy in each specific case.

Key words: rheumatoid arthritis; comorbidity; pain; pain therapy.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Rheumatoid arthritis: A major symptom and symptomatic therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):54–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-54-59>

Клиническая картина ревматоидного артрита (РА) очень вариабельна и представлена широким спектром патологических изменений опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2], которые могут стать причиной выраженной функциональной недостаточности, ухудшения качества жизни пациентов и сокращения ее продолжительности [3]. Значение тех или иных нарушений для больного определяется особенностями течения заболевания в каждом конкретном случае. Но, как правило, пациенты утверждают, что основной проблемой для них является боль. Она создает серьезный психологический дискомфорт, вызывает нарушения сна, резко ограничивает физическую активность [4, 5].

Боль — один из основных признаков воспаления, и ее интенсивность коррелирует с воспалительной активностью. Раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, регулярный мониторинг и своевременная коррекция терапии в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» («Treat to Target» — T2T) позволяют эффективно контролировать активность РА и сдерживать его прогрессирование [6]. Однако в ряде случаев, несмотря на значительное снижение активности, боль полностью не исчезает и со временем может вновь усиливаться. Боль при РА может усиливаться как в покое, так и при движении, существенно ограничивая возможности пациента. Она может сохраняться даже при отсутствии обострения [7].

У пациентов с РА боль далеко не всегда обусловлена артритом. Она также может быть связана с сопутствующей патологией, в частности с остеоартрозом (ОА) или фибромиалгией [8]. Причины боли при РА могут существенно различаться при разных стадиях заболевания, разных уровнях его активности, а также у разных пациентов. Воспаленная синовиальная оболочка вырабатывает простагландины, брадикинин, провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкин (ИЛ) 1, 6, а также фактор роста нервов (ФРН) β , которые сенсбилизируют периферические нервы, способствуя возникновению и сохранению болевых ощущений [9]. Синовит ассоциируется с изменением экспрессии нейротрансмиттеров, таких как γ -аминобутировая кислота, субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина, а также соответствующих рецепторов в спинном мозге [10].

Активация микроглии спинного мозга способствует выработке ФНО α , ИЛ1, 6, что еще больше усиливает передачу ноцицептивных сигналов. Усиление нисходящей акти-

вации и ослабление нисходящей ингибиции могут приводить к дальнейшему усилению боли [11]. Зона центральной сенситизации может быть шире, чем участок, соответствующий зоне иннервации воспаленного сустава, что способствует снижению порога болевых ощущений в околосуставных тканях [12]. Снижение порога болевых ощущений ассоциируется с плохим настроением и нарушением сна, характерным для фибромиалгии.

При значительной давности заболевания боль может быть связана с повреждением сустава, обусловленным хроническим воспалением или сопутствующим ОА [13]. Развивающиеся при РА структурные изменения ассоциируются с более выраженными артралгиями, хотя сами по себе они определяют лишь 2% интенсивности боли [14]. Усиление боли может быть обусловлено психологическими факторами. При этом боль оказывает негативное влияние на психологическое состояние пациента [15]. Ощущение боли представляет собой комплексное явление, включающее сенсорную и эмоциональную составляющую. Хотя основную роль в его возникновении играет воспаление, сохранение боли при адекватном контроле воспалительной активности указывает на участие в ее происхождении других механизмов.

Боль рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор. Высокая интенсивность боли при раннем РА ассоциируется с более выраженной функциональной недостаточностью через год после начала наблюдения [16]. Больные РА по-разному описывают свои болевые ощущения. При этом наличие ноющей боли в области пораженных суставов может быть связано скорее с воспалительными изменениями, жгучая и стреляющая боль позволяют думать об участии нейропатических механизмов и вовлечении нервов [17]. Появление распространенных болевых ощущений, ассоциированных с утомляемостью, нарушениями сна и настроения, указывает на участие центральных механизмов восприятия боли.

Боль входит в число семи показателей, выбранных экспертами ACR для оценки активности РА, но результаты ее оценки не используются при вычислении суммарных индексов (DAS28, SDAI, CDAI), рекомендованных EULAR для определения уровня воспалительной активности в клинической практике. Тем не менее в специальных исследованиях было показано, что интенсивность боли оказывает большее влияние на результат общей оценки активности болезни у пациентом [18]. Выраженность болевых ощущений при-

мерно на 75% определяет вариабельность этого показателя. Боль также оказывает существенное влияние на общую оценку активности болезни врачом. Поэтому имеющаяся у пациента боль может существенно повлиять на оценку активности РА и решение врача о необходимости коррекции медикаментозной терапии, которое он принимает в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели».

Между тем значительная часть больных РА — люди пожилого возраста, и боль в суставах у них может быть обусловлена наличием сопутствующего ОА. Следует также отметить, что при ОА нередко поражаются суставы кистей и коленные суставы, включенные в число 28 суставов, которые исследуются для вычисления индексов DAS28, SDAI, CDAI. Поэтому обусловленные ОА изменения могут существенно повлиять на число болезненных суставов. Таким образом, у пациента с РА боль, обусловленная сопутствующей патологией, может серьезно исказить результат оценки воспалительной активности по рекомендованным EULAR суммарным индексам, и такая погрешность может стать причиной неоправданного усиления базисной терапии. Поэтому эффективное подавление боли позволяет не только значительно уменьшать имеющийся у пациента дискомфорт, но и более корректно выбирать тактику лечения в каждом конкретном случае.

В настоящее время центральное место в лечении РА занимают средства для базисной терапии. К ним относятся синтетические базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты, которые могут сдерживать развитие деструктивных изменений суставов. Промежуточное положение занимают глюкокортикоиды. С одной стороны, они способны сдерживать прогрессирование деструкции суставов. С другой стороны, их назначение связано с высоким риском неблагоприятных реакций. Поэтому они не рекомендуются для длительного применения и не входят в число базисных средств.

Для симптоматической терапии РА наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По структуре большинство из них представляют собой органические кислоты с низкими значениями рК, что способствует их накоплению в зонах воспаления, которые часто имеют более низкий рН, чем непораженные области. За счет избирательного накопления препарата в синовиальной жидкости его концентрация в полости сустава может оставаться более стабильной, чем в плазме, поэтому эффект НПВП с коротким периодом полувыведения может сохраняться и после снижения их уровня в плазме. При использовании НПВП с длительным периодом полувыведения требуется больше времени для создания постоянной концентрации препарата в плазме. НПВП с периодом полувыведения >12 ч назначают 1 или 2 раза в день, а их концентрация в плазме нарастает в течение нескольких дней — нескольких недель. При этом уровень препарата между приемами остается относительно стабильным. Почти все НПВП более чем на 90% связываются с белками плазмы. Длительный период полувыведения способствует выравниванию концентраций НПВП в плазме и синовиальной жидкости, хотя общее содержание связанного и несвязанного препарата в ней обычно ниже, чем в плазме, поскольку она содержит меньше альбумина, чем плазма.

Обычно НПВП метаболизируются в печени с образованием неактивных производных, которые выводятся с желчью и мочой. Большинство НПВП метаболизируются с уча-

стием оксидазной системы цитохрома Р450. Разные больные могут по-разному реагировать на один и тот же НПВП, и причина этой вариабельности пока точно не установлена. Она может быть связана с рядом факторов. К ним, в частности, относится вариабельность фармакодинамических параметров, включая период полувыведения, особенности экскреции с мочой, зависимость эффекта от дозы препарата, связывание с белком, метаболический профиль препарата, содержание активного метаболита [19]. Определенную роль может также играть генетическая вариабельность метаболических ферментов цитохрома Р450, которая обуславливает замедление процессов метаболизма НПВП. Фармакокинетика некоторых НПВП меняется при заболеваниях печени и почек, а также в пожилом возрасте.

Противовоспалительный и обезболивающий эффект всех НПВП связан с подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая обеспечивает синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. Все НПВП являются синтетическими ингибиторами активного участка ЦОГ, но они различаются по особенностям этого взаимодействия [20]. Существуют два изофермента ЦОГ — ЦОГ1 и ЦОГ2. НПВП уменьшают выраженность воспалительных изменений в основном за счет подавления активности ЦОГ2, тогда как их взаимодействие с ЦОГ1 может приводить к нарушению некоторых физиологических процессов и возникновению неблагоприятных реакций в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Традиционные НПВП, такие как нимесулид, диклофенак, ацеклофенак, появились еще до того как была обнаружена ЦОГ2. Тем не менее они обладают определенной избирательностью и подавляют ЦОГ2 в большей степени, чем ЦОГ1.

После того как удалось идентифицировать две изоформы ЦОГ, были синтезированы селективные ЦОГ2-ингибиторы, обладающие гораздо большей избирательностью. Их использование в клинической практике позволяет уменьшить число неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ. Однако два препарата этой группы были сняты с производства из-за высокого риска кардиоваскулярных осложнений. После этого потребление селективных ЦОГ2-ингибиторов существенно снизилось. В то же время применение неселективных НПВП существенно возросло [21].

Несмотря на значительное уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование рентгенологических изменений. Практически все НПВП могут уменьшать боль при назначении в дозах, значительно меньших, чем те, что требуются для подавления воспаления. Анальгетический эффект НПВП обусловлен подавлением секреции простагландинов в периферических тканях и ЦНС. На периферии простагландины не индуцируют боль, но повышают восприимчивость периферических ноцицепторов к действию медиаторов, таких как брадикинин и гистамин [22]. Простагландины, высвобождающиеся при воспалении, снижают порог активации сенсорных нейронов. В ЦНС простагландины также играют важную роль в нейрональной сенситизации. ЦОГ2 в норме содержится в задних рогах спинного мозга, и ее экспрессия возрастает при воспалении. Вырабатываемый в ЦНС простагландин Е₂ активирует центральные нейроны и микроглию, что способствует возникновению нейропатической боли.

НПВП часто назначают в качестве препаратов первой линии при различных ревматических заболеваниях. Эффек-

тивность НПВП в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов оценивалась в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ). В этих работах препараты сравнивали с плацебо и между собой. Обычно исследуемый препарат назначали после отмены текущего НПВП и ухудшения самочувствия больных. При этом явное преимущество НПВП по сравнению с плацебо при активном РА отмечалось уже на 1-й или 2-й неделе лечения [23]. Сравнение адекватных доз традиционных НПВП и традиционных ЦОГ2-ингибиторов почти всегда дает сопоставимые результаты.

НПВП очень широко применяются в медицине и выпускаются в различных лекарственных формах, включая раствор для парентерального введения, таблетки, капсулы и порошки для приема внутрь, а также препараты для локальной терапии. Разрабатываются новые лекарственные формы, призванные обеспечить лучшую переносимость лечения и более полную доставку препарата в зону поражения. Перспективными носителями могут оказаться наночастицы, липосомы и микросферы. Наиболее популярными в настоящее время являются НПВП для приема внутрь. Они удобны для применения и у большинства пациентов позволяют за короткий срок добиться ощутимых результатов. Одним из таких препаратов является ацеклофенак (аэртал), который используется в клинической практике уже более 30 лет.

После приема внутрь он практически полностью всасывается, максимальная концентрация достигается в плазме через 1–3 ч. Уровень препарата в синовиальной жидкости составляет примерно 60% его содержания в плазме. Короткий период полувыведения (около 4 ч) способствует снижению риска неблагоприятных реакций. При этом достаточно стабильная концентрация ацеклофенака в синовиальной жидкости обеспечивает стойкое улучшение самочувствия при назначении препарата по 100 мг 2 раза в день. У пациентов с РА на фоне лечения ацеклофенаком отмечается значительное уменьшение артралгий и утренней скованности [24].

Препарат не относится к числу селективных ЦОГ2-ингибиторов, но обладает ярко выраженной избирательностью, подавляя в основном активность ЦОГ2, что существенно снижает нежелательное воздействие на слизистую оболочку желудка и кишечника. При эндоскопическом исследовании у пациентов, получавших ацеклофенак, изменения слизистой оболочки были менее выражены, чем при назначении нимесулида [25]. Риск возникновения кардиоваскулярных нарушений при назначении ацеклофенака сравнительно невелик [26].

Существующие в настоящее время формы выпуска ацеклофенака обеспечивают максимальное удобство его применения. Препарат можно назначать в таблетках по 100 мг 2 раза в день. Эту же дозу пациент может получать в виде саше (порошка для приготовления суспензии). Содержимое пакетика растворяют в небольшом количестве воды (40–60 мл). Рекомендуются дозы для взрослых — 1 пакетик 2 раза в день.

В качестве анальгетических средств довольно широко используются также НПВП для локального применения. Такие лекарственные формы обеспечивают поступление значительного количества препарата непосредственно в очаг воспаления, минуя системный кровоток. При этом его содержание в плазме гораздо ниже, чем при системном применении.

НПВП являются существенным компонентом комплексной терапии РА. Их назначают уже в ранней стадии болезни с учетом состояния ЖКТ, почек и сердечно-сосудистой

системы. Национальный институт здоровья и качественной медицинской помощи Великобритании (NICE) предлагает для уменьшения потребности в НПВП при РА использовать анальгетики, такие как парацетамол и кодеин [27]. Применение анальгетиков при РА пока имеет довольно слабую доказательную базу. Эффективность парацетамола оценивалась в нескольких РКИ, но в этих исследованиях он зачастую использовался в комбинации с другими анальгетиками [28]. Назначая парацетамол, следует помнить, что он входит в состав многих комбинированных препаратов и его общая суммарная доза не должна превышать 4 г/сут. В состав препаратов, содержащих парацетамол, обычно входят и опиоиды (кодеин, трамадол). Такие комбинации могут обеспечивать достаточный анальгетический эффект при более низких дозах опиоидов, чем те, что используются для монотерапии, благодаря синергизму парацетамола и опиоидов [29].

Для местного лечения локальных болевых синдромов применяют ацеклофенак (аэртал) в виде крема, который в небольшом количестве (размером с горошину) втирают в зоне поражения 3 раза в день.

В систематическом обзоре были проанализированы результаты 11 РКИ, в которых опиоиды сравнивали с плацебо или активным анальгетиком [30]. В этих исследованиях эффективность монотерапии слабыми опиоидами (кодеин, трамадол и др.) была невелика. В то же время отмечался довольно высокий риск отмены опиоидов из-за неблагоприятных реакций (запор, тошнота, рвота). Кроме того, назначение опиоидов может индуцировать опиоидную гипералгезию, которая связана с повышением восприимчивости к боли и увеличением интенсивности болевых ощущений. Поэтому рекомендуется по возможности избегать длительного применения опиоидов и, если больной нуждается в их назначении, проводить тщательный регулярный мониторинг [31].

Недавно международной группой экспертов были сформулированы рекомендации по фармакотерапии боли при воспалительных заболеваниях суставов [32]. Эксперты предлагают наряду с НПВП и парацетамолом в качестве дополнительных средств назначать трициклические антидепрессанты. Эффективность этих препаратов у больных РА оценивалась в нескольких исследованиях. При этом были получены неоднозначные результаты, но, судя по некоторым публикациям, антидепрессанты могут быть с успехом использованы у некоторых категорий больных. Так, при назначении антидепрессантов у больным РА с коморбидными депрессивными расстройствами отмечалось достоверное уменьшение интенсивности боли. Этот эффект был зафиксирован через 3 мес после начала лечения и увеличивался в ходе последующего наблюдения [33].

Принимая во внимание участие центральных механизмов в формировании болевых ощущений при хроническом артрите, можно предположить, что у части больных РА оправдано применение антиконвульсантов. На сегодняшний день нет опыта использования этих препаратов при воспалительных заболеваниях суставов. Но при их назначении пациентам с фибромиалгией были получены обнадеживающие результаты. В то же время эксперты считают нецелесообразным применение бензодиазепинов. Эти препараты оказывают анксиолитическое и миорелаксирующее действие. Но по влиянию на интенсивность боли у пациентов с хроническим артритом они не превосходили плацебо и увеличивали риск

1. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив*. 2008;80(5):8–13. [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (results of supervision over the Moscow cohort of patients with early arthritis within the RADICAL program). *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):8–13. (In Russ.)].
2. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):76–80. [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1206>.
3. Амирджанова ВН. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1S):15–20. [Amirdzhanova VN. Kachestvo zhizni bol'nykh revmatoidnym artritom, poluchayushchikh rituksimab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1S):15–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-3>.
4. Зелтынь АЕ, Фофанова ЮС, Лисицына ТА и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2009;19(2):69–75. [Zel'tyn' AE, Fofanova YuS, Lisitsyna TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2009;19(2):69–75. (In Russ.)].
5. Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):671–9. [Vakulenko OYu, Goryachev DV, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):671–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-671-9>.
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
7. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, et al. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Apr;25(2):165–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.011>.
8. Эрдес ШФ, Галушко ЕА. Частота фибромиалгии (ФМ) среди пациентов с хронической распространенной болью (ХРБ) V съезд ревматологов России. Сборник материалов Съезда (тезисы). Москва; 2009. 132 с. [Erdes ShF, Galushko EA. Chastota fibromialgii (FM) sredi patsientov s khronicheskoi rasprostranennoi bol'yu (KhRB) V s'ezd revmatologov Rossii. *Sbornik materialov S'ezda (teziy)* [Frequency of a fibromyalgia (FM) among patients with the chronic widespread pain (CWP) the V congress of rheumatologists of Russia. Collection of materials of Congress (theses)]. Moscow; 2009. 132 p.]
9. Schaible HG, von Banchet GS, Boettger MK, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Apr;1193:60–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
10. Benemei S, Nicoletti P, Capone JG, Geppetti P. CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Feb;9(1):9–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.007>.
11. Richter F, Natura G, Löser S, et al. Tumor necrosis factor causes persistent sensitization of joint nociceptors to mechanical stimuli in rats. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3806–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27715>.
12. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-012-0300-4>.
13. Насонова ЕЛ, Насоновой ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство, Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 714 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology. National Guide*. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 714 p.]
14. Khanna D, Ranganath VK, Fitzgerald J, et al. Increased radiographic damage scores at the onset of seropositive rheumatoid arthritis in older patients are associated with osteoarthritis of the hands, but not with more rapid progression of damage. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2284–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21221>.
15. Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, et al. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Apr;7(4):216–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.2>.
16. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, et al. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2006 May–Jun;35(3):175–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343260>.
17. Филатова ЕС, Алексеев ВВ, Эрдес ШФ. Болевой синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(6):32–5. [Filatova ES, Alekseev VV, Erdes ShF. Pain syndrome in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(6):32–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-517>.
18. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
19. Hinz B, Brune K. Antipyretic analgesics: nonsteroidal antiinflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors, paracetamol and pyrazolinones. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):65–93.
20. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
21. Greenberg JD, Fisher MC, Kremer J, et al. The COX-2 inhibitor market withdrawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May–Jun;27(3):395–401.
22. Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res*. 2001 Dec;41(4):299–332. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102\(01\)00289-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-0102(01)00289-9).
23. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Dec;32(3 Suppl 1):4–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.37215>.
24. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00302127>.
25. Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Марке-

- лова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum*. 2013;15(2):52–7. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of clinical trial the AIRPLANE (the analysis of efficiency and risk of complications at treatment of arthritis atseklofenaky and nimesulidy). *Consilium medicum*. 2013;15(2):52–7. (In Russ.)].
26. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl053>.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rheumatoid arthritis – the management of rheumatoid arthritis in adults. *Clinical guidelines*. CG79 – Issued: February 2009. London: HMSO; 2009.
28. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD008952.
29. Lee EY, Lee EB, Park BJ, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2006 Dec;28(12):2052–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.019>.
30. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD003113.
31. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Apr;6(4):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.24>.
32. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1416–25. DOI: [10.1093/rheumatology/kes032](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes032). Epub 2012 Mar 24.
33. Ялыцева НВ, Григорьева ЕА, Коршунов НИ. Применение антидепрессантов у больных ревматоидным артритом с коморбидной депрессией. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):43–9. [Yal'tseva NV, Grigor'eva EA, Korshunov NI. Antidepressants administration in rheumatoid arthritis with comorbid depression. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):43–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-141>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

В статье обсуждаются механизмы деструктивных процессов при ревматоидном артрите (РА). На современном этапе в задачи лечения РА, помимо подавления воспаления, входит и предупреждение деструкции хряща и кости пораженных суставов. Прогнозирование деструктивных процессов при РА играет важную роль, так как необратимость функциональных изменений при РА напрямую коррелирует с выраженностью повреждения сустава. В статье обсуждаются механизмы разрушения суставного хряща и кости, значение различных биохимических маркеров для оценки степени повреждения и прогноза дальнейшего прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп. При РА выделяют не только клинические (показатели активности), но и биологические (маркеры повреждения кости, хряща и синовиальной оболочки) предикторы повреждения суставов: СТХII – маркер деградации хряща (коллаген II типа) и СТХI – маркер деградации кости (коллаген I типа) и их динамика за 4–12 нед и более. Хотя появление эрозий считается основным признаком прогрессирования деструкции суставов при РА, показано, что в ранних стадиях болезни функциональная активность в большей степени зависит от счета сужения суставной щели (деградация хряща), чем от счета эрозий при оценке деструкции модифицированным методом Шарпа. В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РКПИ) была оценена связь функциональной способности больных раздельно с сужением суставной щели и с числом эрозий. Было показано, что при РА деградация хряща играет большую роль в необратимой потере функции, чем деструкция кости.

Возможность подавления деградации хряща, показанная в РКПИ эффективности адалимумаба, коррелирует с лучшим функциональным исходом у больных РА. Сывороточные маркеры обмена хряща могут не только быть предикторами дальнейшего рентгенологического прогрессирования, но и использоваться для оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; прогрессирование; деградация хряща; сывороточные биохимические маркеры обмена хряща.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. Современная ревматология. 2014;(4):60–71.

Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043

The paper discusses the mechanisms of destructive processes in rheumatoid arthritis (RA). At the present stage, in addition to suppress inflammation, the goals of treatment are to prevent cartilage and bone destruction in the affected joints. Prediction of destructive processes in RA plays an important role as the irreversibility of functional changes in RA directly correlates with the degree of joint injury. The paper discusses the mechanisms of articular cartilage and bone destruction and the significance of different biochemical markers for estimating the degree of injury and for predicting further destruction of small hand and foot joints. In RA, the investigators identify not only clinical (activity indicators), but also biological (bone, cartilage, and synovium damage markers) predictors for joint injury: CTXII is a marker for cartilage degradation (collagen type II) and CTXI is a marker for bone degradation (collagen type I) and their trends over 4–12 or more weeks. Although the occurrence of erosions is considered to be a major manifestation of joint destruction progression in RA, the functional activity in its early stages is shown to depend on the estimate of joint space narrowing (cartilage degradation) to a greater extent than on that of erosions when evaluating the destruction by the modified Sharp method. Several randomized placebocontrolled studies (RPCSs) have assessed the association of patients' functional capacity with joint space narrowing or with the number of erosions. In RA, cartilage degradation has been demonstrated to play a larger role in irreversible function loss than bone destruction.

The possibility of suppressing cartilage degradation, which is indicated in RPCSs of the efficacy of adalimumab, correlates with a better functional outcome in patients with RA. Serum markers for cartilage metabolism may be not only predictors for further radiographic progression, but also be used to evaluate therapeutic effectiveness.

Key words: rheumatoid arthritis; progression; cartilage degradation; serum biochemical markers for cartilage metabolism.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):60–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-60-71>

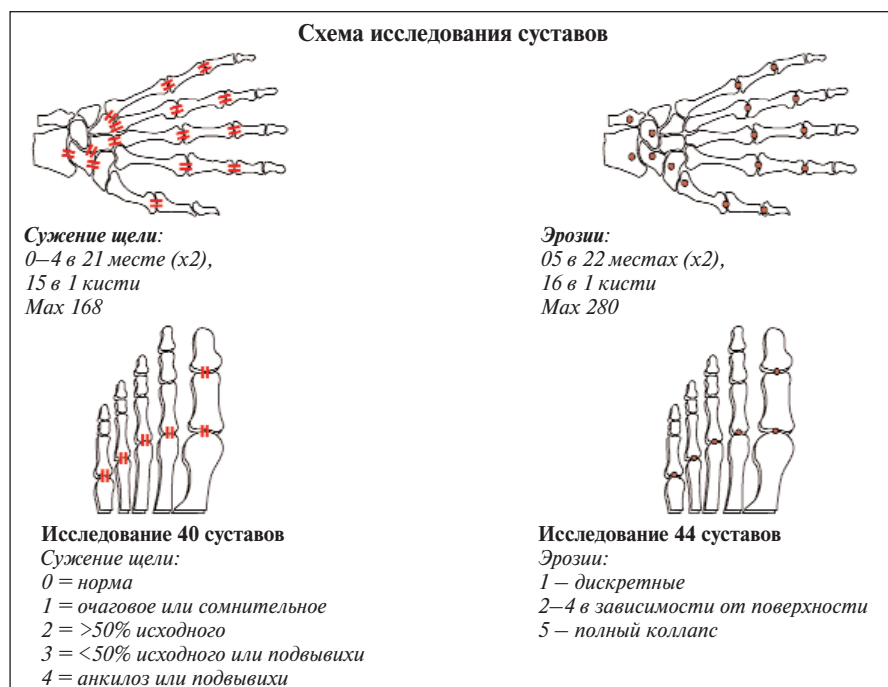


Рис. 1. Модифицированный метод Шарпа (модификация D. van der Heijde)

Основное клиническое проявление ревматоидного артрита (РА) — симметричный полиартрит преимущественно мелких суставов кистей и стоп. Важнейшим параметром, характеризующим прогрессирование РА, является деградация хряща и субхондральной кости [1]. И активность, и прогрессирование при РА приводят к функциональной недостаточности суставов. Известно, что у больных РА функциональные изменения могут иметь обратимый характер за счет боли в суставах, их припухлости, депрессии. Потенциально необратимый характер функциональных нарушений формируется вследствие деструкции суставов, деформаций,

мышечной слабости [2, 3] или коморбидных состояний [4]. В соответствии с основными принципами концепции «Тreat to Target» сохранение функционального состояния больного является главной долгосрочной целью лечения РА [5]. Подавление синовиального воспаления считается оптимальным для достижения этой цели. Однако многочисленные клинические исследования показали, что супрессия синовита не всегда предупреждает деструкцию суставов, и это заставляет предполагать существование пути развития паннусопосредованной деструкции суставов, не зависящей от воспаления [6]. В ряде исследований обсуждается роль трансформированных фибробластов как клеток, играющих ключевую роль в патогенезе РА, в том числе в формировании эрозий [7]. В соответствии с этим оптимальное лечение РА теоретически должно включать использование не только противовоспалительных агентов, но и ингибиторов матричных металлопротеаз (ММП), или молекул, влияющих на деструктивный компонент болезни, не связанный с воспалением.

При оценке деструктивных изменений в суставах при РА определяют степень сужения суставной щели (деградация хряща) и наличие эрозий (деструкция кости). Наиболее распространенным количественным методом оценки деструкции при РА является метод Шарпа [8] в модификации D. van der Heijde [9, 10] (рис. 1). Наличие эрозий считалось патогномоничным признаком РА, который входил в диагностические критерии 1987 г. [11]. Классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г. [12] ориентированы на раннюю ста-

теаз (ММП), или молекул, влияющих на деструктивный компонент болезни, не связанный с воспалением.

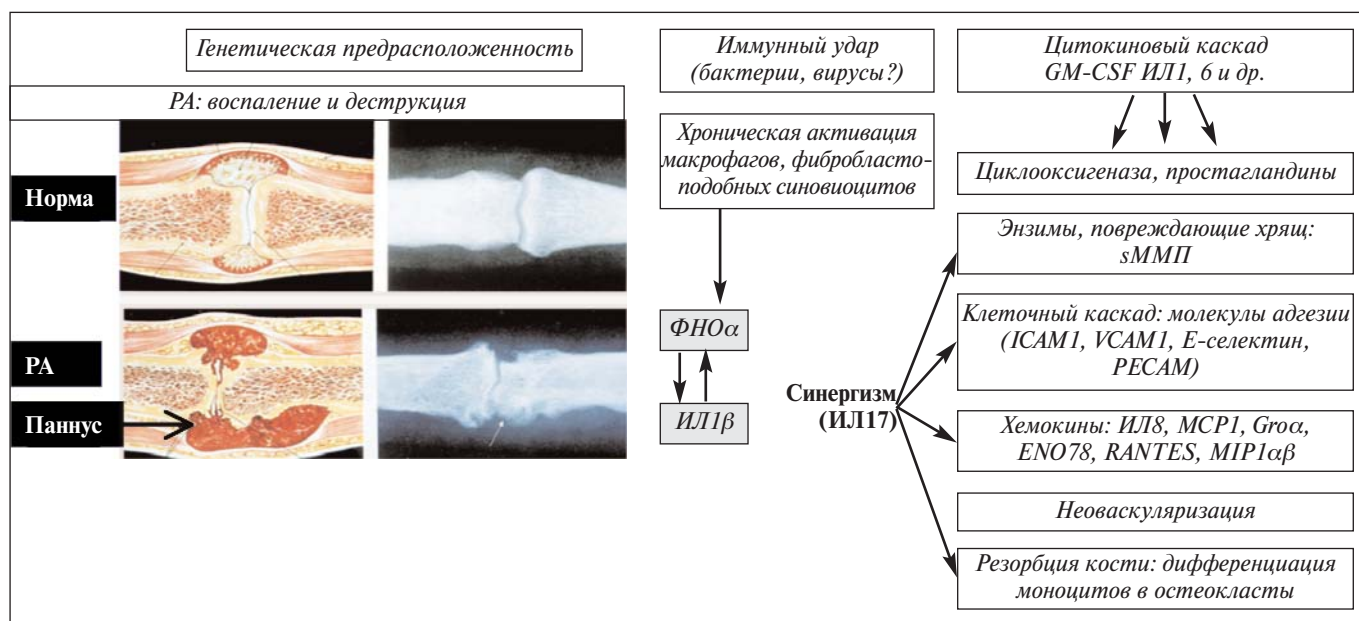


Рис. 2. Патологический процесс при РА: активация клеток синовиальной оболочки с продукцией провоспалительных цитокинов, участвующих в формировании синовиального воспаления, деструктивных процессах

ОБЗОРЫ

дию РА и дают возможность на начальном этапе выявить персистирующее воспаление, определяющее дальнейшее прогрессирование РА. Наличие деструктивных изменений в суставах в эти критерии не входит. Специально созданным комитетом было дано определение эрозивного артрита (или эрозивной болезни): эрозивная болезнь при использовании классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. определяется, когда эрозии (повреждение кортикального слоя кости) при рентгенографии обеих кистей и стоп определяются как минимум в трех отдельных суставах следующих областей: проксимальные межфаланговые суставы, пястно-запястные суставы, запястье (считается одним суставом) и плюснефаланговые суставы [13]. Данное заключение основано на анализе течения РА в двух больших когортах больных — лейденской когорте из Клиники раннего артрита Нидерландов [14] и французской когорте ESPOIR [15] — и именно наличие как минимум трех эрозированных суставов данных областей (не трех эрозий, которые могут быть в одном суставе) было специфичным (>0,80) и часто достигало >0,90 по сравнению с другими областями. Данное заключение говорит о том, что наличие одного эрозированного сустава не является сугубо специфичным для РА и может встречаться и при других типах артрита. Таким образом, именно выявление эрозий используется в диагностических целях и для оценки прогрессирования РА.

Генетическая предрасположенность

Два важнейших компонента повреждения суставов при РА — деградация хряща и деструкция кости — имеют различный механизм развития. Деструкция кости связана в основном с синовиальными остеокластами и непосредственной инвазией паннуса в подлежащую кость [16, 17]. Деградация хряща во многом зависит от влияния металлопротеиназ (ММП), секретируемых в синовиальную жидкость фибробластами и макрофагами синовиальной оболочки или продуцируемых непосредственно в хряще активированными под воздействием провоспалительных цитокинов хондроцитами (рис. 2) [18–20].

Одним из важнейших провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА, является фактор некроза опухоли (ФНО) [21]. Предполагается, что ФНО играет большую роль в развитии воспаления, чем интерлейкин (ИЛ) 1 и 6 [22]. Помимо прямого воздействия на воспаление, ФНО оказывает потенциальное паракринное влияние на другие провоспалительные цитокины, включая ИЛ1, 6 и 8. Таким образом, имеет место прямой и непрямой эффект ФНО на воспалительный ответ при РА и механизмы деструкции кости и хряща [21, 22]. В эндотелии ФНО стимулирует экспрессию молекул адгезии, что способствует перемещению большого числа лейкоцитов в область воспаления [21]. Кроме того, ФНО способствует ангиогенезу через влияние на эндотелиальный фактор роста (VEGF) [23]. Необратимое при РА разрушение хряща в большой степени

Таблица 1. Биохимические маркеры обмена в хряще и кости, определяемые в сыворотке крови, моче и синовии

Параметр	Молекула-мишень	Функция
COMP	Олигомерический протеин хряща	Обмен хряща
CTXI	Коллаген I типа	Резорбция кости
NTXI	Коллаген I типа	Резорбция кости
ICTP	Коллаген I типа	Тип деградации коллагена I типа, обусловленный MMP
PINP	Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа	Образование кости Образование хряща
OC	Остеокальцин	Образование кости
CRP	C-пропептид коллагена II типа	Образование хряща
CTXII	Коллаген II типа	Деградация хряща
C ₂ C	Фрагменты коллагена II типа	Деградация хряща
C ₁ , C ₂	Фрагменты коллагена II типа	Деградация хряща
PIINP	Аминотерминальный пропептид проколлагена II типа	Формирование коллагена II типа

зависит от способности ФНО стимулировать освобождение ММП фибробластами [24]. Использование ингибиторов ФНО позволяет подавить активность РА и прогрессирование повреждения суставов, что было показано в многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ). Выделены клинико-лабораторные предикторы клинической эффективности этих препаратов. Однако не описаны надежные предикторы влияния на повреждение суставов и степень подавления прогрессирования структурных изменений.

Выделяют биологические (маркеры повреждения кости, хряща и синовиальной оболочки) и клинические (параметры активности) предикторы структурных повреждений при РА [25, 26]. Биохимические маркеры обмена в кости и хряще представлены в табл. 1. Маркеры обмена в кости используются в рутинной практике для оценки эффекта терапии остеопороза и могут применяться при относительно медленно прогрессирующих заболеваниях [27, 28]. Они могут быть полезны и при РА [29]: CTXII как маркер деградации хряща (коллаген II типа) и CTXI как маркер деградации кости (коллаген I типа); их динамика за 4–12 нед и более может указывать на повреждение суставов (см. табл. 1, 2). Хотя рентгенологический метод является стандартным для оценки прогрессирования деструкции при РА, использование валидированных методов (магнитно-резонансная томография — МРТ) и комбинация их с измерением биохимических маркеров деградации увеличивают возможность контроля за успешностью лечения и выбора наиболее подходящих прогностических маркеров (табл. 3). Различные маркеры могут быть связаны с различными стадиями патологического процесса (рис. 3).

До последнего времени отдельно не оценивалась связь прогрессирования деградации хряща (по степени сужения суставной щели) или кости (по появлению костных эрозий) с функциональной способностью больных. Анализ такой связи [46] был проведен по данным нескольких РПКИ [35, 47–53]. Проанализированы данные 748 боль-

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Биохимические маркеры в исследованиях больных РА

Источник	Число больных	Дизайн исследования	Терапия	Маркеры	Результат
R.C. Billinghamurst и соавт. [30]	47	Открытое несравнительное	АДА	ММП ₁ , COMP	Снижение только к 2 годам
O.V. Nemorovskiy и соавт. [31]	49	Открытое несравнительное	ИНФ/ЭТЦ	COMP	Снижение через 3 мес
R.C. Billinghamurst и соавт. [32]	68	Открытое несравнительное	ИНФ	OC, PINP BAP, CTXI ICTP	Увеличение на 2–6-й неделе Без изменений Снижение через 6 нед
J. Risteli и соавт. [33]	102	Открытое несравнительное	ИНФ	OC CTXI RANKL OPG	Без изменений Снижение на 14–42-й неделе Снижение на 14-й неделе Без изменений
L. Klareskog и соавт. [34]	144	Дополнительное исследование в РПКИ	ИНФ по сравнению с МТ	CTXI, Col2-3/4с ММП ₃	Без изменений Снижение на 2-й неделе
U. Schurigt и соавт. [35]	137/138	24-недельное РПКИ ¹ (МТ по сравнению с уровнем двух доз)	ТЦЗ	OC CTXI, ICTP PINP, HELIXII, ММП ₃	Повышение на большей дозе Снижение на обеих дозах Дозозависимое снижение
E. Gineys и соавт. [36]	132/124	Монотерапия БПВП	СУЛЬФ, МТ+ГК	ММП, Glu-Gal-Пур, CTXII TIMPI, COMP	2 года измерялась AUC, показана точность прогноза 81% Без изменений
J.S. Johansen и соавт. [37]	155	Монотерапия БПВП	СУЛЬФ, МТ+ГК	CTXI, CTXII	Нормализация CTXII указывает на эффективность терапии
J.M. Delaisse и соавт. [38]	48	Годичное открытое несравнительное ² (с денситометрией)	ИНФ	PINP CTXI ICTP CTXII	Без изменений через 6 и 52 нед Уменьшение на 6-й неделе Уменьшение на 52-й неделе Без изменений
F. Chopin и соавт. [39]	66	Годичное открытое несравнительное ³	ИНФ	CTXII, Glu-Gal-Пур	Без изменений
M. Munoz-Torres и соавт. [40], A.J. Jankila и соавт. [41]	145/157	Годичное открытое РКИ (SAMURAI)	ТЦЗ	Остеокальцин NTX, PINP, ММП ₃ ⁴	Повышение Снижение

Примечание. Отобраны исследования, в которых оценивались маркеры.

¹ – изменения со значениями анти-ИЛ6 на 4-й и 16-й и на 24-й неделе для CTX1; ² – стабильные показатели денситометрии за 12 мес;

³ – пациенты с прогрессирующим повреждением суставов имели более высокий уровень к началу исследования; ⁴ – умеренная корреляция вчСРБ с прогрессированием повреждения суставов; BAP – костная щелочная фосфатаза; OPG – остеопротегерин; RANKL – активатор рецептора лиганда NF-κB; HELIXII – геликоидный пептид коллагена; TIMP – тканевый ингибитор ММП. ИНФ – инфликсимаб; ЭТЦ – этанерцепт. Здесь и в табл. 3: остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

ных, достигших ремиссии (16,3% всех больных, участвовавших в исследованиях) по индексу SDAI (Simplex Disease Activity Index – простой индекс активности болезни) [54]. Индекс SDAI вычисляется как сумма числа припухших, болезненных суставов (из 28), выраженности общей активности болезни по мнению врача и пациента (оба параметра оцениваются по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, в мм) и СРБ (в мг/дл); ремиссия по этому индексу регистрируется при значении 3,3 балла. При использовании доплер-УЗИ суставов для подтверждения ремиссии была показана большая точность индекса SDAI, чем индекса DAS28 [55]. Оценивались функциональное состояние больных (индекс HAQ-DI), количество эрозий и степень сужения суставной щели.

Отбор больных РА, достигших ремиссии, проведен для выделения необратимого компонента потери функции. Счет HAQ в период активного воспаления отражает обратимый и необратимый компоненты утраты функции при РА, а показатель HAQ во время ремиссии – преимущественно необратимый компонент функциональных нарушений [56].

Связь сужения суставной щели и числа эрозий с необратимой утратой функции рассчитывали с применением простого моновариантного анализа, стратифицированного анализа и уточненной мультивариантной модели. В результате анализа счет HAQ-DI был определен для тертилей как сужения суставной щели, так и числа эрозий (рис. 4). Видна отчетливая, но не достоверная ассоциация между эрозиями и ухудшением функции ($p=0,63$), ассоциация сужения сустав-

Таблица 3. Биохимические маркеры в исследованиях больных РА

Источник	n	Дизайн исследования	Метод оценки	Маркеры	Результат
S.W. Syversen и соавт. [42]	84	Длительный анализ	MPT и рентгенологическое исследование	sCTXI, uCTXII, sOPG, COMP, sMMP ₃	CTXI, CTXII – достоверные предикторы прогрессирования
P. Garnero и соавт. [43]	377	Перекрестный анализ	MPT	CTXII	Корреляция с отеком костного мозга
K. Fujikawa и соавт. [44]	98	Перекрестный анализ	MPT	COMP, ММП, СРБ	Уровень COMP повышен при наличии эрозий
L.S. Knudsen и соавт. [45]	72	Длительный анализ	MPT	ИЛ6, VEGF, СРБ, СОЭ	Только уровень ИЛ6 коррелирует с прогрессированием

Примечание. Отобраны исследования, в которых проводилась MPT. s – определено в сыворотке, u – определено в моче.

ной щели с утратой функции была ниже, но высоко достоверной ($p < 0,001$). В данной модели возраст и длительность болезни также были достоверно связаны со снижением функции ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). При мультивариантом анализе, включавшем возраст, пол и длительность РА, получена достоверная связь необратимой потери функции с сужением суставной щели ($p = 0,003$), но не с числом эрозий ($p = 0,95$). Таким образом, данное исследование показало, что у больных РА деградация хряща играет большую роль в необратимой потере функции, чем деструкция кости.

Хорошо известно, что ингибитор ФНО адалимумаб (АДА) в комбинации с метотрексатом (МТ) обладает выраженной противовоспалительной активностью и возможностью замедлять рентгенологическое прогрессирование деструктивного артрита. Интересные данные получены при анализе биоптатов синовиальной оболочки у больных, леченных или АДА + МТ, или только МТ (по 5 биопсий в каждой группе) [57]. Отмечено достоверно снижение уровня CD68 и ММП₃ в биоптатах у больных, получавших АДА в комбинации с МТ ($p < 0,05$; рис. 5). Несколько исследований было посвящено оценке возможности использовать ММП в качестве предиктора деструкции суставов при РА [58]. У пациентов, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) и достигших клинической ремиссии, степень снижения концентрации ММП₃ была большей, чем у пациентов, не достигших ремиссии [59]. Учитывая данные о большем влиянии деградации хряща на функциональную способность у больных РА, чем на эрозирование кости, изменение концентрации ММП представляется еще одним возможным параметром для оценки течения болезни.

В многочисленных РПКИ эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), как правило, оценивают по критериям ACR (достижение улучшения соответственно по ACR20, ACR50, ACR70) или по критериям EULAR (динамика DAS28). То есть эффект оценивается по степе-

ни уменьшения боли и припухлости суставов, изменению активности болезни по мнению врача/больного и динамике лабораторных параметров, отражающих активность ревматоидного воспаления. Внедрение в практику концепции «Тreat to Target» [5] четко ориентирует клинициста на достижение клинической ремиссии или низкой активности болезни как основной и альтернативной цели лечения больных РА. В исследовании «Т-4» Y. Urata и соавт. [60] оценили исходы РА в группах больных, которые получали рутинную терапию (1-я группа); которых лечили по принципам «Тreat to Target», цель – ремиссия, DAS28 < 2,6; (2-я группа); у которых целью лечения была нормализация концентрации ММП₃ (3-я группа); у которых были поставлены и достигнуты две цели: достижение ремиссии по DAS28 и нормализация концентрации ММП₃ (4-я группа). В исследование

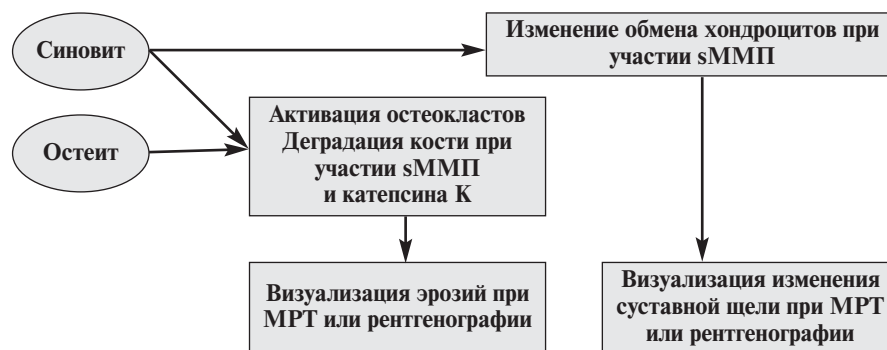


Рис. 3. Патобиологические процессы, ассоциированные с повреждением суставов, и биохимические маркеры повреждения суставов

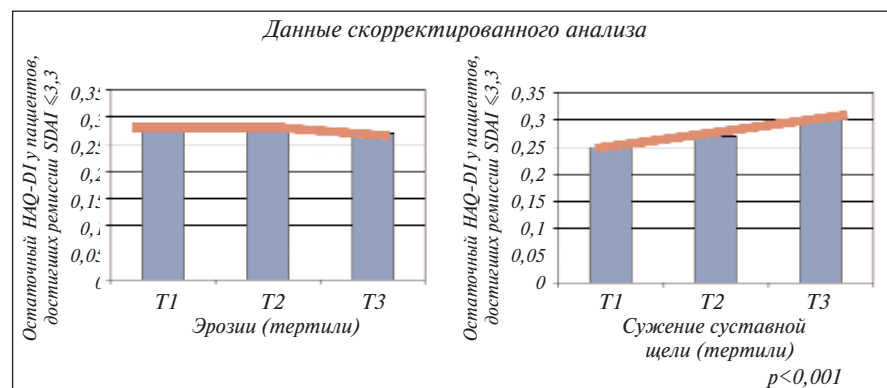


Рис. 4. Функциональная активность с большей мерой зависит от деструкции хряща, чем от деструкции кости

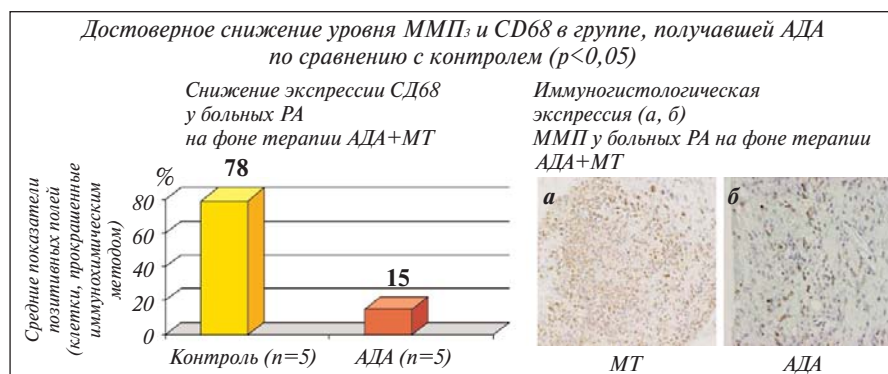


Рис. 5. Снижение экспрессии CD68 и ММР₃ в синовии на фоне терапии АДА

Таблица 4. Характеристика больных, закончивших исследование «Т-4» ($M \pm SD$)

Параметр	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
Возраст, годы	62±12	60±11	62±13	56±13
Ж., %	76	77	83	84
Длительность РА, годы	1,5±1,1	1,3±1,1	1,3±1,2	1,3±1,2
СОЭ (Westgren), мм/ч	25±23	31±29	35±32	33±30
СРБ, мг/дл	1,8±1,1	1,4±2,5	1,6±2,6	1,8±3,0
ММР ₃ , нг/мл:				
м.	194±181	214±248	217±325	196±217
ж.	145±177	130±164	132±155	134±226
DAS28	4,4±1,1	4,6±1,3	4,8±1,3	4,6±1,3
SDAI	20,1±12,6	21,6±11,9	23,6±14,0	22,6±12,4
Общий счет Шарпа	18±24	16±24	16±18	21±30
HAQ, баллы	0,3±0,4	0,4±0,6	0,4±0,8	0,3±0,4
Балл HAQ >0,5, %	22	27	26	28

включено 243 пациента с РА в возрасте 18–75 лет, соответствующих критериям РА 1987 г. [11]. Критериями включения были: длительность болезни <3 лет и активность болезни по DAS28 >3,2. Критериями исключения были: предшествующий прием глюкокортикоидов (ГК), базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП, отсутствие заболеваний печени (повышения уровня АЛТ и АСТ >100 IU/л), почек (креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл), гематологических заболеваний (лейкоциты <4000/мл; тромбоциты <150 000/мл) или тяжелых респираторных заболеваний, планирование беременности или беременность, наличие гепатита В или С, ВИЧ-инфекции и психологических проблем, мешающих выполнению протокола исследования. Пациенты были рандомизированы в 4 группы. Исследование продолжалось 52 нед, первые 8 нед больные посещали врача каждые 2 нед, далее — каждые 4 нед. Во время каждого визита определяли параметры для подсчета DAS28, оценивали интенсивность боли по ВАШ, простой индекс активности (SDAI), индекс HAQ (японская модифицированная версия, баллы от 0 до 3) и концентрацию ММР₃ (ELISA). Рентгенограммы оценивали два специалиста (слепым методом, не зная, в какой группе находятся больные) в начале исследования и через 52 нед по модифицированному методу Шарпа

[9]. Больные в группах были сопоставимы по исходным характеристикам (табл. 4).

Терапия во всех группах начиналась с назначения сульфасалазина (СУЛЬФ) в дозе 1 г/сут. У больных 1-й группы терапию изменяли по решению врача; 2-й группы — в зависимости от динамики DAS28 (цель: <2,6 балла); 3-й группы — при снижении концентрации ММР₃ (цель: достижение нормы: <121 нг/мл для мужчин и <59,7 нг/мл для женщин) и 4-й группы — в зависимости от динамики и DAS28, и кон-

центрации ММР₃ (двойная цель: DAS28 <2,6 и нормальный уровень ММР₃). При отсутствии достижения цели к лечению добавлялся МТ в начальной дозе 4 мг/нед с ее увеличением при необходимости до 8 мг/нед (низкие дозы используются при лечении пациентов в Японии). Если цель лечения не была достигнута, добавляли ингибитор ФНО, если же комбинированная терапия также не приводила к достижению поставленной цели, ингибитор ФНО меняли на другой ГИБП или увеличивали его дозу/уменьшали интервалы между введением препарата. Допускалось введение ГК (максимально 10 мг триамцинолона ацетонида при 1-м визите). Первичной конечной точкой была пропорция больных, достигших ремиссии по DAS28; вторичными конечными точками — процент больных без рентгенологического прогрессирования (изменение общего счета Шарпа <0,5 балла), процент больных с нормальной функцией (HAQ=0 баллов). Полную ремиссию оценивали при достижении всех конечных точек. Число больных, получавших дополнительную терапию, представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 6, группы достоверно не различались по изменению СОЭ, концентрации ММР₃ по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня СРБ, DAS28 было максимальным у больных 2-й группы и достоверно боль-

ОБЗОРЫ

Таблица 5. Число больных, получавших дополнительную терапию в исследовании «Т-4»

Препарат	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
ГИБП	20 (36)	25 (45)	19 (36)	37 (64)
АДА	5 (9)	0	2 (4)	7 (12)
ЭТЦ	14 (25)	21 (38)	14 (26)	26 (45)
ИНФ	1 (2)	7 (13)	3 (6)	7 (12)
ТЦЗ	0	3 (5)	3 (6)	7 (12)
МТ	36 (65)	40 (72)	36 (68)	46 (79)
Средняя доза МТ*, мг/нед	6,5	6,5	6,0	6,5
ГК	21 (38)	19 (34)	18 (34)	9 (16)
Средняя доза ГК, мг/сут	5,5	7,8	5,5	5,1
Соли золота	3 (5)	4 (7)	5 (8)	0
ЛЕФ	1 (2)	0	2 (4)	0

Примечание. В скобках — процент больных. * — низкие дозы МТ приняты в Японии. ЛЕФ — лефлуномид.

шим по сравнению с пациентами 1-й группы (рутинная терапия; $p<0,05-0,001$). Снижение уровня СРБ, DAS28 в 1-й группе оказалось достоверно меньшим по сравнению с таковым в 3-й и 4-й группах ($p<0,005$). Изменение счета эрозий и счета сужений было максимальным в 4-й группе и достоверно отличалось от аналогичных показателей в 1-й группе. Счет HAQ за период исследования достоверно не изменился ни в одной группе больных. Частота достижения конечных точек исследования представлена на рис. 6. Как видно, при достижении двух целей лечения — и снижения активности РА с достижением ремиссии по DAS28, и нормализации уровня ММПз (4-я группа) — достоверно чаще ($p<0,0005$), чем в группе рутинного лечения, достигалась ремиссия, достоверно чаще, чем в 1-й ($p<0,005$) и 3-й ($p<0,005$) группах, отмечалась нормализация функции. Отсутствие прогрессирования достоверно чаще регистрировалось при достижении нормализации концентрации ММПз (3-я группа) и при достижении двух целей (4-я группа), различия достоверны при сравнении 1-й и 3-й групп, 1-й и 4-й групп ($p<0,0005$), а также 2-й и 4-й групп ($p<0,05$). Частота

достижения полной ремиссии у больных, у которых достигались обе цели лечения (4-й группа), достоверно отличалась от таковой в других группах. В этом исследовании предлагается использовать дополнительные параметры, кроме показателей активности РА, для строгого контроля за течением болезни. При достижении нормального уровня ММПз (3-я группа) зарегистрировано минимальное прогрессирование, а процент больных без прогрессирования в этой группе был достоверно больше (см. рис. 6), чем в 1-й группе (рутинная терапия; $p<0,005$) и во 2-й группе (достижение цели в соответствии с современными рекомендациями — ремиссия; $p<0,05$). Но в 3-й группе отмечен минимальный процент больных, достигших ремиссии, а процент больных с нормальной функцией уступал таковому в группе пациентов, целью лечения у которых считалось снижение DAS28 $<2,6$. При лечении с ориентацией на достижение двух целей отмечены наилучшие исходы болезни.

Анализ связи между числом эрозий, сужением суставной щели и работоспособностью при РА проведен у больных, включенных в исследование PREMIER [61]. Это ис-

Таблица 6. Изменение параметров к 56-й неделе в группах больных, включенных в исследование «Т-4» ($M\pm SD$)

Параметр	1-я группа (n=55)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=53)	4-я группа (n=58)
СОЭ, мм/ч	-7 $\pm$ 40	-17 $\pm$ 39	-17 $\pm$ 46	-20 $\pm$ 49
СРБ, мг/дл	-0,2 $\pm$ 0,9 ^{1,2,3}	-1,1 $\pm$ 2,7	-1,3 $\pm$ 2,6	-1,5 $\pm$ 2,7
ММПз, нг/мл:				
м.	-44 $\pm$ 89	-107 $\pm$ 218	-59 $\pm$ 26	-111 $\pm$ 223
ж.	-44 $\pm$ 149	-43 $\pm$ 126	-66 $\pm$ 139	-82 $\pm$ 187
DAS28	-1,3 $\pm$ 2,7 ¹	2,5 $\pm$ 3,1	-1,3 $\pm$ 2,4	-2,0 $\pm$ 2,2
Оценка деструкции:				
общий счет Шарпа	2,0 $\pm$ 2,1 ⁴	1,6 $\pm$ 4,3 ³	0,7 $\pm$ 2,4	-0,6 $\pm$ 5,9
счет эрозий	0,8 $\pm$ 1,4 ⁵	0,2 $\pm$ 3,1 ⁶	0,0 $\pm$ 2,0	-0,8 $\pm$ 4,8
счет сужения суставной щели	1,4 $\pm$ 2,7 ⁶	1,4 $\pm$ 2,8 ⁶	0,7 $\pm$ 2,0	0,3 $\pm$ 2,1
счет HAQ	0,0 $\pm$ 0,7	0,0 $\pm$ 1,0	-0,1 $\pm$ 0,8	0,0 $\pm$ 0,6

Примечание. ¹ — $p<0,05$ по сравнению с пациентами 2-й группы; ² — $p<0,01$ по сравнению с пациентами 3-й группы; ³ — $p<0,005$ по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп; ⁴ — $p<0,001$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп; ⁵ — $p<0,01$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп; ⁶ — $p<0,05$ по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп.

ОБЗОРЫ

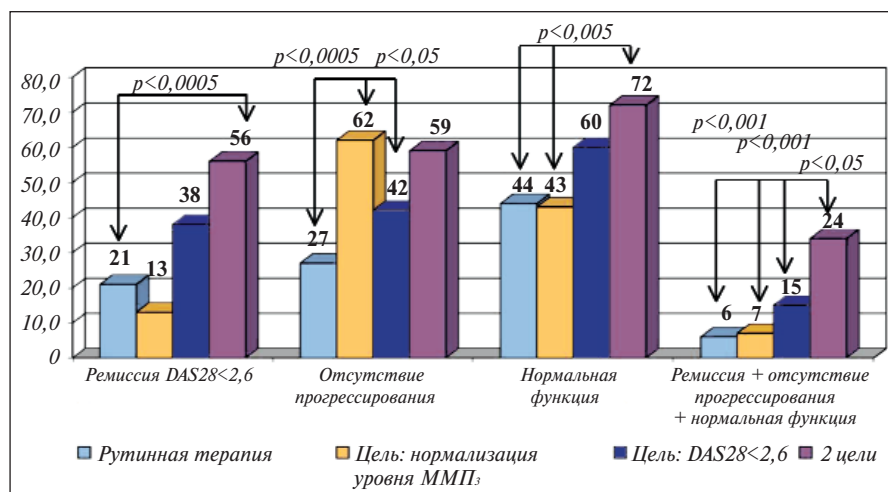


Рис. 6. Число больных (в %) с разными исходами РА при различных целях лечения

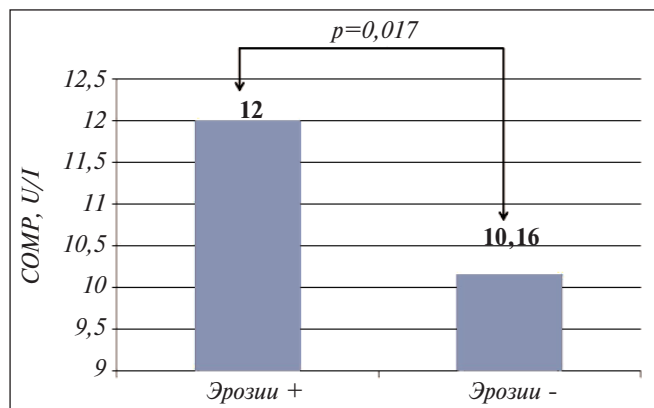


Рис. 7. Средняя концентрация COMP в сыворотке крови у больных РА с выявленными при МРТ эрозиями (n=32) и отсутствием эрозий (n=66)

следование показало, что комбинация АДА + МТ через 52 и 104 нед позволяла добиться большего снижения DAS28 (соответственно -3,6 и -3,8 балла), чем назначение только АДА (-2,8 и -3,1 балла) или только МТ (-2,8 и -3,1 балла). Подавляющее влияние на активность РА при использовании АДА+МТ зарегистрировано через 2 нед лечения и нара-

стало в течение 2 лет исследования. Для анализа связи между изменением активности и степенью прогрессирования повреждения суставов рассчитывали средний DAS28 за 1-й и 2-й год исследования (CrDAS28), рентгенограммы кистей и стоп выполняли исходно и каждые 52 нед, их независимо оценивали слепым методом 2 врача [62]. Связь между тертилями CrDAS28 и изменениями счета эрозий и счета сужений суставной щели была различной при разных режимах лечения. В группах больных, получавших монотерапию АДА или МТ, рентгенологическое прогрессирование (и счет эрозий, и счет сужений) достоверно нарастало ($p \leq 0,02$) с увеличением активности РА, хотя при применении АДА оно было меньше, чем при лечении МТ. В группе больных, получавших комбинацию АДА + МТ, связь между прогрессированием и активностью РА была недостоверной ($p \geq 0,06$), причем связь между изменением суставной щели и активностью РА была меньше, чем связь между активностью и изменением числа эрозий.

У всех больных, включенных в исследование PREMIER, исходно и на 52-й и 104-й неделе, помимо DAS28 и рентгенологических данных, оценивали индекс HAQ-DI. На основании квантильной регрессионной модели была показана позитивная связь физической функции больных с возрастом, женским полом и активностью болезни (DAS28; табл. 7). Длительность РА не ассоциировалась с баллом HAQ-DI ни на одном этапе исследования. Счет сужений суставной щели и счет эрозий по-разному ассоциировались с HAQ-DI. Счет эрозий достоверно не был связан с индексом физической активности ни на одном этапе, а счет сужений суставной щели был позитивно связан с HAQ-DI через 52 и 104 нед исследования (см. табл. 7).

Оценка трудоспособности проведена у 664 больных с ранней стадией РА, включенных в исследование PREMIER. К началу исследований 98% больных были трудоспособны. Чаше трудоспособность была сохранена у молодых мужчин с низким индексом HAQ-DI к началу исследования. Также

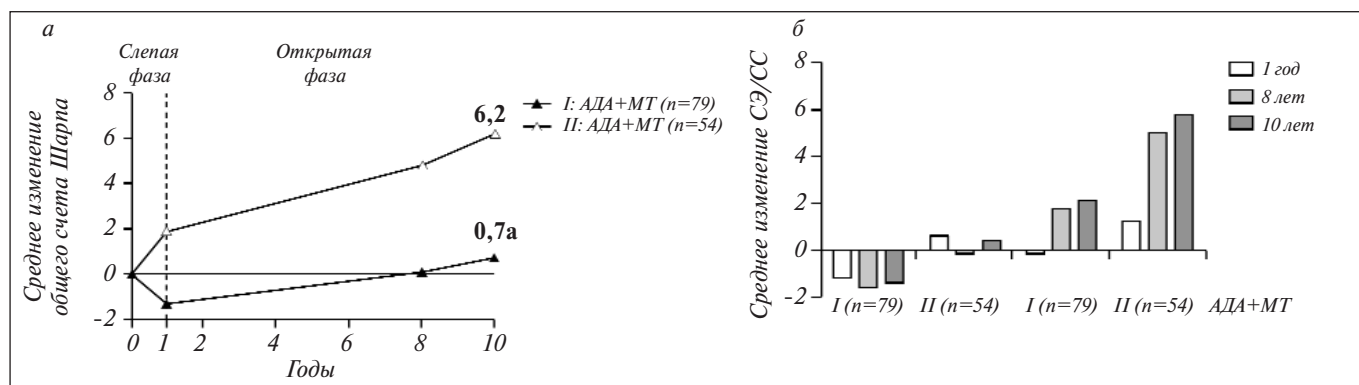


Рис. 8. Исследование DEO19: изменение общего счета Шарпа (а) за 10 лет и изменение счета эрозий и счета сужений через 1, 8 и 10 лет (б).

I – группа больных, получавших комбинацию АДА и МТ с начала исследования;
II – группа больных, получавших в начале исследования плацебо (ПЛ) + МТ. СЭ – счет эрозий, СС – счет сужений

ОБЗОРЫ

трудоспособность ассоциировалась с меньшей длительностью РА к началу исследования, но не в дальнейшие его сроки. Счет эрозий достоверно не был связан с трудоспособностью больных, ни исходно, ни через 52 и 104 нед. Слабая, но достоверная связь была показана между счетом сужений суставной щели и трудоспособностью пациентов исходно ($OR=0,97$; $p=0,02$), через 52 нед ($OR=0,97$; $p=0,07$) и на 104-й неделе ($OR=0,98$; $p=0,04$). Когда была проанализирована связь трудоспособности с величиной счета эрозий и счета сужений только к началу исследования, процент трудоспособных больных в целом уменьшался по мере увеличения и счета эрозий ($p=0,02$), и счета сужений ($<0,001$).

Основные проявления эволюции РА — активность воспаления, деструкция хряща и кости и утрата функции — взаимосвязанные процессы. В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов ФНО в комбинации с МТ в подавлении активности воспаления, подавлении или предупреждении прогрессирования деструкции. Исследование PREMIER показало, что АДА в комбинации с МТ предупреждает деградацию хряща и деструкцию кости или уменьшает темп их прогрессирования. Раздельный анализ изменения счета эрозий и счета сужений позволил установить, что оба эти показателя увеличиваются с нарастанием активности РА у пациентов, получающих монотерапию МТ или монотерапию АДА (хотя эффект АДА был несколько более выражен, чем МТ). Интересно, что комбинация АДА + МТ подавляет прогрессирование деструкции независимо от активности воспаления. Также представляется интересным, что нарастание сужения суставной щели в меньшей степени связано с активностью РА, чем прогрессирование по счету эрозий, и что применение АДА в комбинации с МТ в большей степени влияет на динамику счета сужений, чем счета эрозий, даже в ранних стадиях болезни. Связь между утратой функции и повреждением суставов при развернутой стадии РА описана во многих сообщениях. Меньше данных о связи функциональных нарушений и повреждения суставов в ранней стадии болезни. При развернутой стадии РА повреждение суставов четко ассоциируется с HAQ-DI (после коррекции по возрасту, полу, DAS28, СРБ, длительности РА и виду лечения). В данном анализе [61] к началу исследования не установлено связи между HAQ-DI и счетом сужений, она проявилась через 52 и 104 нед. Возможно, выраженность активности РА в начале исследования маскировала эту связь. Во всяком случае показано, что изменение суставной щели (деградация) хряща играет не меньшую роль в функциональных нарушениях при РА, чем деструкция кости.

Связь маркеров обмена хряща с активностью воспаления при РА оценивалась в ряде исследований. Было показано, что концентрация COMP (олигометрического протеина хряща) в сыворотке при раннем РА ($n=98$, длительность болезни <2 лет) не различалась у пациентов с низкой, умеренной или высокой активностью болезни [63]. Однако отмечалась позитивная корреляция (тест Спирмена) с СРБ ($r=0,21$; $p=0,035$) и концентрацией ММП-1 ($r=0,20$; $p=0,046$). Также корреляция (хотя и недостоверная) выявлена между уровнем COMP

Таблица 7. Квантильный (медиана) регрессионный анализ счета HAQ-DI исходно и через 52 и 104 нед

Показатель	Исходно коэффициент (95% ДИ)	p	52 нед коэффициент (95% ДИ)	p	104 нед коэффициент (95% ДИ)	p
Модель, включающая счет эрозий	n=765		n=581		n=511	
Возраст	0,009 (0,006–0,013)	<0,001	0,004 (0,001–0,007)	0,01	0,005 (0,002–0,008)	0,002
Женский пол	0,272 (0,176–0,368)	<0,001	0,084 (0,003–0,166)	0,04	0,063 (–0,017–0,143)	0,12
DAS28 (СРБ)	0,371 (0,317–0,426)	<0,001	0,296 (0,256–0,336)	<0,001	0,302 (0,263–0,341)	<0,001
Счет эрозий	–0,001 (–0,005–0,004)	0,79	–0,000 (–0,004–0,004)	0,96	–0,001 (–0,003–0,002)	0,63
Давность РА, годы	–0,031 (0,075–0,013)	0,17	0,003 (–0,045–0,050)	0,92	–0,033 (–0,014–0,079)	0,17
Модель, включающая счет сужений	n=765		n=581		n=511	
Возраст	0,009 (0,005–0,012)	<0,001		0,01	0,004 (0,001–0,007)	0,01
Женский пол	0,252 (0,155–0,351)	<0,001	0,004 (0,001–0,007)	0,006	0,051 (–0,026–0,127)	0,19
DAS28 (СРБ)	0,369 (0,312–0,425)	<0,001	0,284 (0,241–0,326)	<0,001	0,281 (0,240–0,322)	<0,001
Счет сужений	0,003 (–0,003–0,008)	0,33	0,006 (0,001–0,011)	0,03	0,005 (0,000–0,011)	0,046
Давность РА, годы	–0,040 (–0,088–0,009)	0,11	–0,006 (–0,053–0,042)	0,81	0,008 (–0,038–0,055)	0,73

О Б З О Р Ы

в сыворотке и наличием эрозий, выявленных при МРТ ($r=0,19$; $p=0,06$). А у больных с наличием эрозий по данным МРТ концентрация сывороточного СОМР была достоверно выше, чем у больных без эрозий в суставах ($p=0,017$; рис. 7), группы были скорректированы по возрасту. В более раннем исследовании установлено, что в ранней стадии РА имеется достоверная корреляция отека костного мозга (по данным МРТ) с индексом DAS [64], однако в исследовании [63] не выявлено связи между концентрацией СОМР в сыворотке крови и отеком костного мозга, выявляемым при МРТ. Таким образом, СОМР отражает иные процессы при РА, чем повреждение субхондральной кости при активном синовите, уточнение его места в эволюции РА требует дальнейших проспективных исследований.

Ранее было показано, что концентрация СОМР в сыворотке крови повышена не только в поздних стадиях РА, но и в его ранней стадии, а высокий уровень СОМР в сыворотке крови указывает на последующее рентгенологическое прогрессирование повреждения сустава [65]. Концентрация СОМР в сыворотке также может отражать терапевтическую возможность подавлять прогрессирование деструкции: низкая концентрация СОМР к началу лечения является предиктором лучшего рентгенологического исхода, что показано в РКПИ АДА у больных РА [66].

Интересны данные, полученные в продленной открытой фазе исследования DEO19 [67] – годовое РКПИ, в котором больные получали АДА по 20 мг/нед, или АДА 40 мг раз в 2 нед, или ПЛ. Всем больным назначали также МТ. После окончания годового исследования больных переводили на лечение АДА 40 мг раз в 2 нед + МТ. Из 619 рандомизированных в исследование больных 220 закончили 10-летний период лечения комбинацией АДА + МТ. Оценивали активность РА по индексу DAS28–CRP; эффект терапии по критериям ACR20, 50, 70; функцию по индексу HAQ-DI и общий счет Шарпа. Через 10 лет различий в активности болезни и функциональном исходе между группами больных, получавших инициально АДА+МТ или ПЛ+МТ, не отмечено. Но у больных, получавших с начала исследования АДА+МТ, общий счет Шарпа был

достоверно меньше, чем у больных, получавших в первый год исследования ПЛ+МТ (соответственно 0,7 против 6,2; $p=0,002$). На рис. 8, а показано, что эти различия максимальны в первый год исследования. Если дальнейший 9-летний период оценивать отдельно, то оказывается, что различия в общем счете Шарпа уже статистически недостоверны, хотя и меньше в группе больных, начавших лечение с комбинации АДА+МТ (средний счет Шарпа 2,0), чем в группе пациентов с отсроченным назначением АДА (средний счет Шарпа 4,3; $p=0,22$). Независимо от начального режима лечения именно изменение счета сужений было ведущим компонентов рентгенологического прогрессирования (см. рис. 8, б).

С учетом данных всех представленных исследований можно сделать следующие выводы:

- замедление деструкции хряща является одной из важных целей терапии РА;
- функциональная активность пациентов с ранней стадией РА в большой степени зависит от выраженности дегенерации хряща, чем от выраженности эрозивного процесса в суставах;
- АДА продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения концентрации биомаркеров деструкции хряща; замедления сужения суставной щели, являющейся рентгенологическим признаком деструкции хряща; поддержания функциональной активности пациентов в течение длительного периода лечения.

Таким образом, хотя появление эрозий считается основным признаком прогрессирования деструкции суставов при РА, показано, что в ранних стадиях болезни функциональная активность в большей степени зависит от счета сужения суставной щели (деградация хряща), чем от счета эрозий при оценке деструкции модифицированным методом Шарпа. Возможность подавления дегенерации хряща, показанная в РКПИ эффективности АДА, коррелирует с лучшим функциональным исходом у больных РА. Сывороточные маркеры обмена хряща могут быть предикторами дальнейшего рентгенологического прогрессирования и использоваться для оценки эффективности терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2009–17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2009::AID-ART349>3.0.CO;2-L).
2. Drossaer-Bakker KW, de Buck M, van Zeven D, et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199909\)42:9<1854::AID-ANR9>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199909)42:9<1854::AID-ANR9>3.0.CO;2-F).
3. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2784–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22052>.
4. Radner H, Smolen J, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:536–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.118430>.
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
6. McGanagle D. The history of erosions in rheumatoid arthritis: are erosions history? *Arthritis Rheum.* 2010;62:312–5.
7. Carson DA, Haneji N. Fitting arthritis with a senescence gene. *Nat Med.* 1999;5:731–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/10447>.
8. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1971;14:706–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780140605>.
9. Van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheum.* 1996;10:435–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579\(96\)80043-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80043-4).
10. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26:743–5.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
12. 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;69:1580–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138461>.
13. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:479–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202779>.
14. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:93–100.
15. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine.* 2007;74:440–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.06.001>.
16. Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, et al. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile arthritis. *Am J Pathol.* 1998;152:943–51.
17. Redlich K, Hayer S, Ricci R, et al. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *J Clin Invest.* 2002;111:1419–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI0215582>.
18. Karsdal M, Woodworth T, Henriksen K, et al. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis – current and future applications, limitations and opportunities. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:215–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3280>.
19. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42 (Suppl 2):ii11–6.
20. Milner JM, Cawston TE. Matrix metalloproteinase knockout studies and the potential use of matrix metalloproteinase inhibitor in the rheumatic diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4:363–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1568010054022141>.
21. Jenkins JK, Hardy KJ, McMurray RW. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: a guide to therapy. *Am J Med Sci.* 2002;323:171–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-200204000-00002>.
22. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344:907–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>.
23. Viette D, Setladi H, Wautier MP, et al. Identification of on endothelial cell growth-inhibitory activity produced by human monocytes. *Exp Cell Res.* 1990;188:219–25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827\(90\)90163-5](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(90)90163-5).
24. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1481–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199808\)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199808)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O).
25. Gamero P, Geusens P, Landewe R. Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S54–8.
26. Stenger AA, van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1157–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.11.1157>.
27. Schaller S, Hervisen K, Hoegh-Andersen P, et al. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? *Assay Drug Dev Technol.* 2005;3:553–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/adt.2005.3.553>.
28. Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Talahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:180–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2001.0505>.
29. Dam EB, Loog M, Christiansen C, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2774>.
30. Billingham RC, Mwale F, Hollander A, et al. Immunoassays for collagens in chondrocyte and cartilage explant cultures. *Methods Mol Med.* 2004;100:251–74.
31. Nemorovskiy OV, Sunyer T, Aggarwal P, et al. Discovery and development of the N-terminal procollagen type II (NPII) biomarker: a tool for measuring collagen II synthesis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:1494–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.021>.
32. Billingham RC, Danberg L, Ionescu M, et al. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritis articular cartilage. *J Clin Invest.* 1997;99:1534–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119316>.
33. Risteli J, Niemi S, Trivedi P, et al. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem.* 1988;34:715–8.
34. Klareskog L, van der Heijde D, de Langer JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patients Outcomes) study investigators: therapeutic effect of the combination etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7).
35. Schurigt U, Stopfel N, Huckel M, et al. Local expression of matrix metalloproteinases, cathepsins, and their inhibitors during the development of murine antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R174–88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1466>.
36. Gineyts E, Garnero P, Delmas PD. Urinary excretion of glucosyl-galactosyl pyridinoline: a specific biochemical marker of synovium degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:315–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.3.315>.
37. Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol.* 1993;32:949–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/32.11.949>.
38. Delaisse JM, Andersen TL, Engsig MT, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Micros Res Tech.* 2003;61:504–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jemt.10374>.
39. Chopin F, Garnero P, le Henaff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:353–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076604>.
40. Munoz-Torres M, Reyes-Garcia R, Mezquita-Raya P, et al. Serum cathepsin K as marker of bone metabolism in postmenopausal women treated with alendronate. *Maturitas.* 2009;64:188–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.09.011>.
41. Janckila AJ, Neustadt DH, Yam LT. Significant of serum TRAPC in rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1287–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.080329>.
42. Syversen SW, Haavardsholm EA, Bayersen P, et al. Biomarkers in early rheumatoid arthritis: longitudinal associations with inflammation and joint destruction measured by magnetic resonance imaging and conventional radiographs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:845–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122325>.
43. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharting M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2822–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21366>.
44. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol.* 2009;36:1126–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080926>.

45. Knudsen LS, Klarlund M, Skjadt H, et al. Biomarkers of inflammation in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity and radiographic outcome. *J Rheumatol*. 2008;35:1277–87.
46. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:733–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.138693>.
47. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis/ Anti-Tumor-Necrosis-Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594–602. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432202>.
48. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
49. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20217>.
50. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
51. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicenter trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353:259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).
52. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulphasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:913–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.10.913>.
53. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.655>.
54. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep072>.
55. Balsa A, de Muguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:683–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep442>.
56. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis. Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2784–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22052>.
57. Kanbe K, Chiba J, Nakamura A. Decrease of CD 68 and MMP-3 expression in synovium by treatment of adalimumab for rheumatoid arthritis. *Intern J Rheum Dis*. 2011;14:262–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01643.x>.
58. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56:98–107.
59. Garner P, Thompson E, Woodworth T, et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62:33–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.25053>.
60. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Treating to target matrix metalloproteinase 3 normalisation together with disease activity score below 2.6 yields better effects than each alone in rheumatoid arthritis patients: T-4 Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:534–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200108>.
61. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
62. Smolen JS, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. Association of joint space narrowing with impairment of physical function and work ability in patients with early rheumatoid arthritis: protection beyond disease control by adalimumab plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1156–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201620>.
63. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol*. 2009;36:1126–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080926>.
64. Tamai M, Kawakami A, Ueani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:2154–7.
65. Lindvist E, Eberhardt K, Bendzen K, et al. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:196–201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.019992>.
66. Den Broeder AA, Joosten LA, Saxne T, et al. Long-term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:311–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.311>.
67. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: Final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1487–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120964>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом

Хлабошина В.Н., Амирджанова В.Н.

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

Эндопротезирование — широко распространенный метод лечения заболеваний суставов во всем мире. За последние несколько десятилетий частота эндопротезирования различных суставов значительно возросла — около 1,5 млн операций в год. В статье рассмотрены проблемы эндопротезирования суставов у больных ревматоидным артритом (РА), получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эти препараты широко используются для лечения не только ранних, но и поздних стадий заболевания, когда уже имеются показания для проведения эндопротезирования суставов, но не удается снизить активность заболевания с помощью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами. Применение генно-инженерной биологической терапии позволяет повысить эффективность контроля над активностью РА в разных стадиях заболевания и улучшить функциональные показатели. Наблюдается увеличение количества пациентов, нуждающихся в эндопротезировании суставов и получающих ГИБП. Приведены данные о безопасности применения ГИБП в периоперационном периоде. Эндопротезирование суставов на фоне такой терапии позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, улучшить функцию оперированного сустава и качество жизни пациентов, а также оказывает влияние на течение РА и дает возможность в большей степени снизить активность заболевания и улучшить контроль над ним.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; эндопротезирование.

Контакты: Виктория Николаевна Хлабошина; mdkhlaboshina@gmail.com

Для ссылки: Хлабошина ВН, Амирджанова ВН. Генно-инженерные биологические препараты при эндопротезировании суставов у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(4):72–75.

Biological agents for endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis

Khlaboshina V.N., Amirdzhanova V.N.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

Endoprosthetic replacement is a widely used treatment for joint disease worldwide. In the past few decades, the rate of endoprosthetic replacement of different joints has substantially increased — about 1.5 million operations yearly. The paper considers the problems of endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving biological agents (BAs). The latter are extensively used to treat not only the early, but also late stages of the disease when there are already indications for endoprosthetic joint replacement, but the activity of the disease cannot be diminished by standard therapy with disease-modifying antirheumatic drugs. BA therapy can enhance the efficiency of monitoring the activity of RA in its different stages and improve functional parameters. There is an increase in the number of patients requiring endoprosthetic joint replacement and receiving BAs. Data on the safety of BAs used in the perioperative period are given. Endoprosthetic joint replacement during this therapy makes it possible to decrease the degree of pain syndrome, to improve the function of an operated joint and the quality of life in patients, to affect the course of RA, to lower disease activity, and to improve their monitoring.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; endoprosthetic replacement.

Contact: Viktoria Nikolaevna Khlaboshina; mdkhlaboshina@gmail.com

For reference: Khlaboshina VN, Amirdzhanova VN. Biological agents for endoprosthetic joint replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):72–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-72-75>

Эндопротезирование — широко распространенный метод лечения заболеваний суставов во всем мире. За последние несколько десятилетий частота эндопротезирования различных суставов значительно возросла — около 1,5 млн операций в год [1]. При этом доля пациентов с ревматическими заболеваниями, по данным разных авторов, составляет от 2 до 7% [2]. Ревматоидный артрит (РА) занимает основное место среди ревматических заболева-

ний. Однако за последние 20–30 лет отмечается тенденция к снижению потребности в эндопротезировании у больных РА. Так, по данным шведского национального регистра [3], с 1987 по 1996 г. частота госпитализаций по поводу эндопротезирования при РА снизилась на 16%, а с 1997 по 2001 г. — еще на 12%. Подобные данные были получены и в других странах [2]. Авторы связывают эту тенденцию с внедрением в терапевтическую практику новых

стратегий лечения РА и улучшением контроля над течением заболевания [4–6].

Одной из групп лекарственных средств, способных улучшить контроль над активностью РА, являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Эти препараты широко используются для лечения не только ранних, но и поздних стадий заболевания, когда уже имеются показания для проведения эндопротезирования суставов, но не удается снизить активность заболевания с помощью стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Применение ГИБП позволяет не только лучше контролировать активность РА, снизить потребность в обезболивающих препаратах, но и подготовить пациентов к операции. Наблюдается тенденция к снижению доли РА в структуре хирургических вмешательств на суставах, однако процент больных, получающих ГИБП во время и после хирургической коррекции, с каждым годом увеличивается. А.А. den Broeder и соавт. [7] сообщили о 3-кратном увеличении с 1997 по 2004 г. числа пациентов, которым назначали ГИБП при подготовке к эндопротезированию суставов, доля таких больных составила 22%. В Японии зарегистрировано увеличение числа пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), которым выполнены ортопедические операции на крупных суставах, с 11,5% в 2005 г. до 52,9% в 2008 г. [8].

Воспаленная синовиальная оболочка при РА продуцирует множество цитокинов и хемокинов, в том числе ФНО α , вызывающих деструкцию суставного хряща. Несмотря на совершенствование методов консервативного лечения, часть больных нуждается в хирургическом лечении пораженных суставов. Поскольку хондроциты также могут продуцировать ФНО, логично предположить, что проведение тотального эндопротезирования крупного сустава может в еще большей степени снизить активность РА и оказать влияние на его течение [9, 10].

В Японии для проверки этой гипотезы М. Hayashi и соавт. [9] провели исследование, в котором оценивали влияние тотального эндопротезирования крупных суставов в комбинации с лечением ингибиторами ФНО α на течение РА. В исследование было включено 45 больных, которые получали ГИБП как до, так и после операции. При оценке средних значений индекса DAS28 оказалось, что в течение года перед операцией они не менялись, хотя пациенты продолжали принимать ГИБП. В то же время через 1 год после операции наблюдалось значимое уменьшение индекса DAS28 у всех пациентов ($3,35 \pm 0,93$) по сравнению с исходным (перед операцией) уровнем ($4,32 \pm 0,99$; $p=0,0007$). В группах с исходно низким индексом DAS28 его значения через 1 год после операции были схожи с таковыми в группе с высоким индексом и составляли в среднем $<3,2$. Средние значения СРБ, СОЭ и матричной металлопротеиназы 3 также улучшились у всех больных по сравнению с уровнем до операции и были наименьшими через 1 год после нее. Снижение уровня СРБ было статистически достоверным ($p=0,016$). У всех больных до операции лечение ГИБП отменяли не менее чем за один период полувыведения препаратов и возобновляли сразу после заживления послеоперационной раны. У 44 из 45 больных послеоперационный период протекал удовлетворительно, не наблюдалось развития инфекции в месте операции или увеличения сроков заживления послеоперационной раны.

Возрастание доли больных, получающих ГИБП, вызывает обеспокоенность врачей, что связано с возможными периоперационными осложнениями. Не секрет, что большинство этих препаратов, воздействуя на различные звенья иммунного ответа, увеличивают риск присоединения инфекции, в том числе реактивации туберкулеза. Поскольку операция сама по себе сопряжена с риском инфицирования, сопутствующая иммуносупрессивная терапия может увеличивать частоту инфекционных осложнений [11–13]. Тем не менее степень влияния этой терапии на возникновение нежелательных явлений (НЯ), в том числе инфекции, в периоперационном периоде неясна [14]. Большинство исследований безопасности биологической терапии в периоперационном периоде посвящено ингибиторам ФНО α и ингибиторам рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6. В.К. Johnson и соавт. [15] не отметили негативного влияния ингибиторов ФНО α на частоту возникновения НЯ у пациентов с РА, которым выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава. В исследование было включено 268 случаев эндопротезирования, в 104 случаях применялись ингибиторы ФНО α . При анализе результатов исследования через 6 мес между группами не обнаружено достоверных различий в частоте возникновения локальных инфекционных осложнений, а также других НЯ (тромбоз глубоких вен, пневмония, легочная эмболия). По данным японских ученых [16], инфликсимаб (ИНФ) также не увеличивал риск развития инфекций или послеоперационных осложнений у пациентов с РА в течение 1 года после ортопедического вмешательства.

А. Kubota и соавт. [14] ретроспективно оценили частоту локальных хирургических инфекций и замедления заживления раны при разных ортопедических вмешательствах у больных РА, получающих ингибиторы ФНО α (ИНФ, этанерцепт – ЭТЦ – и адалимумаб) и ингибиторы рецепторов ИЛ 6 (тоцилизумаб – ТЦЗ). Всего в исследование было включено 554 случая операций на суставах, терапию ГИБП получали 276 больных. Авторы не обнаружили статистически значимых различий в сроках заживления операционной раны и частоте развития локальных инфекций. В небольшом исследовании, в котором изучали влияние ТЦЗ на аналогичные показатели, также не выявлено различий в частоте осложнений между группой больных РА, получавших препарат, и группой контроля. Кроме того, ТЦЗ достоверно подавлял развитие лихорадки и повышение уровня СРБ в послеоперационном периоде по сравнению с группой контроля ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно) [17].

В последнее время появились сообщения о влиянии анти-В-клеточной терапии на риск развития НЯ в послеоперационном периоде. S. Godot и соавт. [18] проанализировали данные 133 пациентов с РА, у которых проведены различные хирургические вмешательства, в том числе 94 ортопедические операции (67% всех операций). Все пациенты до операции получили не менее 2 инфузий ритуксимаба (РТМ) по 1000 мг. Время между операцией и последней инфузией РТМ в среднем составило 6,4 мес. Из 94 больных, подвергшихся ортопедическим операциям, осложнения наблюдались у 7 (7,4%). В основном это были поверхностные и глубокие раневые инфекции, в единичных случаях зарегистрированы глубокий венозный тромбоз, нозокомиальная плевропневмония и замедление заживления раны. По данным однофакторного анализа, с послеоперационными осложнениями ассоциировались только хирургические вме-

ОБЗОРЫ

шательства на позвоночнике ($p=0,048$), однако не выявлено зависимости этих осложнений от времени, прошедшего с момента введения РТМ до операции. Согласно данным отечественных авторов [19], терапия ГИБП, в том числе РТМ (16 из 37 больных), не сопровождалась развитием инфекционных осложнений в области протеза. При этом применение ГИБП у большинства пациентов позволило уменьшить активность заболевания, снизить потребность в приеме глюкокортикоидов и провести эндопротезирование суставов на более благоприятном фоне.

Несмотря на увеличение количества сообщений об отсутствии негативного влияния ГИБП в периоперационном периоде, ряд авторов [11, 12] сообщает об увеличении частоты инфекционных осложнений на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Таким образом, в настоящее время нет единого мнения о том, увеличивают ли ГИБП риск послеоперационных осложнений.

На основании накопленного опыта в разных странах были сформулированы рекомендации в отношении сроков отмены терапии ГИБП перед операцией и ее возобновления после хирургического вмешательства. Хотя до сих пор этот вопрос остается открытым, ученые разных стран пришли к выводу, что при периоперационном планировании необходимо учитывать период полувыведения препарата [20–23]. Данное положение поддерживается и отечественными специалистами [24].

Эндопротезирование суставов у больных, получающих ГИБП, позволяет улучшить качество жизни (восстановление функции сустава и уменьшение боли) и снизить воспалительную активность заболевания в большей степени, чем только назначение ГИБП. Так, K. Naita и соавт. [16], изучая эффективность и частоту осложнений при различных видах артропластики у больных РА, получающих ИНФ, зарегистрировали значительное снижение уровня СРБ в послеоперационном периоде. В исследовании участвовали 52 пациента с РА. Средняя длительность лечения ИНФ составила 14 (6–31) мес. Через 3 мес после ортопедической операции уровень СРБ значительно снизился (в среднем с 2,9 до 1,25 мг/дл; $p<0,05$) и сохранялся таковым в течение 12 мес. Средний показатель

DAS28, который изначально достигал 5,3, также уменьшился: до $3,1\pm 0,5$ через 3 мес ($p<0,05$), $3,3\pm 0,6$ через 6 мес ($p<0,05$) и $3,5\pm 0,5$ через 12 мес ($p<0,05$). Частота инфекционных осложнений составила 3,8%, что соответствовало общепопуляционному уровню. К ограничениям этого исследования можно отнести небольшое число пациентов, отсутствие контрольной группы и использование только ретроспективных описательных данных для обоснования выводов.

Предшествующая терапия ингибиторами ФНО улучшает общие показатели восстановления у больных РА в послеоперационном периоде. Y. Hirano и соавт. [8] изучали влияние ингибиторов ФНО α на послеоперационное восстановление и заживление ран у пациентов с РА. В исследование было включено 130 больных РА. Пациентов разделили на группы: терапия ингибиторами ФНО ($n=39$; ИНФ либо ЭТЦ) и только БПВП ($n=74$). Всем больным эндопротезирование выполняли впервые. Согласно результатам исследования, частота НЯ при заживлении послеоперационной раны достоверно не различалась между группами. Также не отмечено достоверных различий в уровне общего белка и альбумина крови. В то же время процентное восстановление уровня гемоглобина было значительно выше в группе терапии ингибиторами ФНО, чем в группе терапии только БПВП (96,3 и 90,1% соответственно; $p<0,05$). По мнению авторов, эти результаты подтверждают, что ингибиторы ФНО α не вызывают специфических НЯ при заживлении послеоперационных ран после ортопедических операций у пациентов с РА и могут улучшать процентное восстановление уровня гемоглобина из-за быстрого развития эффекта терапии ингибиторами ФНО.

Таким образом, терапия ГИБП способствует лучшему контролю активности заболевания, а эндопротезирование улучшает функциональное состояние оперированного сустава, приводит к уменьшению боли и улучшению качества жизни пациентов. Вероятность возникновения осложнений, по данным значительной части исследований, можно свести к минимуму при соблюдении рекомендаций по предоперационному ведению больных, получающих ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teeny SM, York SC, Mesko JW, Rea RE. Long-term follow-up care recommendations after total hip and knee arthroplasty: results of the American Association of Hip and Knee Surgeons' member survey. *J Arthroplasty*. 2003;18:954–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2003.09.001>.
2. JKmsen E, Virta LJ, Hakala M, et al. The decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: a nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthop*. 2013 Aug;84(4):331–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/17453674.2013.810519>.
3. Weiss RJ, Stark A, Wick MC, et al. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49,802 rheumatoid arthritis patients: results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):335–41. Epub 2005 Aug 3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.039420>.
4. Khan NA, Sokka T. Declining needs for total joint replacements for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):130. DOI: 10.1186/ar3478. Epub 2011 Oct 19.
5. Louie GH1, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983–2007. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):868–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112474>. Epub 2009 Jul 5.
6. Courtney A, Shourt MD, Cynthia S, et al. Utilization of orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population based study focused on rates of surgery, patient gender and mortality. *J Rheumatol*. 2012 March;39(3):481–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111056>.
7. Den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):689–95.
8. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):495–500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1346-1>.
9. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, et al. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):363–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-011-0527-3>.
10. Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to

- treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Feb;18(1):31–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.009>.
11. Suzuki M, Nishida K, Soen S, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci*. 2011 Nov;16(6):778–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00776-011-0142-3>.
12. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 May–Jun;25(3):430–6.
13. Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rüther W. Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1138–42.
14. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, et al. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol*. 2012 Nov;22(6):844–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-012-0612-2>.
15. Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, et al. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):617–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121171>.
16. Hayata K, Kanbe K, Chiba J, et al. Clinical factors related to the efficacy and complications of orthopedic surgery for rheumatoid arthritis with infliximab. *Int J Rheum Dis*. 2011 Feb;14(1):31–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01579.x>.
17. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):654–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.090068>.
18. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1874–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22056>.
19. Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Макаров СА, Насонов ЕЛ. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):43–8. [Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Nasonov EL. Complications after endoprosthetic joint replacement in patients receiving genetically engineered biological agents. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;52(3):43–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-708>.
20. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):5–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2040-6>.
21. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17:451–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-007-0626-3>.
22. Bissar L, Almoallim H, Albazli K, et al. Perioperative management of patients with rheumatic diseases. *Open Rheumatol J*. 2013 Aug 19;7:42–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901307010042>.
23. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1197–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a>.
24. Амирджанова ВН, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Периоперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):366–75. [Amirdzhanova VN, Makarov MA, Byalik EI, et al. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):366–75. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-366-375>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ингибитор фактора некроза опухоли α голиумаб в лечении ревматоидного артрита

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

Для лечения ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, псориатического артрита — в 2012 г. в России зарегистрирован ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) α голиумаб (ГЛМ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело. Его отличительными чертами являются высокая аффинность к ФНО α , а также удобство применения: препарат вводится 1 раз в месяц подкожно в виде раствора, объемом 0,5 мл. Регистрации препарата предшествовало проведение массивной программы клинических исследований. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER показали, что ГЛМ эффективен у пациентов с РА из различных подгрупп и обладает благоприятным профилем безопасности, соответствующим таковому всего класса генно-инженерных биологических препаратов. По данным этих исследований, ГЛМ оказывал позитивное влияние на функцию и качество жизни больных РА: отмечено достоверно большее снижение индекса HAQ как в ранние сроки лечения, так и на протяжении длительной открытой фазы (до 5 лет), достоверно большее уменьшение утомляемости, достоверно большее, чем в контрольной группе ($p=0,032$), улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36, достоверное уменьшение времени нетрудоспособности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; голиумаб.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли α голиумаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(4):76–85.

The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043

The tumor necrosis factor- α (TNF- α) golimumab (GLM), that is a fully human monoclonal anti-body, was registered in Russia in 2012 to treat rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Its distinguishing characteristics are a high affinity for TNF- α and easiness-to-use: the drug as a 0.5-ml solution is injected subcutaneously once monthly. The registration of the medication was followed by the implementation of a massive program of clinical trials. The randomized placebo-controlled GO-FORWARD, GO-BEFORE, and GO-AFTER studies have indicated that GLM is effective in patients with RA from different subgroups and has a favorable safety profile as compared to that of the entire class of biological agents. According to the data of these studies, GLM had a positive effect on the functional status and quality of life in patients with RA: there was a significantly greater decrease in HAQ scores in both the early and long open treatment phases (to 5 years) and in fatigability than in the control group ($p=0.032$), physical and mental health improvements, as shown by the SF-36 questionnaire, and a significant reduction in disability.

Key words: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents; golimumab.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):76–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-85>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся персистированием синовиального воспаления с последующим разрушением хряща и кости, приводящим к снижению функциональной способности больных [1, 2]. В патогенезе РА участвуют иммунные эффекторные клетки и цитокины, регулирующие воспалительные процессы [3, 4]. В настоящее время в лечении РА центральное место занимают традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат (МТ), но гетерогенность популяции больных РА влияет на их эффективность и переносимость,

что определяет необходимость использования различных стратегий лечения. Классическая парадигма лечения РА включает два направления: последовательная терапия БПВП или «step-up» комбинированная терапия БПВП [5]. В соответствии с данной парадигмой БПВП можно менять или добавлять при отсутствии ответа на терапию в течение 3–6 мес. Среди недостатков этих стратегий — относительно медленное развитие эффекта БПВП (3–6 мес), наличие нежелательных явлений (НЯ), которые, хотя и не облигатно, приводят к отмене препарата, перерывам в лечении, что нередко сопровождается нарастанием активности РА и разви-

ОБЗОРЫ

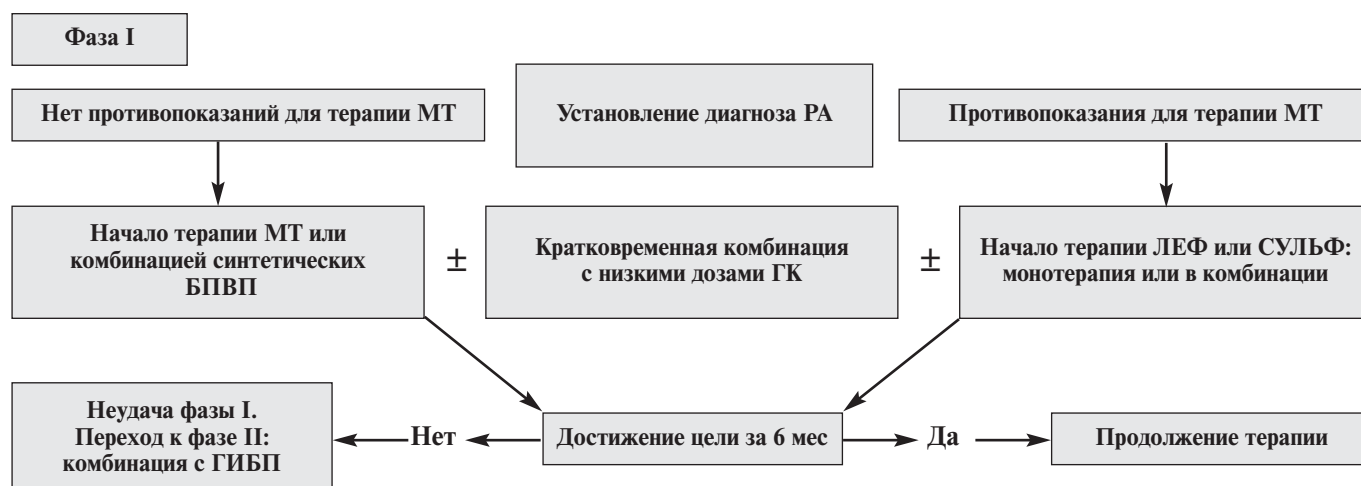


Рис. 1. Тактика лечения больного с ранней стадией РА. ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфалазин, ГК – глюкокортикоиды

тием структурных повреждений. В реальной практике частота посещений больным ревматолога определяется вариантом течения РА: устойчивостью активности болезни и скоростью прогрессирования деструкции. Общеввропейский опрос ревматологов (n=457) показал, как врачи подходят к лечению конкретного больного в повседневной практике [6]: 40% респондентов сообщили, что при ежемесячном осмотре видят пациентов преимущественно с быстрым прогрессированием болезни, только 3% респондентов наблюдают пациентов преимущественно со стабильной болезнью. Очевидно, что для больных с быстрым прогрессированием РА нужна интенсификация стратегии лечения, в том числе раннее использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Это нашло отражение в рекомендациях EULAR 2010 и 2013 г.: при наличии прогностически неблагоприятных факторов, таких как высокая активность болезни, позитивность по ревматическому фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прогрессирование структурных повреждений, ГИБП могут быть назначены, если не достигнута низкая ак-

тивность или ремиссия РА после применения первого БПВП (рис. 1) [7, 8].

Успехи в изучении патогенеза РА в последние десятилетия определили использование у таких больных ГИБП, влияющих на сигнал-преобразующие молекулы и провоспалительные цитокины, отвечающие за воспаление и структурное повреждение [9, 10].

Голимуаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Аффинность ГЛМ к растворимому ФНО, определенная *in vitro*, превышает таковую инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) в 2,4 и 7,1 раза соответственно [11]. ГЛМ связывает и нейтрализует и растворимые, и мембранно-связанные формы ФНО [12]. Известно, что ФНО является провоспалительным цитокином, определяющим в высокой концентрации у больных РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА). Он играет доминирующую роль в развитии различных воспалительных нарушений [13–16]. ФНО является и аутокринным стимулятором и потенциальным паракринным индуктором других провоспалительных

Таблица 1. Основные критерии включения и исключения больных в РКПИ

Критерии включения	Критерии исключения
РА по критериям ACR на протяжении ≥ 3 мес	Гиперчувствительность к белкам человеческих IgG или другим компонентам ГЛМ
Лечение ингибиторами ФНО α ранее не проводилось	Ранее проводилось лечение ингибиторами ФНО α , РТМ, натализумабом, цитотоксическими препаратами, анакинрой или иными БПВП (кроме МТ)
МТ ≥ 15 мг/нед в течение ≥ 3 мес; ≤ 25 мг/нед в течение 4 нед непосредственно перед скринингом	ГК в/в, в/м или в/с в течение 4 нед до первого введения исследуемого препарата
Активный РА (4 ЧБС и 4 ЧПС; индекс 68/66 суставов) и ≥ 2 из следующих критериев: СРБ $\geq 1,5$ мг/дл или СОЭ 28 мм при скрининге утренняя скованность ≥ 30 мин эрозии костной ткани, выявляемые рентгенологически и/или при МРТ РФ+ или АЦЦП+	Алефасепт или эфализумаб в течение 3 мес до первого введения исследуемого препарата
Удовлетворяют критериям скрининга на туберкулез	Отсутствие тяжелых соматических заболеваний и активных инфекций

Примечание. В/в – внутривенное, в/м – внутримышечное, в/с – внутрисуставное введение; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов.

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование GO-FORWARD

Характеристика больных	ПЛ + МТ (n=133)	ГЛМ 100 мг + ПЛ (n=133)	50 мг (n=89)	ГЛМ + МТ 100 мг (n=89)	всего (n=178)
Средний возраст, годы	52	52	52	50	51
Ж. %	82,0	78,9	80,9	80,9	80,9
Средняя продолжительность РА, годы	6,5	5,9	4,5	6,7	5,3
РФ+, %	81,2	83,5	86,5	84,3	85,4
АЦЦП+, %	80,5	79,7	80,9	76,4	78,7
Среднее ЧБС	21	22	26	23	24,5
Среднее ЧПС	12	11	13	12	12,5
Активность РА (DAS28), средний балл	6,11	6,01	6,11	5,91	6,01
СРБ, мг/дл	0,8	0,9	1,0	0,9	0,95

цитокинов, включая семейство интерлейкинов [16]. ГЛМ относительно недавно, в 2012 г., был зарегистрирован в РФ для лечения взрослых больных РА, АС и ПсА, а в 2013 г. — для лечения язвенного колита. Препарат назначают подкожно по 50 мг 1 раз в месяц. В рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РКПИ) оценивалась эффективность ГЛМ в дозе 50 и 100 мг подкожно ежемесячно в комбинации с МТ или в виде монотерапии.

Настоящее сообщение посвящено возможностям ГЛМ в лечении больных РА. Эффективность и безопасность ГЛМ в лечении РА доказана в различных когортах больных.

Эффективность ГЛМ у больных, не ответивших на терапию МТ

В исследовании II фазы у 172 больных РА с сохранением активности на фоне лечения МТ в дозе 10 мг/нед в течение 3 мес сравнивали эффективность ГЛМ в комбинации с МТ в двух дозах (50 и 100 мг) и в двух режимах введения (1 раз в 2 и 4 нед) с таковой в контрольной группе, получавшей МТ + плацебо (ПЛ) [17]. Через 16 нед оценивали первичную конечную точку — частоту достижения эффекта по критериям ACR20 [18]. Суммарно в группах получавших ГЛМ+МТ, эффект был достигнут у 61,3% больных, а в группе, получав-

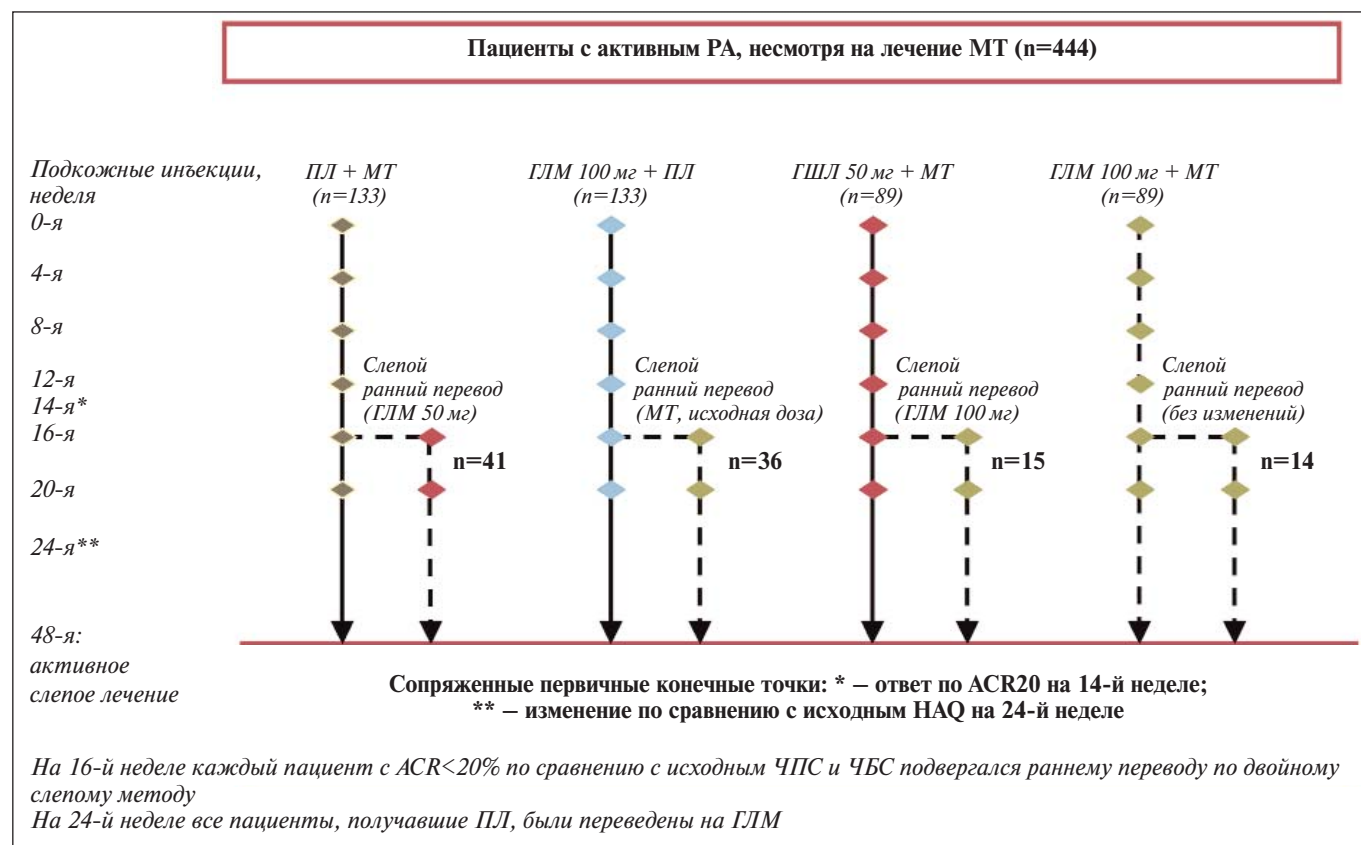


Рис. 2. Дизайн исследования GO-FORWARD [20]

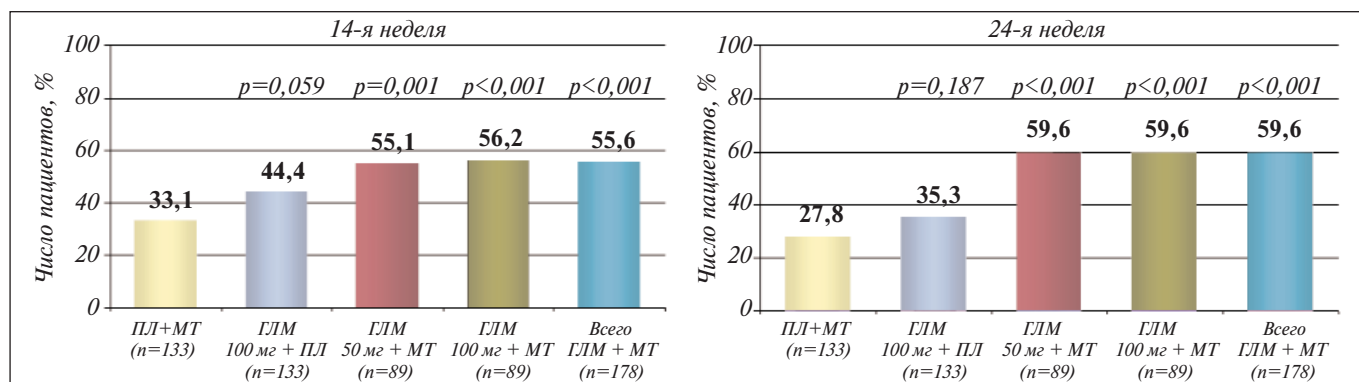


Рис. 3. Эффективность по критериям ACR20 через 14 и 24 нед в исследовании GO-FORWARD [20]

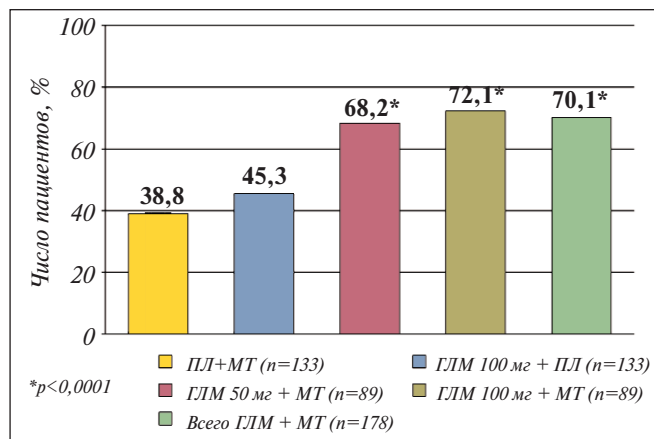
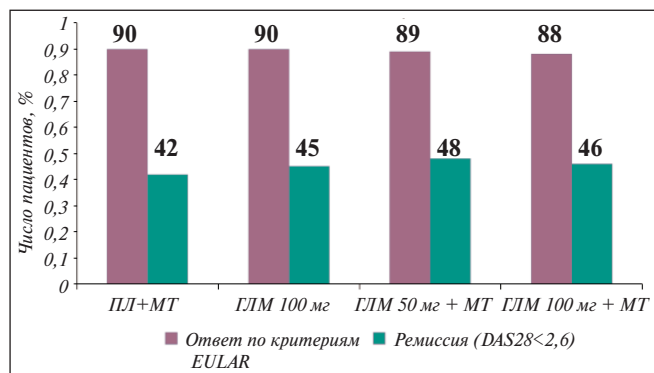
Рис. 4. Улучшение функционального состояния по HAQ $\geq 0,25$ на 24-й неделе в исследовании GO-FORWARD [45]

Рис. 5. Ответ по критериям EULAR и ремиссия по DAS28-СРБ через 5 лет терапии в исследовании GO-FORWARD [21]

шей монотерапию МТ, — у 37,1% ($p=0,01$). Также и частота развития ремиссии по критериям DAS28 [19] была достоверно выше у больных, получавших ГЛМ + МТ, по сравнению с лечеными только МТ — 26,3 и 5,7% соответственно ($p=0,009$). Эти данные позволили сделать заключение о более высокой эффективности ГЛМ по сравнению с контролем и об отсутствии преимуществ более частого применения ГЛМ (1 раз в 2 нед). Далее препарат оценивали при ежемесячном подкожном введении.

У 444 больных с недостаточной эффективностью 15–25 мг/нед МТ в течение 3 мес проведено исследование GO-FORWARD [20]. Дизайн исследования представлен на

рис. 2, основные критерии включения и исключения — в табл. 1, а характеристика групп больных — в табл. 2. В других РКПИ, описанных ниже, использовались схожий дизайн исследования, критерии включения и исключения, при этом характеристика групп больных принципиально не отличалась от представленной в табл. 2, поэтому далее эти данные описываться не будут. Двойная слепая плацебоконтролируемая фаза исследования GO-FORWARD составила 52 нед, а открытая фаза продолжалась до 5 лет. Пациенты были рандомизированы в 4 группы в соотношении 3:3:2:2. Больные 1-й группы ($n=133$) получали МТ, 2-й группы — ГЛМ 100 мг + ПЛ ($n=133$), 3-й группы — ГЛМ 50 мг + МТ ($n=89$) и 4-й группы — ГЛМ 100 мг + МТ ($n=89$). Первичными конечными точками были достижение эффекта ACR20 через 14 нед и уменьшение индекса HAQ-DI через 24 нед (рис. 3, 4). По этическим соображениям при отсутствии 20% уменьшения ЧБС и ЧПС через 14 нед лечение интенсифицировали: к МТ добавляли ГЛМ 50 мг/мес (41,5% больных 1-й группы), к монотерапии ГЛМ присоединяли МТ (19,4% больных 2-й группы), в 3-й группе дозу ГЛМ увеличивали до 100 мг/мес (20%). Как показано на рис. 3, 4, по обоим первичным конечным точкам ГЛМ в комбинации с МТ был достоверно более эффективен, чем МТ. Монотерапия ГЛМ была достоверно более эффективна, чем терапия МТ, по достижению улучшения по ACR20. Наибольшая частота ответа по критериям EULAR и частота ремиссии к 24-й неделе (табл. 3) отмечены при использовании комбинации ГЛМ + МТ независимо от дозы ГЛМ. Отмечена стабильность эффекта ГЛМ при продолжении лечения в открытой фазе исследования в сроки до 5 лет (рис. 5) [21]. В открытой фазе было оценено и влияние ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование по модифицированному методу Шарпа [22]: при использовании ГЛМ в комбинации с МТ в течение 5 лет рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 59,5% (ГЛМ 50 мг/мес + МТ) и 46,2% (ГЛМ 100 мг/мес + МТ) больных.

Переносимость ГЛМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ была сопоставима с таковой МТ. За первые 16 нед исследования (до интенсификации терапии) НЯ в 1–4-й группах зарегистрированы соответственно у 60,9; 63,2; 68,5 и 69,7% больных, серьезные НЯ — у 2,3; 3,8; 5,6 и 9,0%.

Эффективность ГЛМ у больных ранним РА, не получавших терапию МТ

Исследование GO-BEFORE [23] включало 637 больных ранним РА, длительность заболевания составляла 1–1,8 го

ОБЗОРЫ

да. Как и в исследовании GO-FORWARD, больные были разделены на 4 группы, при отсутствии 20% улучшения предусматривался ранний переход (на 24-й неделе) на более интенсивную терапию. При оценке достижения эффекта по критериям ACR50 (первичная конечная точка) через 24 нед оказалось, что монотерапия МТ и ГЛМ при раннем артрите сопоставима, комбинация ГЛМ + МТ была несколько эффективнее, но без достижения достоверных различий. В эти сроки достоверно различалась частота регистрации ответа и ремиссии по критериям EULAR между комбинацией 100 мг ГЛМ + МТ и монотерапией МТ. При оценке прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп (модифицированный метод Шарпа) за 1 год лечения было показано достоверно меньшее увеличение общего счета Шарпа при использовании комбинации ГЛМ + МТ по сравнению с монотерапией МТ ($p=0,025$) [24]. Отмечено также и достоверное преимущество комбинации обеих доз ГЛМ + МТ в отношении функционального состояния больных (по индексу HAQ). Наблюдение за этой когортой больных в течение 2 лет также показало устойчивость эффекта ГЛМ. Достижение хорошего/умеренного ответа по критериям EULAR через 1 год отмечено у 72,3–76,7%, через 2 года – у 93,0–92,5% больных, получавших ГЛМ в дозе 50 или 100 мг/мес + МТ соответственно. Примерно у 40% больных в этих группах через 1 и 2 года наблюдалась ремиссия. Принципиальных различий в эффективности ГЛМ в дозе 50 или 100 мг в месяц и в этом исследовании не зарегистрировано.

Эффективность ГЛМ у больных РА, получавших терапию ингибитором ФНО

В исследовании GO-AFTER [25] участвовали больные ($n=461$), получавшие ранее хотя бы один ингибитор ФНО независимо от причин его отмены (неэффективность, непереносимость, организационные моменты). Все больные разделены на 3 равные группы: 1-я группа получала ПЛ, 2-я – ГЛМ в дозе 50 мг/мес и 3-я – ГЛМ в дозе 100 мг/мес. Ранний переход на более интенсивную терапию был предусмотрен, как и в описанных выше исследованиях, через 14 нед. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО и причины их отмены представлены в табл. 4. Наиболее частой причиной отмены предшествующего ингибитора ФНО был недостаточный эффект терапии. Хотя в клинической практике перевод с одного ингибитора ФНО на другой при недостаточном эффекте является обычной ситуацией (с учетом того, что ингибиторы ФНО были первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику), клинических исследований, подтверждающих эту стратегию, немного. Сформировалось мнение, что переход с недостаточно эффективного ингибитора ФНО на ГИБП с другим механизмом действия имеет большую клиническую эффективность. Использование ГЛМ в данной ситуации позволило за 24 нед добиться эффекта (рис. 6) у 34–44% больных, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ) по сравнению с 18% больных в группе ПЛ ($p<0,0001$) и выраженного эффекта (критерий ACR50) у каждого 5-го больного по сравнению с 6% больных в группе ПЛ ($p=0,0005$). Наибольший эффект отмечен в подгруппе, получавшей ГЛМ + МТ: 47 и 26% больных достигли улучшения по критериям ACR20 и ACR50 соответственно [26]. ГЛМ был достоверно эффективнее ПЛ независимо от причины отмены предшествующего ингибитора ФНО. Резуль-

Таблица 3. Частота развития ответа по критериям EULAR и ремиссии к 24-й неделе в группах больных (исследование GO-FORWARD)

Группа больных	Частота ответа по критериям EULAR, %	Частота ремиссии, %
1-я	42,1	6,0
2-я	51,9	12,0
3-я	71,9	20,2
4-я	76,4	22,5

таты открытой фазы этого исследования (160 нед) подтвердили стабильность эффекта ГЛМ. И в этом исследовании была продемонстрирована удовлетворительная переносимость ГЛМ: частота НЯ, серьезных инфекций, локальных реакций в месте инъекции не отличалась от таковой в группе ПЛ и была низкой.

В немногочисленных РКПИ оценивали эффективность замены одного ингибитора ФНО на другой, многие данные базируются на неконтролируемых [27] или ретроспективных/проспективных исследованиях [28–31]. Исследование ReACT (открытое исследование), включившее 899 больных РА, показало эффективность АДА после неудачного лечения этанерцептом (ЭТЦ) или ИНФ: 6% больных достигли улучшения по ACR20 и 33% – по ACR50 к 12-й неделе [27]. Но в других исследованиях [29–31] показано, что эффективность АДА уменьшается, если препарат назначают после неудачного применения второго-третьего ингибитора ФНО. Кроме того, данные Британского регистра [28] свидетельствуют о том, что второй ингибитор ФНО, как правило, отменяют по той же причине, что и первый. Создалось мне-

Таблица 4. Предшествующая терапия ингибиторами ФНОα в исследовании GO-AFTER

Терапия	Количество больных, %
Ингибитор ФНОα	
АДА	48
ЭТЦ	48
ИНФ	47
Число предшествующих ингибиторов ФНОα	
1	100
2	25
3	9
Причина отмены	
Недостаточный эффект	58
Непереносимость	17
Другие причины	40

Примечание. Больной мог получать разные ингибиторы ФНО и иметь одновременно несколько причин отмены.

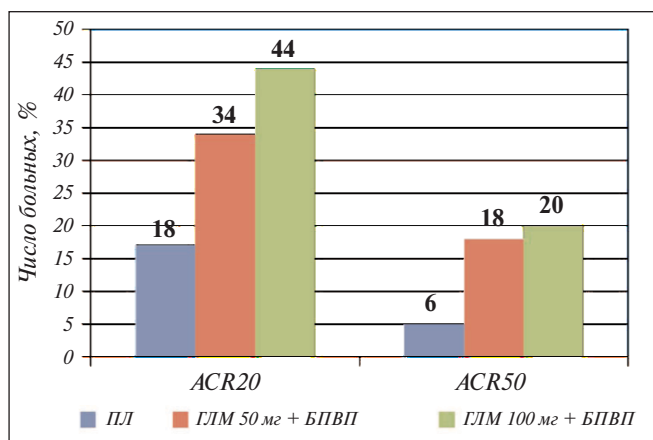


Рис. 6. Достижение эффекта по критериям ACR20 и ACR50 через 24 нед в исследовании GO-AFTER

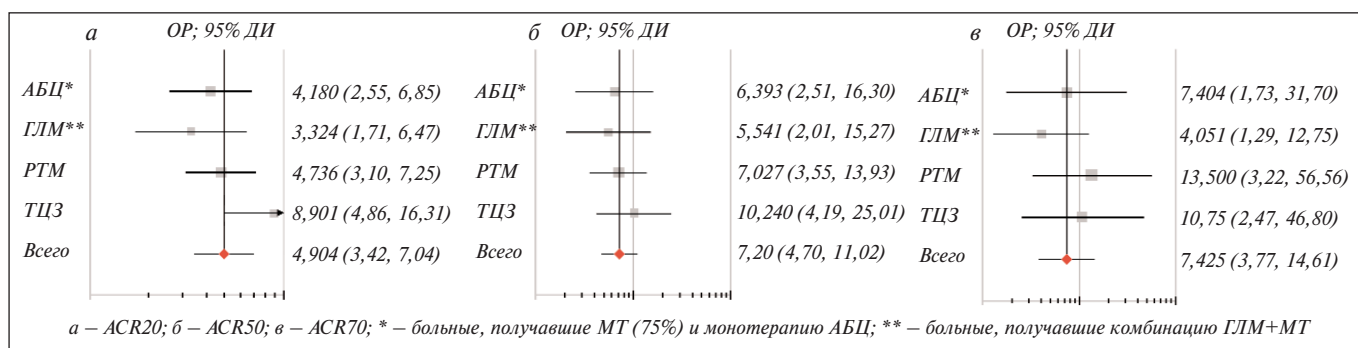


Рис. 7. Эффективность ГИБП по сравнению с контролем (БПВП или ПЛ) у больных с предшествующим неудачным лечением ингибиторами ФНОα

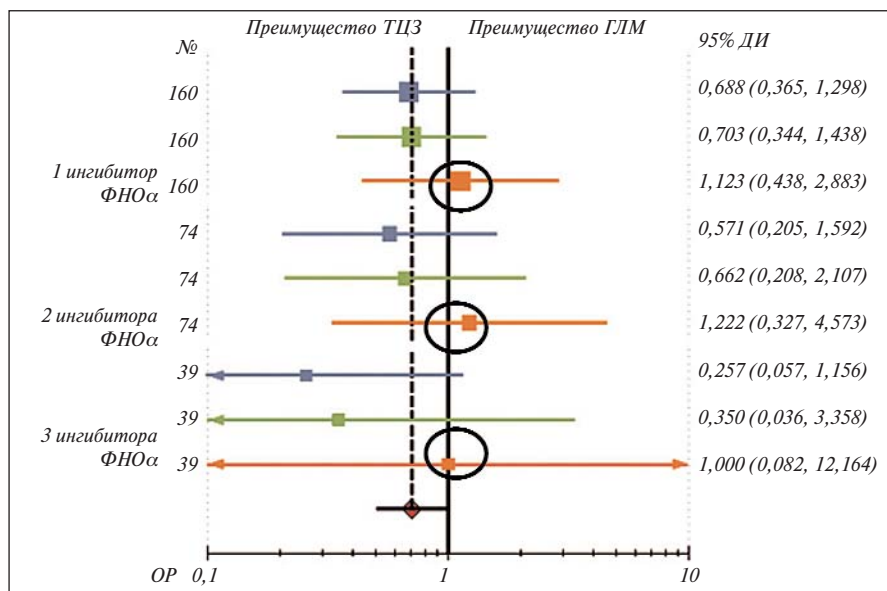


Рис. 8. Сравнение эффективности ТЦЗ и ГЛМ в зависимости от числа ранее использованных ингибиторов ФНОα

ние (хотя достоверные данные не получены), что второй ингибитор ФНО более эффективен, если первый препарат был отменен из-за непереносимости, а не из-за недостаточного эффекта [27, 29–31]. В систематическом обзоре 2010 г. [32] вероятность эффективности ГИБП после отмены ингиби-

тора ФНО была показана для препаратов с другим механизмом действия: так, для абатацепта (АБЦ) вероятность эффективности (95% ДИ) составила 2,56 (1,77–3,69), для тоцилизумаба (ТЦЗ) – 4,0 (2,47–6,48), для ритуксимаба (РТМ) – 2,85 (2,08–3,91), единственный ингибитор ФНО, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта, – 2,32 (1,59–3,38) – это ГЛМ.

Сравнительных «head-to-head» исследований эффективности ГЛМ с другими ГИБП не проводилось. В метаанализе [33], включавшем 4 РКПИ [26, 34–36], проведено не прямое сравнение эффективности и переносимости ГЛМ и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ) при назначении их после неудачи лечения ингибиторами ФНО. Учитывался эффект ГЛМ в дозе 50 мг/мес, а ТЦЗ в дозе 8 мг/кг. Средний относительный риск (ОР) достижения ответа по критериям ACR в сравнении с ПЛ составил 4,90 (ACR20), 7,20 (ACR50) и 7,43 (ACR70; рис. 7). Парное не прямое сравнение ГИБП не

выявило различий в достижении эффекта по критериям ACR50 и ACR70. Ответ по ACR20 при назначении ГЛМ был ниже, чем при использовании АБЦ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,92), РТМ (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,89) и ТЦЗ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,36–0,96). Однако следует учитывать, что в исследовании GO-AFTER переключение больных на более интенсивную терапию происходило на 14-й неделе, а не через 6 мес и 30% больных получали ГЛМ в виде монотерапии.

Поэтому был проведен дополнительный анализ сравнения эффективности препаратов в ранние сроки лечения. В исследовании ATTAIN результаты терапии АБЦ через 85 дней достоверно не отличались от таковых ГЛМ (больные, получавшие комбинацию ГЛМ + МТ) по возможности достижения эффекта ACR20 через 14 нед (ОР 0,78; 95% ДИ 0,54–1,13; $p=0,19$).

Дополнительный анализ эффективности ГИБП в зависимости от числа использованных ранее ингибиторов ФНО оказался возможным для ТЦЗ и ГЛМ (рис. 8). Сравнение позволило установить, что по ответу по ACR20, ACR50, ACR70 препараты достоверно не различаются. Метаанализ показал

отсутствие достоверного увеличения риска любых НЯ при использовании данных ГИБП при прямом сравнении с ПЛ (ОР 1,0; 95% ДИ 0,9–1,1), а также серьезных НЯ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,6–1,2) и серьезных инфекций (ОР 1,3; 95% ДИ 0,7–2,5). При непрямом парном сравнении ГЛМ имел достоверно меньший риск развития любых НЯ, чем другие ГИБП (рис. 9).

Таким образом, РКПИ показали достоверно большую эффективность комбинации ГЛМ + БПВП по сравнению с МТ или ПЛ у больных, не ответивших на терапию МТ, не получавших МТ, и у больных, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО. А данные метаанализа свидетельствуют о сопоставимой эффективности и лучшей переносимости ГЛМ по сравнению с АБЦ, ЦЗЗ, РТМ.

Эффект ГЛМ у больных РА оценен в систематическом обзоре [37], включившем 4 основных исследования препарата [17, 20, 23, 25]. В данном обзоре оценивали эффективность дозы ГЛМ 50 мг 1 раз в 4 нед. По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ (табл. 5) в 2,67 раза увеличивала шанс достижения 50% улучшения по АСР и в 5,12 раза — достижения ремиссии по DAS. У пациентов, получавших ГЛМ, отмечалось достоверно большее снижение балла HAQ ($p < 0,00001$) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, — минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22). Присоединение ГЛМ к МТ не увеличивало риск развития НЯ или серьезных НЯ. А риск отмены терапии, в том числе и из-за НЯ, был примерно в 2 раза меньше, чем при монотерапии МТ. Так, не было различий в частоте НЯ между группами больных, получавших ГЛМ или ПЛ, — соответственно 73 и 69% ($p = 0,44$), частоте серьезных НЯ — 5,9 и 5,6% ($p = 0,85$), инфекций — 30 и 29,5% ($p = 0,8$), реактивации туберкулеза — 0,2 и 0% ($p = 0,5$), легочных инфекций — 7,1 и 7,3% ($p = 0,9$) и рака — 0,5 и 0,6% ($p = 0,8$).

Риск развития злокачественных опухолей и немеланомного рака кожи (НМРК) у больных РА, получавших ГЛМ или цертолизумаба пэгол (ЦЗП), по данным РКПИ, оценен в метаанализе [38]. Были отобраны 6 сообщений: 2 из них касались ЦЗП и 4 — ГЛМ. В анализ было включено 2710 больных РА, получивших хотя бы 1 дозу ЦЗП или ГЛМ. У больных, леченных ингибиторами ФНО, выявлено 18 случаев рака (без НМРК) и 9 случаев НМРК, в группе сравнения — 4 случая рака и 3 случая НМРК. По данным метаанализа, объединенный ОР развития малигнизаций составил 1,06 (95% ДИ 0,39–2,85), развития НМРК — 0,69 (95% ДИ 0,23–2,11) у леченных ЦЗП и ГЛМ по сравнению с БПВП. Гетерогенность популяций была недостоверной. Таким образом, использование данных ингибиторов ФНО по сравнению с БПВП не увеличивает риск развития злокачественных опухолей, включая НМРК.

Напомним, что в более раннем метаанализе 9 клинических исследований применения ИНФ или АДА [39] показано увеличение риска малигнизации при лечении этими ингибиторами ФНО по сравнению с ПЛ. Развитие злокачественных опухолей отмечено у 29/3192 (0,9%) больных, получивших по крайней мере 1 дозу ингибитора ФНО, и у 3/1428 (0,2%) больных группы ПЛ. Таким образом, при лечении ингибиторами ФНО риск увеличился в 3 раза (ОР 3,3; 95% ДИ 1,2–9,1) [36]. Риск в основном повышался у больных, получавших препараты в более высоких дозах, чем предусмотрено инструкцией; при применении их в более низких

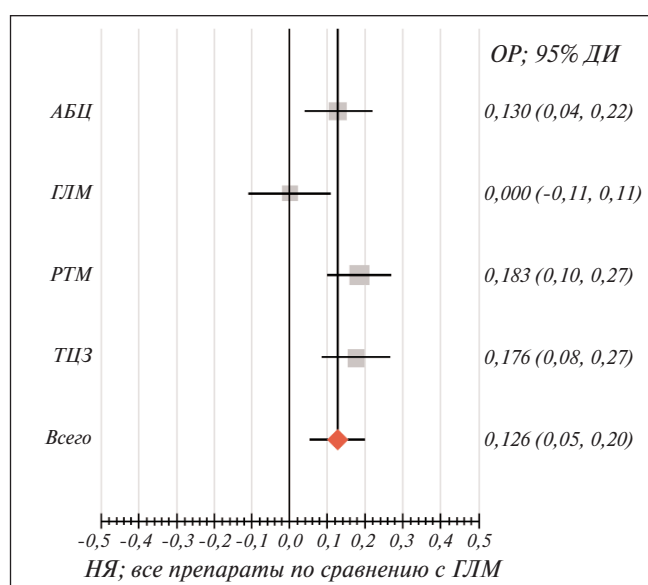


Рис. 9. Непрямое парное сравнение риска развития любых НЯ при использовании АБЦ, РТМ и ТЦЗ при сопоставлении с ГЛМ

дозах увеличения риска развития злокачественных опухолей не выявлено [40]. При этом в ряде эпидемиологических исследований зарегистрировано отсутствие риска увеличения малигнизации в целом или частоты развития солидных раков при лечении ингибиторами ФНО по сравнению с большими, не получающими эти препараты или получающими МТ [41–43].

Безусловно, оценка риска развития злокачественных опухолей должна быть дополнена длительными проспективными исследованиями и данными национальных регистров. По данным РКПИ, у пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, получавших ГЛМ, зарегистрировано больше злокачественных опухолей по сравнению с пациентами контрольной группы. Значимость этих результатов неизвестна, но при использовании любого ингибитора ФНО у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких следует соблюдать осторожность, как и у пациентов с повышенным риском злокачественных опухолей вследствие большого стажа курения.

Хотелось бы подчеркнуть позитивное влияние ГЛМ на функцию и качество жизни больных РА. В РКПИ GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER [20, 23, 25] у пациентов с РА отмечены достоверно большее снижение индекса HAQ как в ранние сроки лечения, так и на протяжении длительной открытой фазы (до 5 лет), достоверно большее уменьшение утомляемости [20], достоверно большее, чем в контрольной группе ($p = 0,032$), улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36 [44], достоверное уменьшение времени нетрудоспособности [45].

Была проведена оценка приверженности терапии ГЛМ у 1515 больных хроническими артритам (РА, АС и ПсА), получившими 2 дозы ГЛМ. Части больных ранее назначали другие ГИБП, у некоторых из них ГЛМ был первым ГИБП [46]. Число инъекций варьировало от 2 до 34 (медиана 8,0). В целом 78% больных были привержены терапии (79% при РА, 76% при ПсА и 78% при АС). Приверженность лечению ГЛМ не отличалась в группах больных, ранее получавших

ОБЗОРЫ

Таблица 5. Суммарные показатели зарегистрированной в Российской Федерации дозы ГЛМ (50 мг 1 раз в 4 нед) по сравнению ГЛМ + МТ с ПЛ + МТ (или другой БПВП в некоторых случаях)

Параметр	Показанный ОР (95% ДИ) принятый риск МТ + ПЛ	полученный риск ГЛМ + МТ	ОР (95% ДИ)	Число пациентов
ACR50	149 на 1000	383 на 1000 (200–376)	2,57 (1,34–4,94)	919 (4 исследования)
DAS ремиссия	43 на 1000	220 на 1000 (73–673)	5,12 (1,67–15,66)	919 (4 исследования)
HAQ, балл	Средний 1,6	Уменьшение 0,2 (0,25–0,15)		308 (1 исследование)
НЯ	693 на 1000	728 на 1000 (644–818)	1,05 (0,93–1,18)	918 (4 исследования)
Серьезные НЯ	56 на 1000	59 на 1000 (35–100)	1,05 (0,62–1,78)	918 (4 исследования)
Всего отмен	104 на 1000	52 на 1000	0,5 (0,31–0,81)	917 (4 исследования)
Отмены из-за НЯ	50 на 1000	28 на 1000	0,56 (0,29–1,24)	599 (3 исследования)

Примечание. Полученный риск рассчитывается по отношению к данным группы сравнения. Все параметры имели высокую степень доказательности.

или не получавших другие ГИБП. Столь высокая приверженность больных терапии ГЛМ обусловлена выраженностью эффекта, значительным улучшением качества жизни, а также, по-видимому, удобством использования инъекторной иглы и возможностью самостоятельного проведения инъекций 1 раз в месяц. В исследовании GO-MORE [47] сравнивали две формы ГЛМ: для подкожного введения (50 мг 1 раз в месяц) и для внутривенного введения (2 мг/кг 1 раз в месяц). В этом исследовании больные отвечали на вопрос, каково их впечатление от самостоятельных инъекций. Через 4 мес 39% больных оценили самостоятельные инъекции весьма положительно, 53% — положительно и 8% — отрицательно. Через 6 мес 44 и 48% больных дали им весьма положительную и положительную оценку. Удовлетворенность использованием аутоинъекторной иглы была оценена у больных РА, переведенных на лечение ГЛМ после неадекватного ответа на АДА или ЭТЦ [48]. Оценка проводилась после 8 нед лечения. Перед переходом на ГЛМ введение АДА осуществлялось у 25,5% больных при помощи ручки, у 21,5% заранее заполненным шприцем; введение

ЭТЦ — у 27% больных при помощи ручки, у 24% заполненным шприцем и у 2% обычным шприцем. У 170 больных РА проведено 8-недельное лечение ГЛМ, из них 80,0% были удовлетворены частотой инъекций и 75,3% — способом введения препарата. Большинство больных отметили меньшее жжение (80%), меньшие дискомфорт (62,4%), красноту (58,8%) и боль (57,6%) в месте инъекции. Предпочтение ГЛМ по сравнению с другими инъекционными ГИБП отдали 74% больных, а введению при помощи инъекторной иглы — 70,6%.

Заключение. Новый ингибитор ФНО ГЛМ является эффективным препаратом для лечения активных вариантов РА независимо от вида предшествующей терапии. Применение ГЛМ позволяет подавить активность и прогрессирование РА, улучшить функцию и качество жизни больных. Препарат отличается стабильным эффектом в течение нескольких лет и сопоставим по эффективности с другими ГИБП. Использование ГЛМ удобно для пациента, так как можно самостоятельного вводить препарат при помощи инъектора 1 раз в месяц.

ЛИТЕРАТУРА

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5).
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: GEOTAR-Media; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2094>.
- Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19–46. [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19–46.]
- Breedveld FC, Combe B. Understanding emerging treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13 (Suppl 1):S3.
- McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;6 (Suppl 1):i89.
- 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;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
- 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;73:492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
- Smolen J, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).

10. 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;73:492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
11. Shealy D, Cai A, Lacy A, et al. Characterisation of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF α . *Ann Rheum Dis*. 2007;66:151.
12. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13:175–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14728214.13.1.175>.
13. Feldman M, Bernan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81109-5).
14. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Sipper J. Therapy of Ankylosing spondylitis. Part II: biological therapies in the spondyloarthritides. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:178–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510026599>.
15. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl 2):ii26–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031740>.
16. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>.
17. Kay J, Matteson EL, Dagupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:954–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23383>.
18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380602>.
19. Van Gestel AM, Revoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390105>.
20. Keystone E, Genovese M, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099010>.
21. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):867–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2589>.
22. Van der Heijde D. Plain x-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:435–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579\(96\)80043-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80043-4).
23. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneous every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24638>.
24. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, et al. The effect of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1200–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30263>.
25. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitor (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).
26. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:v22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes115>.
27. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1191–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem091>.
28. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis factor α agent to a second anti-tumour necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22331>.
29. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonist in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1881>.
30. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al.; BSR Biologics Register. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1000–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken127>.
31. Karisson JA, Kristensen LE, Kapetanovich MC, et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;47:507–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken034>.
32. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Extended report: current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
33. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1303–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200490>.
34. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluation primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
35. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
36. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:210–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050524>.
37. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;37:1096–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091466>.
38. Blay LE, Mouterde G, Barnetteche T, et al. Short-term risk of total malignancy and non-melanoma skin cancers with certolizumab

and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metanalysis of randomised controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;39:712–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110982>.

39. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275–85. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.

40. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection?

Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):111.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2026>.

41. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of the rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2886–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22864>.

42. Askling J, Forel CM, Drandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421–6. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.033993>.

43. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas.

Ann Rheum Dis. 2005;64:699–703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.030528>.

44. Genovese MC, Han C, Keystone EC, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study.

Rheumatology (Oxford). 2012;39:1185–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111195>.

45. Buchanan J, Emery P, Keystone EC, et al. Golimumab significantly reduced time lost from work for patients with rheumatoid arthritis: pooled results from three phase 3

studies. *Value in Health*. 2009;12:A69.

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)73405-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)73405-7).

46. Ellis L, Bolge S, Rice P. Golimumab utilization patterns and refill adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Value in Health*. 2014;17:A49–50. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.294>.

47. Combe B, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1477–86.

DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.

48. Tandon N, Bolce R, Naim A, et al. Satisfaction with and preference for Golimumab and its autoinjector among rheumatoid arthritis patients switched from adalimumab or etanercept. *Value in Health*. 2012;15:A45–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.03.255>.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите

Балабанова Р.М., Подряднова М.В.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета, вовлечением периферических суставов и энтезисов, внескелетными проявлениями. С момента первых проявлений АС до установления диагноза проходит 8–10 лет, что приводит к задержке адекватной терапии, прогрессированию структурных и функциональных нарушений аксиального скелета, периферических суставов и развитию осложнений. В соответствии с международными рекомендациями и рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, важным компонентом терапии АС являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Необходим тщательный выбор наиболее безопасного НПВП у таких пациентов, учитывая, что терапия АС должна быть длительной и непрерывной.

В исследовании, проведенном авторами ранее, оценивали коморбидность у 220 пациентов с АС, длительно получавших нимесулид. Показано, что длительный прием нимесулида не вызывал повышения уровня печеночных ферментов. При эзофагогастродуоденоскопии антральный гастрит выявлен у 23,6% больных, эрозии слизистой оболочки желудка — у 13%, язвенная болезнь желудка вне обострения — у 3,6%. Отмечено, что врачи не назначали пациентам гастропротекторы. Нимесулид не вызывал повышения артериального давления (АД), даже у больных, исходно имевших артериальную гипертензию. Повышение АД имело место у 2,5% больных. Четкой связи повышения АД с приемом нимесулида не отмечено, так как пациенты ранее использовали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с выраженностью болевого синдрома. Эти данные свидетельствуют о том, что нимесулид, помимо анальгетической активности, характеризуется хорошей переносимостью у больных АС, что позволяет назначать его на длительный срок, но при этом следует тщательно контролировать состояние ЖКТ, показатели АД, что позволит предупредить возможные НЯ, характерные для всей группы НПВП.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Балабанова Римма Михайловна; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Подряднова МВ. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2014;(4):86–89.

Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis

Balabanova R.M., Podryadnova M.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic systemic disease with predominant axial skeleton injury, peripheral articular and enthesal involvements, and extra-skeletal manifestations. 8–10 years elapse since the first manifestations of AC to its diagnosis, leading to delays in adequate therapy, to the progression of structural and functional impairments in the axial skeleton and peripheral joints and to the development of complications. According to the international and Russia's Association of Rheumatologists guidelines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important component of AS therapy. It is necessary to carefully choose the safest NSAID for these patients, by taking into consideration that AS therapy should be long-term and continuous.

The trial previously performed by the authors evaluated comorbidity in 220 AS patients long receiving nimesulide. Its long-term administration was shown to cause no increase in the level of liver enzymes. Esophagogastroduodenoscopy revealed antral gastritis in 23.6% of the patients, gastric mucosal erosions in 13, and gastric ulcer disease without an exacerbation in 3.6%. It was noted that the physicians had not prescribed gastroprotectors to the patients. Nimesulide caused no blood pressure (BP) elevation even in patients who had baseline hypertension. Elevated BP occurred in 2.5% of the patients. There was no clear association of higher BP with nimesulide intake since the patients had previously used other NSAIDs, mainly diclofenac, to treat severe pain syndrome. These findings suggest that in addition to its analgesic activity, nimesulide shows good tolerability in patients with AS, which permits its long-term use, but in this case the gastrointestinal tract and BD should be carefully monitored, which will be able to prevent the possible adverse events characteristic of the entire group of NSAIDs.

Key words: ankylosing spondylitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Balabanova Rimma Mikhailovna; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Podryadnova MV. Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-86-89>

ASAS-критерии СпА [1]

Наличие боли в спине >3 мес и начало болезни в возрасте до 45 лет	
СпА по данным МРТ + >1 признака СпА или	HLA-B27 + >2 признаков СпА
СпА-признаки: воспалительная боль в спине артрит энтезит увейт дактилит псориаз болезнь Крона/колит хороший ответ на НПВП семейный анамнез СпА HLA-B27 повышенный уровень СРБ	СпА по данным МРТ: активное (острое) воспаление СпА, выявленный рентгенологически, в соответствии с Нью-Йоркскими критериями

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета, а также вовлечением периферических суставов и энтезисов, внескелетными проявлениями — аортит, нарушение проводимости сердца, увеит и др. В таблице представлены ASAS-критерии спондилоартрита (СпА).

В 2013 г. заболеваемость спондилопатиями составила 66,8 на 100 тыс. взрослого населения, преимущественно это пациенты молодого, трудоспособного возраста [1, 2]. Если раньше считалось, что АС болеют в основном мужчины, то по мере улучшения осведомленности врачей различных специальностей о клинических проявлениях болезни, в первую очередь о воспалительном характере боли в позвоночнике, стало ясно, что болезнь поражает и лиц женского пола. Несмотря на внедрение современных инструментальных методов — магнитно-резонансной (МРТ), компьютерной томографии — от момента первых проявлений болезни до установления диагноза проходит 8–10 лет, что приводит к задержке адекватной терапии, прогрессированию структурных и функциональных нарушений аксиального скелета, периферических суставов и развитию осложнений. По данным Российского эпидемиологического исследования [3], пациенты с АС консультируются у 6–8 специалистов, прежде чем попадут к ревматологу.

Рентгенография остается главным методом диагностики аксиального СпА, выявляя наличие сакроилиита, образование межпозвонковых синдесмофитов в различных отделах позвоночника, в том числе в шейном отделе с развитием деструкции атланта-аксиального сочленения. Однако медленное развитие рентгенологических признаков нередко затрудняет своевременную диагностику и лечение заболевания.

В последнее время в ревматологии широко используется МРТ, которая позволяет в очень ранних стадиях выявить отек костного мозга, наличие синовита, деструктивных изменений [4].

В патогенезе АС, протекающего с поражением илиосакральных сочленений и суставов позвоночника, доказано участие провоспалительных цитокинов. При этом заболевании первично поражаются энтезисы и кость в местах их прикрепления, позже формируются синдесмофиты, обызвествляются спинальные связки, что ограничивает подвижность позвоночника. Учитывая совокупность дегенеративных и воспалительных процессов у таких пациентов, оптимальным является выбор препарата, который, помимо ЦОГ¹-опосредованного, обладает и ЦОГ-независимым эффектом.

В рекомендациях ASAS/EULAR по лечению АС указывается на важную роль обучения пациентов, необходимость использования физических методов терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также препаратов, блокирующих фактор некроза опухоли (ФНО) [5].

Выбор схемы лечения зависит от наличия аксиальных и периферических (артрит, энтезит) симптомов. Известно, что на аксиальные признаки не влияют болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, такие как сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид. В ряде исследований [6–8] доказана эф-

фективность ингибиторов ФНО при СпА, что проявляется уменьшением выраженности боли, скованности, усталости уже через 2 нед после начала терапии инфликсимабом, адалимумабом, этанерцептом, голимумабом.

В соответствии с международными рекомендациями и рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, важным компонентом терапии АС являются НПВП [9]. В настоящее время НПВП классифицируются не столько по химической структуре, сколько по способности ингибировать фермент ЦОГ. НПВП подразделяют на неселективные ингибиторы ЦОГ (нНПВП), которые подавляют ЦОГ1 и ЦОГ2 (НПВП кислотного строения) и селективные с преимущественным влиянием на ЦОГ2 (сНПВП), к которым относятся мелоксикам, нимесулид и коксибы (целекоксиб, эторикоксиб) — специфические ингибиторы ЦОГ2.

Имеются данные, свидетельствующие не только об анальгетическом действии НПВП, но и об их способности замедлять прогрессирование АС, что показано при длительном непрерывном приеме ингибитора ЦОГ2 целекоксиба [10]. Показан также дозозависимый эффект НПВП при АС [11].

Длительное применение НПВП при АС в связи с более молодым возрастом пациентов, не получающих глюкокортикоиды (ГК) системно, должно быть более безопасным, чем при других ревматических заболеваниях. А какова действительность?

В прошлом веке для терапии АС использовали производные индола (индометацин, метиндол) в виде таблеток или свечей, указывая, что свечи «исключают раздражающее действие этих средств на желудок» [12].

В настоящее время отношение к НПВП существенно изменилось, появились новые группы препаратов, расширились сведения об их безопасности. Стало ясно, что НПВП, поступающие в организм в виде таблеток или свечей либо парентерально, в равной степени оказывают системное действие, а их одновременное использование не столько усиливает эффект, сколько повышает частоту развития нежелательных явлений (НЯ) из-за суммации дозы препарата.

Какие же НПВП предпочтительнее при АС, учитывая необходимость их длительного непрерывного приема? Естественно, предпочтение следует отдавать наиболее безопасным препаратам. В этом плане представляют интерес нимесулиды, принадлежащие к классу сульфонанилидов, от нНПВП они отличаются меньшим ингибированием ЦОГ1,

¹ЦОГ — циклооксигеназа.

ответственной за цитопротективные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Нимесулид (4-нитрофеноксиметаносульфонирид) имеет оригинальную химическую структуру, относительно высокий показатель кислотности (рКа 6,5) и умеренную липофильность, что обуславливает его достаточно низкий ультраерогенный эффект в отношении ЖКТ. Нимесулид относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (1,22–3,17 ч). Основное действие препарата связано с подавлением продукции провоспалительных простагландинов и особенно выражено в зоне воспаления.

Наличие в молекуле нимесулида метилсульфоновой группы делает его нейтральным (рН 6,5), т. е. более безопасным для слизистой оболочки желудка по сравнению с другими НПВП, обладающими свойствами кислот. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко попадает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава, где его концентрация выше, чем в плазме [13–15]. Кроме того, нимесулид в отличие от нНПВП не влияет на выработку гистамина и поэтому не вызывает развития симптомов «аспириновой астмы».

В последние годы показано, что нимесулид не только обладает ЦОГ-зависимым симптоматическим эффектом, но и в определенной степени способен подавлять иммунные реакции, что проявляется снижением активности провоспалительных цитокинов интерлейкина 6, ФНО α , металлопротеиназы, фермента фосфодиэстеразы IV, активирующего макрофагальную и нейтрофильную активность [14, 15].

Наряду с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием нимесулид отличается хорошей переносимостью, что подтверждено рядом зарубежных и российских исследований [16, 17]. Гепатотоксичность нимесулида не выше таковой нНПВП. Результаты крупного эпидемиологического исследования, в которое было включено 397 537 пациентов, получавших различные НПВП, свидетельствуют о том, что гепатотоксичность нимесулида не превышает таковую других НПВП. Риск гепатотоксичности при расчете на 100 тыс. пациентов-лет составил: 35,3 для нимесулида, 39,2 для диклофенака, 66,8 для кеторолака и 44,6 для ибупрофена [18]. В другом исследовании, проведенном также на большой когорте пациентов (n=461), получавших НПВП, было показано, что серьезные гепатотоксические осложнения при приеме нимесулида развивались значительно реже, чем при использовании диклофенака и ибупрофена: у 9, 12, 18 пациентов соответственно [19].

Какова ситуация при использовании сНПВП и нНПВП при АС? Нами проведено исследование коморбидности у 220 пациентов с достоверным АС (по Нью-Йоркским критериям). Средний возраст пациентов составил 35,1 $\pm$ 9,7 года, длительность болезни — 73 (5–396) мес, активность по BASDAI — 4,6 $\pm$ 2,1. Терапию сНПВП получали ранее 120 (55%) пациентов, нНПВП — 95 (43%). Среди сНПВП большинство пациентов получали найз в дозе 200 мг/сут, среди нНПВП — диклофенак 100 мг/сут.

Для уточнения состояния ЖКТ у половины пациентов проведено эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом гастрит антрального отдела выявлен у 23,6% обследованных, эрозии слизистой оболочки желудка — у 13%, язвенная болезнь желудка вне обострения — у 3,6%. Как показал опрос пациентов, при назначении нНПВП врачи одновременно рекомендовали им прием гастропротекторов, преимущественно ингибиторов протонной

помпы, в то время как при лечении сНПВП гастропротективной терапии не проводили.

Казалось бы, у пациентов отсутствовали такие факторы риска гастропатии, как пожилой возраст, наличие в анамнезе осложнений язвенной болезни, прием ГК, малых доз аспирин, но, видимо, длительный прием НПВП, независимо от их селективности, требует назначения во всех случаях гастропротективной терапии.

Остается открытым еще один вопрос — нужно ли проводить обследование на наличие *H. pylori* у пациентов, длительно получающих НПВП [20]? Несмотря на рекомендации согласительного совещания «Маастрихт IV» о необходимости такого обследования и проведения эрадикации *H. pylori* в случае обнаружения этой инфекции, в нашей стране такое обследование практически не проводится.

В нашем исследовании у пациентов, получавших нимесулид, не зафиксировано повышения уровня печеночных ферментов; 2–3-кратное повышение уровня трансаминаз выявлено в 2 случаях лечения индометацином и в 2 — диклофенаком.

Нимесулид не вызывал повышения артериального давления (АД), даже у больных, исходно имевших артериальную гипертензию (АГ); в нашем исследовании было 52 больных, страдавших АГ [17]. Повышение АД констатировано только у 2,5% пациентов, получавших нимесулид, по сравнению с 9,6% больных, леченных метиндолом, и 19% — эторикоксибом. Четкой связи повышения АД с приемом нимесулида мы не отметили, так как пациенты ранее получали и другие НПВП, преимущественно диклофенак, в связи с выраженностью болевого синдрома.

Эти данные свидетельствуют о том, что нимесулид, помимо анальгетической активности, характеризуется хорошей переносимостью у больных АС, что позволяет использовать его более длительно, чем указано в аннотации, но при этом следует тщательно контролировать состояние ЖКТ, показатели АД, что позволит предупредить возможные НЯ, характерные для всей группы НПВП.

Учитывая необходимость выбора наиболее безопасного НПВП для длительного лечения АС, следует обратить внимание на сравнительно новый препарат амтолметин гуацил (АМГ, найзилат), разработанный на основе толметина, являющегося эффективным анальгетиком для купирования как острой, так и хронической боли. Действующим веществом препарата является АМГ, в котором к молекуле толметина добавлена аминокислота ванилин. Это соединение характеризуется выраженными гастропротективными свойствами, что связано с повышением концентрации оксида азота в слизистой оболочке желудка. Оксид азота стимулирует секрецию слизи, регулирует кровоток в слизистой оболочке желудка, нормализует моторную функцию желудка, поступление желчи в кишечник. Физиологические функции оксида азота проявляются и в отношении сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию, подавления адгезии и агрегации тромбоцитов. Результаты метанализов рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости АМГ [21–23].

Таким образом, тщательная оценка эффективности и безопасности новых, а также хорошо известных НПВП позволит оптимизировать терапию такого тяжелого заболевания, как АС, тем более что эта терапия должна проводиться длительно и непрерывно.

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. Статистические материалы, часть IV. Москва; 2014. [*Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 g. Statisticheskie materialy, chast' IV*] [Incidence of adult population of Russia in 2013. Statistical materials, part IV]. Moscow; 2014.]
2. Van der Heijde D, Maksymovych WP. Spondyloarthritis: state of the art and future. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:949–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119529>.
3. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):43–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>.
4. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>.
5. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:442–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041137>.
6. D'Agostino MA, Breban M, Said-Nahal R, et al. Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis Rheum.* 2002;46:840–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.513>.
7. Inman RD, Davis JC Jr, Van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23969>.
8. Davis JC, Van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11325>.
9. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 345 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 345 p.]
10. Wanders A, Van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1756–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21054>.
11. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:323–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.075309>.
12. Насонова ВА, Астапенко МГ. Болезнь Бехтерева. В кн.: Клиническая ревматология. Москва: Медицина; 1989. 592 с. [Nasonova VA, Astapenko MG. Bekhterev's illness. In: *Klinicheskaya revmatologiya* [Clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 1989. 592 p.]
13. Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1161–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X104849>.
14. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2006;14:120–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-006-1505-9>.
15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degradation and metalloproteinase synthesis of human osteoarthritis cartilage. *Drugs.* 1993;43 (Suppl 1):34–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199300461-00008>.
16. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from Northern Italian area. *Drugs.* 2001;24:1081–90.
17. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нimesулида в реальной клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. Assessment of frequency of development of side effects at long use of a nimesulide in real clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)]
18. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other NSAIDs. *BMJ.* 2003;327:18–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7405.18>.
19. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux G-Ph et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs.* 2013;36:135–44. DOI: [10.1007/s40264-012-0013-7](http://dx.doi.org/10.1007/s40264-012-0013-7).
20. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012;1:87–9. [Recommendations of the Russian Gastroenterologicheskoy Association about diagnostics and treatment of an infection of *Helicobacter pylori* at adults. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012;1:87–9. (In Russ.)]
21. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amlolmetin Guacil, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arzneimittelforschung.* 2001;51:737–42.
22. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):809–18.
23. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;(2):83–9. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amlolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):83–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Достоинства и недостатки диацереина

Каратеев А.Е.

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

Диацереин (ДР) — препарат из группы медленнодействующих симптоматических средств («хондропротекторов»), который обладает оригинальным механизмом действия и широко используется в России и многих странах мира для лечения остеоартроза (ОА). Способность ДР влиять на основные симптомы и прогрессирование ОА была показана в ходе серии хорошо организованных клинических исследований. Однако в настоящее время контролирующие медицинские органы Евросоюза приняли решение о введении ограничений на использование ДР, что связано с изменением точки зрения на уровень безопасности этого препарата. Речь идет об осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) и гепатотоксических реакциях, которые могут возникать при лечении ДР. В настоящем обзоре рассмотрены результаты наиболее известных клинических исследований ДР, представлены основные данные о его нежелательных реакциях и оценена перспектива использования новых генериков этого препарата.

Ключевые слова: диацереин; эффективность; нежелательные реакции; диарея; гепатотоксические реакции.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;(4):90–95.

Diacerein: Advantages and disadvantages

Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

Diacerein (DR) is a medication from a group of symptomatic slow-acting agents (chondroprotectors), which has an original mechanism of action and is widely used in Russia and many countries in the world to treat osteoarthritis (OA). The ability of DR to affect its major symptoms and progression has been shown in a series of well-organized clinical trials. However, the supervisory health bodies of the European Union have presently made a decision to restrict the use of DR, which is associated with the fact that the viewpoint of this drug's safety level has been changed. The case in point is gastrointestinal complications (diarrhea) and hepatotoxic reactions, which may be caused by DR treatment. This review considers the results of the most known clinical trials of DR, gives basic data on its adverse reactions, and assesses prospects for using its new generic drugs.

Key words: diacerein; efficacy; adverse reactions; diarrhea; hepatotoxic reactions.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-90-95>

Диацереин (ДР) хорошо известен российским врачам как популярное средство для лечения остеоартроза (ОА) [1]. Помимо России и ряда стран бывшего Советского Союза, этот препарат зарегистрирован в качестве лекарственного средства и активно используется (по данным на сентябрь 2014 г.) в 8 странах Евросоюза — Австрии, Греции, Испании, Италии, Португалии, Словакии, Франции и Чехии [2], а также многих странах Азии, включая наиболее крупные — Индию и Китай.

ДР представляет собой производное реина (вещество из семейства антрохинонов) — алколоида, выделенного из ревеня; последний давно применяется в народной и официальной медицине в качестве слабительного. Реин также является одним из основных действующих веществ, определяющих слабительный эффект препаратов сены. Однако, помимо стимуляции рецепторов толстой кишки, этот алкалоид способен оказывать множество иных фармакологических эффектов, в том числе влиять на развитие хронического суставного воспаления [1–5].

Именно этот эффект представляет интерес для лечения ОА. По современным представлениям, медленное субклиническое (low-grade) воспаление считается основной

прогрессирования этого заболевания. Важнейшим элементом данного процесса является выработка синовиальными фибробластами и макрофагами — клетками, в первую очередь реагирующими на повреждение сустава (включая механический стресс), особой сигнальной молекулы — интерлейкина (ИЛ) 1α. Действие этой субстанции определяет в свою очередь активацию клеток воспалительного ответа — макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. Через специфический мембранный рецептор, а затем внутриклеточный «передатчик» биологических сигналов, ядерный фактор NF κB, ИЛ1 стимулирует выработку других биологически активных субстанций (ИЛ6, фактор некроза опухоли — ФНО — и др.), поддерживающих воспалительный процесс. ИЛ1 стимулирует синтез ряда агрессивных молекул, таких как металлопротеиназы, простагландины, окись азота и активные формы кислорода, которые вызывают непосредственное повреждение клеток и структур межклеточного матрикса. Реин, который образуется из ДР при диацетилировании, способен подавлять передачу внутриклеточного стимула и блокировать действие ИЛ1. Этот фармакологический эффект определяет лечебный потенциал ДР при ОА [1–5].

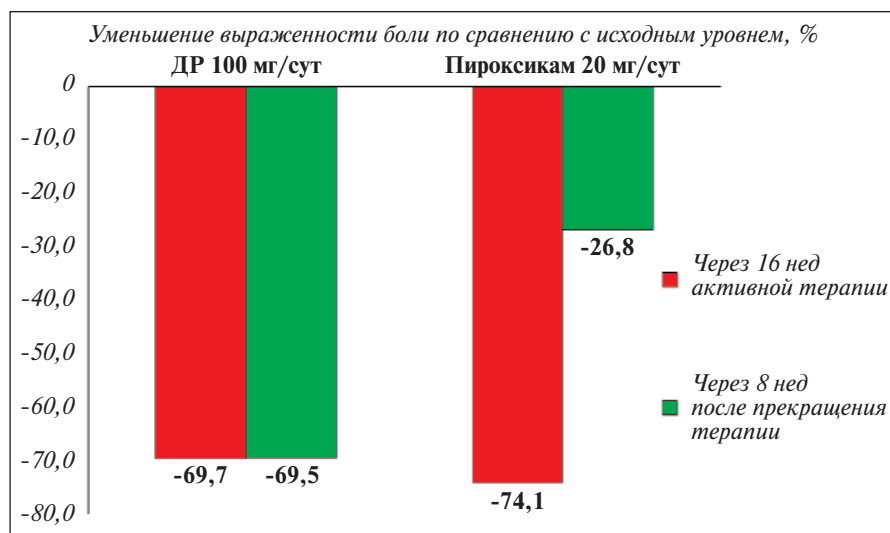


Рис. 1. Сравнение эффективности ДР и пироксикама [9]

Первый опыт клинического применения ДР относится к 1980 г., когда А. Кау и соавт. [6] провели 12-недельное исследование его эффективности у 12 больных ОА коленных и тазобедренных суставов. Согласно плану работы, 4-недельный период активной терапии (препарат назначали в дозе 50 мг/сут) чередовался 4-недельными периодами приема плацебо (ПЛ), при этом критериями оценки являлись выраженность боли, время прогулки и потребность в анальгетике (парацетамол). В итоге улучшение по этим показателям было достигнуто лишь у половины больных. Хотя этот результат нельзя считать высоким, тем не менее ученые отметили важную особенность действия ДР — если улучшение было достигнуто, то оно сохранялось длительно (от 2 нед до 3 мес и более) после отмены препарата.

За последующие три десятилетия было проведено несколько крупных, хорошо организованных исследований, показавших эффективность ДР при лечении ОА. Одной из таких работ является классическое 16-недельное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) J. Pelletier и соавт. [7], в котором сравнивали эффективность ДР в дозе 50, 100 и 150 мг/сут с действием ПЛ у 484 больных гонартро-

зом. Во всех группах активной терапии было достигнуто достоверное улучшение по сравнению с контролем: в среднем интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась на 18,3 и 10,9 мм соответственно ($p < 0,05$). По данным исследования, наиболее удачной (по соотношению эффективности/переносимость) оказалась доза ДР 50 мг 2 раза в день.

В 6-месячном исследовании К. Pavelka и соавт. [8] 168 больным гонартрозом назначали ДР в дозе 100 мг/сут или ПЛ. Динамика основных симптомов болезни была достоверно лучше в группе активной терапии. Так, через 3 мес выраженность суставной боли (по WOMAC) уменьшилась на 21,6 и 9,4 мм, а через 6 мес — на 22,5 и 9,3 мм соответственно ($p < 0,0001$).

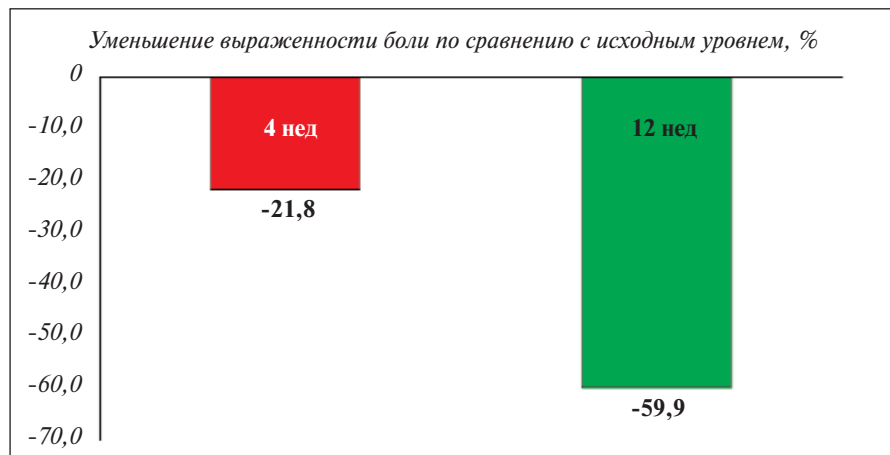
Кроме того, использование ДР позволило снизить необходимость в дополнительном анальгетике: если у получавших этот препарат суточная потребность в приеме парацетамола составляла в среднем $1 \pm 1,1$ таблетки, то в группе плацебо — $1,5 \pm 1,4$ таблетки ($p < 0,0124$).

В двух исследованиях проводилось сравнение ДР и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). W. Louthrenoo и соавт. [9] у 171 больного гонартрозом сравнивали эффективность ДР 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут. Препараты назначали после 7-дневного периода «отмывки» на 16 нед. Эффективность терапии оценивали в конце лечения и спустя 4 и 8 нед после его прекращения. Оба препарата, и ДР, и пироксикам, обеспечили значимое снижение выраженности боли: через 16 нед терапии ее выраженность (по WOMAC) снизилась на $69,7 + 31,5$ и $74,1 + 26,2\%$ соответственно. Однако после прекращения лечения было отмечено явное преимущество ДР. Его эффект сохранялся и через 4, и через 8 нед (во время последней оценки снижение боли составляло $69,5 \pm 33,7\%$ от исходного). В группе пироксикама наблюдалась иная картина: после прекращения приема суставная боль вновь усилилась и через 8 нед по интенсивности

мало отличалась от исходного уровня (снижение лишь на $26,8 \pm 60,6\%$; $p < 0,05$; рис. 1).

В исследовании W. Zhang и соавт. [10] у 113 больных гонартрозом сравнивали лечебный потенциал ДР 100 мг/сут и диклофенака 75 мг/сут. После окончания 3-месячного курса лечения оба препарата обеспечили одинаковое улучшение состояния больных — по субъективной оценке, более чем на 60%. Однако через 1 мес после отмены терапии состояние больных, получавших диклофенак, по всем показателям достоверно ухудшилось, в то время как состояние леченных ДР оставалось стабильным.

Наиболее крупным наблюдательным исследованием, в котором оце-

Рис. 2. Эффективность ДР 100 мг/сут, по данным масштабного наблюдательного исследования DOK ($n=7923$) [11]

ОБЗОРЫ

нивали обезболивающее действие и безопасность ДР в реальной клинической практике, является, по всей видимости, DOK (diacerein in osteoarthritis of the knee), проведенное индийскими учеными A. Sharma и соавт. [11]. В ходе этой работы 7923 больных ОА в течение 12 нед принимали ДР 100 мг/сут. Его эффективность оказалась очень высокой: так, через 4 нед терапии боль по ВАШ снизилась в среднем на 21,8%, а к концу периода наблюдения — на 59,9%. Суммарно 85,5% пациентов оценили эффективность терапии как хорошую или превосходную, и лишь 5,4% отметили те или иные побочные эффекты (рис. 2).

Большое значение для понимания преимуществ ДР имеет наиболее длительное (3-летнее) исследование его эффективности при коксартрозе (ECHOIAN), проведенное M. Dougados и соавт. [12]. Целью этой работы была оценка структурно-модифицирующего действия ДР. И этот эффект был подтвержден — хотя симптоматическое действие ДР не отличалось от такового ПЛ, число больных с отчетливым сужением суставной щели ($>0,5$ мм) в группе активной терапии было достоверно меньшим: 50,7 против 60,4% ($p < 0,001$).

Эффективности ДР при ОА отчетливо продемонстрирована в метаанализе Cochrane, проведенном T.S. Fidelix и соавт. [13]. Эта работа, опубликованная в 2014 г., представляет собой суммарную оценку результатов 10 РКИ ($n=2210$), в которых изучали лечебное действие и безопасность ДР. Так, по сравнению с плацебо применение этого препарата сопровождалось статистически более значимым, хотя и относительно небольшим, снижением интенсивности боли — в среднем на 8,65 мм (95% ДИ 1,68–15,62 по ВАШ 100 мм). Суммарно применение ДР обеспечивало снижение боли примерно на 10% по сравнению с исходным уровнем.

Структурно-модифицирующее действие ДР изучали в двух исследованиях ($n=660$). В целом было отмечено небольшое, но значимое снижение риска значительного сужения суставной щели более чем на 0,5 мм (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–0,99), что соответствовало уменьшению риска прогрессирования ОА примерно на 6% [13].

Согласно данным метаанализа, применение ДР обеспечивает достаточно скромное улучшение состояния больных ОА. Однако следует помнить, что данные РКИ, проведенные по «жесткому» сценарию и при условии сравнения с ПЛ, очень часто показывают относительно низкие результаты для изучаемых лекарств и методов лечения. Например, даже использование НПВП, оказывающих быстрое и однозначное анальгетическое действие, по данным РКИ, далеко не всегда обеспечивает существенное отличие от ПЛ. Это хорошо продемонстрировано в метаанализе R. Moogge и соавт. [14], которые сравнивали результаты применения различных НПВП и ПЛ у больных ОА в ходе серии 12-недельных РКИ ($n=3554$). Так, если 50% улучшение отмечалось у 45–50% больных, получавших НПВП, то аналогичный результат в группах ПЛ был достигнут примерно у 30% пациентов.

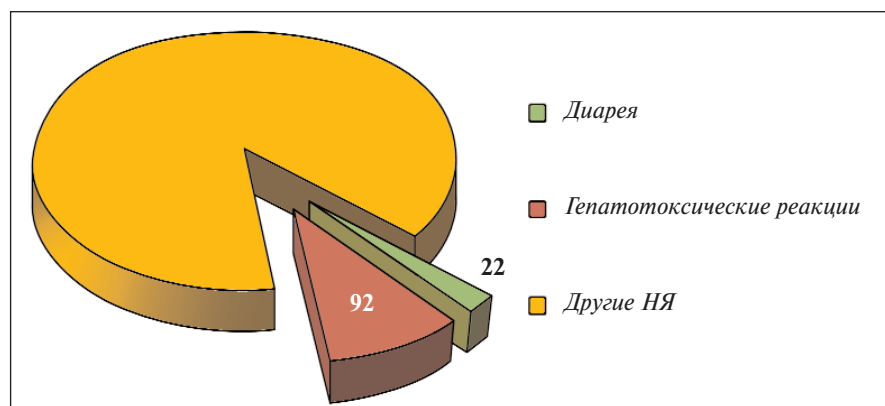


Рис. 3. Доля диареи и гепатотоксических реакций в структуре спонтанных сообщений о НЯ при использовании ДР ($n=979$) [2]

До последнего времени многие эксперты, занимающиеся проблемой рациональной фармакотерапии ОА, считали ДР действенным и вполне безопасным средством. Отражением этой позиции стали рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, представленные в 2005 г. европейским сообществом ревматологов — EULAR [15].

Однако в конце 2013 г. отношение к этому препарату существенно изменилось: основной контролирующей медицинский орган Евросоюза — European Medicines Agency (EMA) — опубликовал пресс-релиз, в котором сообщалось о пересмотре показаний и противопоказаний к назначению ДР, а также предлагалось ограничить его использование в связи с относительно высокой частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. Прежде всего, речь шла о таком осложнении, как диарея [16].

Действительно, ДР способен задерживать всасывание жидкости из толстой кишки и ускорять эвакуацию кишечного содержимого, что определяется действием его основного активного метаболита — реина. По данным представленного выше метаанализа T.S. Fidelix и соавт. [13], ОР развития диареи при использовании ДР составляет 3,52 (95% ДИ 2,42–5,11). Правда, абсолютное повышение риска этого осложнения составляло 24%, а связанная с ним вероятность (ОР) прерывания лечения — 1,29 (95% ДИ 0,83–2,01).

В упомянутом выше 3-летнем исследовании эффективности ДР при коксартрозе (ECHOIAN, $n=507$) [12] частота отмен из-за нежелательных явлений (НЯ), связанных с этим препаратом, достигала 25%, в то время как в группе плацебо — лишь 12%.

Суммарные данные об осложнениях, связанных с приемом ДР, представлены в сообщении ЕМА от 28 августа 2014 г. Согласно этому документу, частота диареи в различных клинических исследованиях, включая наблюдательные (суммарный анализ включал 13 309 больных), существенно различалась и составляла от 0 до 54,4%. Например, в крупном наблюдательном исследовании DOK ($n=7923$) это осложнение было отмечено лишь у 2,3% больных, принимавших 100 мг ДР в течение 12 нед [2].

Очень ценную информацию о безопасности любого лекарства дает анализ спонтанных сообщений врачей о тех или иных НЯ, которые возникают во время его повседневного использования. Так, к августу 2014 г. ЕМА

располагала информацией о 979 случаях лекарственных осложнений, которые возникли в реальной клинической практике при лечении ДР (рис. 3). При этом лишь в 22 сообщениях упоминалось о серьезной диарее. Четыре эпизода носили тяжелый характер, сопровождалась выраженной дегидратацией и потребовали проведения интенсивной терапии, а 1 случай (он развился у 79-летней женщины с артериальной гипертензией и аритмией) закончился летальным исходом [2].

Еще одной проблемой, которая обсуждается в связи с использованием ДР, является риск развития гепатотоксических реакций. Так, в РКИ было зафиксировано 29 сообщений о подобных осложнениях, связанных с приемом ДР [2]. Их относительное число колебалось от 0,3 до 11,86%, в среднем эти осложнения зафиксированы у 1,69% больных, включенных в исследования. Самое большое число НЯ со стороны гепатобилиарной системы (у 15 пациентов) установлено в наиболее длительном (3-летнем) исследовании ECHODIAN. При этом в 11 (4,3%) случаях наблюдалось существенное повышение уровня АСТ и АЛТ (в группе ПЛ – 2,8%), а в 4 (1,5%) – развитие или обострение заболевания гепатобилиарной системы: острый холецистит, безжелтушный гепатит, холедохолитиаз (в группе ПЛ – 1,2%) [2].

Среди 979 сообщений о НЯ, связанных с ДР, гепатотоксические осложнения составили <10% – всего 92 эпизода. Причем 77 из них касались непосредственно гепатобилиарной системы, а 15 – коагуляционных нарушений, которые могли быть связаны с расстройством функции печени (14 случаев изменения тромбинового времени или международного нормализованного отношения, 1 случай васкулита). При описании собственно гепатотоксических реакций речь в основном шла о бессимптомном повышении уровня печеночных ферментов, причем лишь 34 эпизода могли быть «вероятно» или «возможно» связаны с приемом ДР, а в остальных случаях эта связь представлялась маловероятной [2].

Еще 2 случая развития острого лекарственного гепатита при использовании ДР описали французские ученые: 1 из этих случаев закончился летально [17, 18].

Среди других серьезных НЯ, которые фигурируют в списке спонтанных сообщений, необходимо отметить 14 эпизодов острого панкреатита и 21 случай развития ЖКТ-кровотечений [2].

Еще одной проблемой могут считаться кожные аллергические реакции. Так, ОР развития кожной сыпи или зуда при длительном использовании ДР составлял 2,4 (95% ДИ 1,01–5,69) [2, 12].

Тем не менее общее число НЯ, возникающих на фоне приема ДР, относительно невелико, в подавляющем большинстве случаев они не представляют прямой угрозы жизни и носят обратимый характер. Разумеется, если у пациента имеется явный коморбидный фон (заболевание сердца, сопровождающееся серьезной аритмией, клинически выраженная гепатобилиарная патология и т. д.), развитие тяжелой диареи и нарушение функции печени может представлять несомненную опасность. Но подобные осложнения при использовании ДР возникают все же достаточно редко. Совершенно очевидно, что число НЯ со стороны печени и ЖКТ во много раз меньше, чем при использовании других лекарств, назначаемых боль-

ным ОА, – парацетамола и НПВП. Например, по данным на 2006 г., в США применение парацетамола ежегодно становится причиной 140 тыс. серьезных гепатотоксических реакций, требующих госпитализации, и около 100 летальных случаев [19].

В пользу ДР можно представить еще одно, на первый взгляд, парадоксальное соображение. На самом деле, послабляющее действие этого препарата далеко не всегда может считаться «злом» для пациентов, страдающих ОА. Ведь у данной категории пожилых больных из-за затруднения активных движений и наличия стоматологической патологии очень часто серьезную проблему представляет не диарея, а стойкий запор [20]. В этом случае слабительное действие ДР может быть расценено не как НЯ, а как полезный дополнительный эффект.

В итоге, проведя тщательный анализ имеющейся на сегодняшний день информации, комитет по фармаконадзору и оценке рисков EMA – PRAC признал, что преимущества ДР «перевешивают» возможную опасность лекарственных осложнений. Тем не менее медицинские чиновники Евросоюза приняли решение внести определенные ограничения на использование этого препарата. В финальной версии (от 4.09 2014 г.) их заключение гласит: *«Из-за риска, связанного с тяжелой диареей, диациреин больше не рекомендуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Рекомендуется также начинать лечение пациентов с назначения половины обычной дозы (т. е. 50 мг в день с последующим увеличением ее до 100 мг), а в случае развития диареи прием диациреина следует прекратить. Кроме того, лекарственные средства, содержащие диациреин, не должны теперь использоваться у любых пациентов с заболеванием печени в настоящее время или в анамнезе, и врачи должны проводить мониторинг пациентов для выявления ранних признаков поражения печени. На основании имеющихся данных врачи должны ограничить использование диациреина лечением симптомов остеоартрита тазобедренного и коленного суставов. Лечение могут проводить только врачи, имеющие опыт лечения остеоартрита»* [21].

Большой интерес к ДР, обладающему оригинальным механизмом действия, доказанным лечебным потенциалом и относительно хорошей переносимостью привел к появлению на российском фармакологическом рынке нескольких генериков этого препарата. Одним из них является артрокер, зарекомендовавший себя как удачное средство для лечения ОА. Этот препарат активно используется российскими врачами и в настоящее время уже имеются несколько клинических исследований, подтверждающих его клинические достоинства [1].

Так, в работе С.А. Лапшина и соавт. [22] назначали артрокер в дозе 100 мг/сут 24 больным гонартрозом с выраженной суставной болью. Все пациенты на момент включения в исследование регулярно принимали НПВП. Через 1 мес терапии боль при ходьбе (по ВАШ) уменьшилась с 61,3 до 23,2 мм, а суммарный индекс WOMAC – на 51,1%. У половины пациентов удалось отменить НПВП. Суммарно эффективность ДР была оценена как «хорошая» у 58,8% больных. Серьезных НЯ не отмечено, лишь 2 больных предъявляли жалобы на тошноту и 1 – на изжогу.

Н.К. Заигрова [23] изучала действие этого препарата у 20 больных гонартрозом, принимавших НПВП «по требованию». Контрольную группу составили 20 больных, получав-

ОБЗОРЫ

ших только НПВП. Через 3 мес лечения в основной группе в отличие от контрольной отмечалось достоверно большее улучшение по таким параметрам, как боль (по ВАШ) и качество жизни (по опроснику SF-36). На фоне приема ДР удалось отменить НПВП у 22% больных, а в контрольной группе — ни у одного пациента. НЯ в основной группе носили легкий, обратимый характер, в то время как в контрольной группе у 3 больных терапия была прервана из-за развития НПВП-гастропатии.

В оригинальное исследование И.А. Стародубцевой и соавт. [24] были включены больные вторичным ОА, который развился на фоне ревматоидного артрита. Этот препарат в дозе 100 мг/сут назначали в течение 2 нед 17 больным, которые при этом получали базисную противовоспалительную терапию (метотрексат — МТ) и НПВП. Контрольную группу составили 16 больных соответствующего возраста и пола, получавших только МТ и НПВП. За время наблюдения были отмечены определенные сдвиги в состоянии больных, в том числе уровня боли и показателей активности. Эти данные позволили авторам говорить о целесообразности включения ДР в схему лечения подобной категории пациентов.

Конечно, упомянутые российские исследования носят открытый характер и проведены на относительно небольшом материале. Тем не менее они представляют интерес как первый и в целом позитивный опыт, демонстрирующий лечебный потенциал и уровень безопасности нового генерика ДР.

Таким образом, ДР — классическое средство для лечения ОА, относящееся к медленнодействующим симптоматическим средствам, которые имеют определенные преимущества (относительно низкий риск серьезных НЯ и сохранение действия после прекращения приема) по сравнению с парацетамолом и НПВП. Постепенное развитие эффекта и умеренный анальгетический потенциал в большинстве случаев определяют необходимость комбинации ДР с быстродействующими анальгетиками в рамках современной концепции комбинированного лечения ОА. Хотя развитие диареи может ограничивать использование этого препарата, тем не менее послабляющее действие ДР у многих больных ОА, склонных к запорам, может расцениваться как благоприятный дополнительный эффект. ДР был и остается важным инструментом фармакотерапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Алексеева ЛИ. Ингибция интерлейкина-1 — новый подход к лечению остеоартроза. *Медицинский совет*. 2010;(7–8):40–2. [Balabanova RM, Alekseeva LI. Ingibition interleikina-1 — new approach to treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii sovet*. 2010;(7–8):40–2. (In Russ.)]
2. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
3. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):242–8.
4. De Isla NG, Mainard D, Muller S, Stoltz JF. In vitro effects of diacerein on NO production by chondrocytes in response to proinflammatory mediators. *Biomed Mater Eng*. 2008;18(1 Suppl):S99–104.
5. Alvarez-Soria MA, Herrero-Baumont G, Sanchez-Pernaute O, et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast — comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 May;47(5):627–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken116>
6. Kay AG, Griffiths LG, Volans GN, Grahame R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1980;6(8):548–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007998009109485>.
7. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200010\)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200010)43:10<2339::AID-ANR23>3.0.CO;2-P)
8. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The Efficacy and Safety of Diacerein in the Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4055–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23056>.
9. Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jun;15(6):605–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.021>. Epub 2007 Apr 19.
10. Zheng W, Tang F, Li J, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients. *Chin Med Sci J*. 2006 Jun;21(2):75–80.
11. 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.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al.; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in oa of the hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T)
13. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 10;2:CD005117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005117.pub3>.
14. Moore R, Moore O, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:374–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.107805>.
15. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028886>.
16. PRAC recommends suspension of diacerein-containing medicines. Committee cites concerns over gastro-intestinal side effects and liver toxicity. 6 December 2013 EMA/679264/2013/rev.2. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
17. Vial T, Mille R, Bory RM, Evreux JC. Acute hepatitis associated with ingestion of diacerein. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21(10):795–6.
18. Renan X, Lepage M, Connan D, et al. Case report of fatal hepatitis from diacerein. *Therapie*. 2001 Mar-Apr;56(2):190–1.
19. Bronstein A, Spyker D, Cantilena L, et al.

2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:815–917. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650701754763>.

20. Каратеев АЕ. Применение лактулозы для коррекции нарушений стула у больных ревматическими заболеваниями.

Научно-практическая ревматология. 2008;(6):69–73. [Karateev AE. Lactulose administration for correction of stool disturbances in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(6):69–73. (In Russ.)].

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-493>.

21. Restrictions to the use of diacerein-containing medicines. Restrictions intended to limit risks of severe diarrhoea and effects on the liver. 4 September 2014

EMA/544268/2014. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf

22. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата артрокер (дицерени) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Современное искусство медицины.

Доступ по ссылке: http://art-medicine.ru/articles/klinicheskij_razdel/41/.

[Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The efficacy and safety of artroker (diacerein) in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennoe iskustvo meditsiny*. Available from: http://art-medicine.ru/articles/klinicheskij_razdel/41/

23. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревма-

тология. 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>.

24. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом.

Клиническая геронтология. 2013;19(5–6):49–51.

[Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. The therapeutic approach using artroker drug in the treatment of secondary osteoarthritis patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya*.

2013;19(5–6):49–51. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

«ГОРЯЧИЕ» ТЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

14–15 октября 2014 г. в Москве, в рамках ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» «Коморбидность при ревматических заболеваниях», прошли Экспертный совет (ЭС) по препарату тофацитиниб (ТОФА) и два симпозиума — «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита» и «Слагаемые успеха терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматических заболеваниях».¹

Hot topics in modern rheumatology

The Expert Council for Tofacitinib (TOFA) and two symposiums on New Possibilities for Targeted Therapy of Rheumatoid Arthritis and on Success Factor of Biological Therapy for Rheumatic Diseases were held within the annual scientific-and-practical conference of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology on Comorbidity in Rheumatic Diseases in Moscow on 14–15 October 2014.

Малые молекулы: безопасность прежде всего

ЭС по препарату ТОФА и научный симпозиум «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита», были посвящены одной из наиболее «горячих» тем современной ревматологии — новому классу противоревматических препаратов, известных под рабочим названием «таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты» (тсБПВП), или «малые молекулы». Первым и пока единственным зарегистрированным для применения в ревматологии при ревматоидном артрите (РА) препаратом этого класса является ингибитор Янус-киназы (Jak) ТОФА. Хотя препарат зарегистрирован в США, России, Японии, Швейцарии и многих других странах, опыт его применения пока значительно ограничен по сравнению с опытом применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), это касается, в частности, некоторых вопросов безопасности.

И именно безопасность лечения ТОФА была в фокусе внимания ЭС. В работе ЭС участвовали ведущие ревматологи страны — академик РАН Е.Л. Насонов (Москва), профессор А.М. Лиля (Санкт-Петербург), Д.Е. Каратеев, Г.В. Лукина, Б.С. Белов, Т.В. Попова (Москва), Д.И. Абдулганиева, С.П. Якупова (Казань) и многие другие.



Региональный медицинский директор Pfizer Inflammation *д-р Раду Василеску* доложил о перспективах внедрения ТОФА. К настоящему времени более 25 тыс. больных по всему миру имели опыт применения ТОФА, который требует обобщения. Кроме того, планируются (а в некоторых случаях уже начались) постмаркетинговые клинические испытания безопасности препарата, в первую очередь кардиоваскулярной и онкологической (исследование 1133), а также вакцинации против *herpes zoster* (исследование 1237) и несколько исследований посвященных стратегии лечения. Проводятся такие исследования, направленные на расширение показаний к назначению ТОФА при псориазе, псориазическом артрите (ПсА), анкилозирующем спондилите (АС). Изучается возможность применения пролонгиро-

¹ При поддержке компании «Пфайзер».

ИНФОРМАЦИЯ



ФА 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно, в то время как в группах плацебо — 0,99 на 100 пациентов-лет. В исследовании ORAL Standard пациенты одной из групп получали адалимумаб (АДА), частота CCC у них составила 1,68 пациентов-лет. В исследовании LTE частота CCC оставалась низкой (0,19 и 0,23 на 100 пациентов-лет для доз ТОФА 5 мг 2 раза в день и 10 мг 2 раза в день соответственно), накопление риска со временем отсутствовало. В целом частота CCC была невысокой и не отличалась от таковой при применении биологических препаратов. Кроме того, отмечено отсутствие значимого влияния приема ТОФА на динамику систолического и диастолического артериального давления как в двойных слепых, так и в продленных фазах исследований.

ванной формы препарата для приема 1 раз в день.

Новые данные о кардиоваскулярной безопасности ТОФА были представлены *д.м.н. Д.С. Новиковой (Москва)*, которая подробно остановилась на современных представлениях о взаимосвязи РА и различных аспектов сердечно-сосудистой патологии, а также на существующих рекомендациях по данному вопросу. Независимый комитет по оценке сердечно-сосудистых конечных точек безопасности [1] провел «слепую» оценку данных клинических исследований ТОФА с использованием предварительно установленных критериев. Оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти: коронарная, цереброваскулярная, кардиологическая (внезапная сердечная смерть) и сосудистая некардиологическая (эмболия легочной артерии), а также серьезные нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС) — инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения. В результате частота CCC, в том числе ишемических, застойной сердечной недостаточности и цереброваскулярных событий у пациентов, получавших ТОФА, находилась в ожидаемом для больных РА диапазоне. В исследованиях 3-й фазы частота серьезных CCC составила 0,44 и 0,66 на 100 пациентов-лет для доз ТО-

Тщательный анализ результатов длительного применения ТОФА в исследовании LTE был представлен на Конгрессе EULAR 2014 г. в Париже [2]. Суммарная частота CCC на 100 пациентов-лет составила 0,58 в первые 6 мес наблюдения и в дальнейшем колебалась от 0,36 до 0,62 вплоть до 30–36 мес, когда она снизилась до 0,13. Длительность наблюдения составляла до 42 мес и более. Таким образом, длительное наблюдение нескольких тысяч пациентов подтвердило невысокий риск и отсутствие его накопления при продолжительном лечении ТОФА.

Анализ влияния ТОФА на липиды крови был представлен *С.П. Якуповой (Казань)*. У больных, получавших ТОФА в клинических испытаниях, наблюдалось обратимое повышение концентрации липидов, которое было максимальным к 6-й неделе и затем стабилизировалось. Среднее изменение концентрации холестерина липопротеиновой низкой плотности и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) находилось в пределах 20% от исходного. Такая динамика соответствует результатам многих наблюдений, в которых использовали ГИБП: повышение уровня липидных фракций параллельно снижению воспалительной активности



(так называемый липидный парадокс). Это может объясняться нарушением функции ЛПВП у пациентов с активным РА по сравнению с условно здоровыми. Терапия ТОФА приводила к снижению катаболизма эфиров холестерина и нормализации средней концентрации холестерина (соответствовала таковой у здоровых), одновременно отмечено улучшение таких показателей, как биомаркеры дисфункции ЛПВП, включая повышение продукции ЛПВП — АпоА1.

Проф. А.М. Лула (Санкт-Петербург) остановился на вопросах гематологической безопасности, включая отклонения в анализах крови, которые могут отмечаться во время терапии ТОФА, их значении и обратимости, а также мониторинге, рекомендуемом во время терапии. В исследованиях 3-й фазы и LTE средняя концентрация гемоглобина оставалась стабильной или повышалась относительно исходного уровня у пациентов, получавших ТОФА [3, 4]. У пациентов, принимавших ТОФА в дозе 5 мг, как правило, наблюдалось среднее повышение концентрации гемоглобина, тогда как у пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг, этот показатель не изменялся, как и в группе плацебо (ПЛ). Это может быть связано с положительным действием ТОФА на анемию при хроническом РА при использовании дозы 5 мг 2 раза в сутки, тогда как полезный эффект препарата в дозе 10 мг 2 раза в сутки может быть перекрыт его влиянием на систему гемопоеза (возможно, вследствие ингибирования сигнального пути эритропоэтина через JAK2). Дозозависимое уменьшение среднего абсолютного количества нейтрофилов, достигшее плато в течение 3 мес терапии, отмечалось у пациентов с РА, получавших ТОФА. Количество нейтрофилов в основном находилось в пределах нормы в течение всего периода терапии. После прекращения приема ТОФА количество нейтрофилов восстанавливалось дозозависимо на протяжении 6 нед. Среднее снижение количества нейтрофилов в такой же степени, как и при применении ТОФА, отмечалось у пациентов, получавших АДА, одновременно с уменьшением показателей острой фазы воспаления. Это свидетельствует о том, что изменение количества нейтрофилов может быть связано в первую очередь с уменьшением воспаления и неспецифично для механизма действия ТОФА.

Применение ТОФА у больных с сопутствующей патологией и его взаимодействие с другими препаратами рассмотрены в докладе проф. Г.В. Лукиной (Москва). ТОФА быстро всасывается, что позволяет предположить быстрое начало действия, и обладает предсказуемой фармакокинетикой, может быстро выводиться из организма при развитии токсичности. ТОФА можно применять у пациентов с нарушением функции почек и печени легкой степени выраженности, а при условии коррекции дозы — и у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени выраженности и умеренным или выраженным нарушением функции почек. На безопасность ТОФА не влияют масса тела, возраст, пол, раса и прием пищи. Вследствие метаболизма ТОФА в печени существует некоторый риск лекарственного взаимодействия, но вероятность взаимодействия с сопутствующей терапией, в том числе с метотрексатом (МТ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), мидазоламом, метформином и пероральными контрацептивами, является низкой.

Также проф. Г.В. Лукина охарактеризовала ситуацию с риском развития туберкулеза (ТБ) на фоне терапии ТОФА. Всего во время исследований 2-й и 3-й фазы и LTE у 6921 пациента

зарегистрировано 12 случаев предполагаемого активного ТБ; все эти случаи наблюдались в исследованиях 3-й фазы или LTE. У пациентов, получавших ПЛ или АДА, за 203 и 179 пациентов-лет соответственно не отмечалось случаев ТБ. Среди случаев ТБ 11 (92%) возникли у пациентов с исходно отрицательными результатами квантиферонового теста или туберкулиновой пробы, 10 (83%) — у пациентов, проживающих в странах с высокой фоновой частотой ТБ, 9 (75%) — у пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки; отмечено 4 (33%) случая внелегочного ТБ. Данные длительного наблюдения не выявили повышения риска развития ТБ. У пациентов, у которых в исследовании был выявлен и пролечен скрытый ТБ, случаев ТБ не зарегистрировано ($n=209$ для пациентов, рандомизированных в группы ТОФА или ПЛ/ТОФА). Таким образом, в целом эти данные близки к таковым при терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО). Необходимы дальнейшие длительные наблюдения для окончательно прояснения ситуации.

Вопросы безопасности ТОФА в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и функции почек представлены в докладе д.м.н. Д. Абдулганиевой (Казань). Было отмечено, что повышение уровня АЛТ и АСТ на фоне терапии ТОФА наблюдалось нечасто, и эти показатели достоверно отличались от таковых при использовании ПЛ. В специальном исследовании 2-й фазы ни у одного из пациентов с уровнем АСТ или АЛТ >3 верхних границ нормы (ВГН) не отмечалось повышения концентрации общего билирубина >2 ВГН. В исследовании ORAL Start (сравнение монотерапии ТОФА и МТ) частота повышения уровня трансаминаз >4 ВГН при терапии ТОФА составила 2,2%, при терапии МТ — 3,8%. Важным вопросом является возможность перфораций в нижнем отделе ЖКТ, наблюдаемых при использовании других препаратов, ингибирующих интерлейкин (ИЛ) 6 (тоцилизумаб — ТЦЗ). При анализе более 12 тыс. пациентов-лет наблюдения [2] большинство случаев перфораций отмечено в нижнем отделе ЖКТ — у 12 из 13 пациентов с перфорациями. Из них в 7 случаях перфорации были в области дивертикула и трактовались исследователями как связанные с дивертикулитом, в 1 случае со смертельным исходом перфорация была вызвана аппендицитом, все больные также получали сопутствующую терапию МТ, глюкокортикоидами или НПВП. Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови при терапии ТОФА отмечалось у ряда пациентов с РА ($<1\%$ пациентов в исследованиях 3-й фазы), исходная концентрация креатинина в сыворотке крови имела обратную корреляцию с исходной концентрацией СРБ к 3-му месяцу, после чего наблюдалась тенденция к выходу ее на плато с небольшой дозозависимостью. Это повышение было более выраженным, чем при применении ПЛ или АДА, и преимущественно обратимым в течение 2–6 нед после отмены терапии. У пациентов с повышением уровня креатинина $>10\%$ относительно исходного не наблюдалось тенденции к его дальнейшему увеличению в рамках LTE. Процент пациентов, которым потребовалась отмена терапии вследствие последовательного повышения этого показателя $>50\%$ от среднего исходного уровня/скрининга, была низкой. Почечная недостаточность возникала редко, ее причины были идентичны таковым в общей популяции (дегидратация, сепсис, другие серьезные заболевания).



К.м.н. Л.И. Мясоутова (Казань) рассмотрела случаи злокачественных новообразований у пациентов, получавших ТОФА. Известно, что у пациентов с РА наблюдается повышение частоты некоторых типов злокачественных новообразований: лимфогранулематоза, неходжкинской лимфомы, лейкоза, немеланомного рака кожи (НМРК), рака легких. Это накладывает отпечаток на интерпретацию результатов наблюдений больных, получающих все виды иммуносупрессивной терапии. Общая частота злокачественных новообразований при терапии ТОФА составила 0,94 на 100 пациентов-лет. Частота в исследованиях 3-й фазы и LTE была идентичной в группах терапии на фоне различных доз и не отличалась от общей частоты. В группе ПЛ не зарегистрировано случаев злокачественных новообразований, за исключением НМРК. В целом риск злокачественных новообразований у пациентов, принимавших ТОФА в рамках рандомизированных клинических исследований, был стабильным и соответствовал риску у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА. Риск злокачественных новообразований в целом (за исключением НМРК), рака легких, рака молочной железы, лимфомы и НМРК соответствовал опубликованным данным для ГИБП и БПВП и не нарастал с течением времени. Для дальнейшей оценки риска злокачественных новообразований у пациентов с РА, получающих ТОФА, необходимы данные длительного наблюдения.

Проф. Б.С. Белов (Москва) уделит внимание серьезным нежелательным явлениям (НЯ). Было отмечено, что данные исследований ТОФА широко репрезентативны, поскольку в них участвовали больные разных возрастных групп, в том числе старше 65 лет, из разных регионов мира, различной расовой принадлежности, а также имевшие значительное количество коморбидных состояний (сахарный диабет и др.), способствующих развитию инфекций. Профиль НЯ на фоне терапии ТОФА (по типам и степени выраженности НЯ) в целом соответствовал профилю безопасности ингибиторов ФНО и других ГИБП. НЯ, как правило, имели легкую или умеренную степень выраженности и обычно не требовали полной отмены препарата. В исследованиях 3-й фазы частота серьезных НЯ в группе ТОФА была идентична таковой в группе ПЛ или АДА. Частота серьезных НЯ в долгосрочных продленных фазах (LTE) была идентична таковой в исследованиях 3-й фазы, что указывает на отсутствие повышения частоты таких НЯ со временем. Риск развития серьезных и оппортунистических инфекций при применении ТОФА был выше, чем у пациентов, получавших ПЛ, но идентичным та-

ковому при применении ГИБП. По данным длительного наблюдения большой когорты больных, средняя частота серьезных инфекций составила 2,93 на 100 пациентов-лет. Наиболее частыми серьезными инфекциями были: пневмония, *herpes zoster* и инфекции мочевыводящих путей. Большинство инфекций, возникших у пациентов, получавших ТОФА, имели легкую или умеренную степень выраженности, поддавались терапии и не требовали отмены препарата.

Большой интерес вызвало выступление проф. В. Combe (Франция). Он рассмотрел наиболее животрепещущие вопросы безопасности ТОФА, в первую очередь развитие *herpes zoster*. Частота этого осложнения в исследованиях 3-й фазы и LTE на фоне терапии ТОФА действительно была достаточно высокой и составила 4,23–4,74 на 100 пациентов-лет по сравнению с 1,49 в группе ПЛ и 2,81 в группе сравнения, получавшей АДА. Наиболее часто *herpes zoster* возникал у больных из Юго-Восточной Азии и значительно реже — у больных из Европы. В первые месяцы лечения частота герпеса была в 2,5 раза выше у больных, получавших ТОФА 10 мг 2 раза в сутки, по сравнению с таковой у пациентов, леченных меньшей дозой, затем картина выравнивалась. Основным методом борьбы с опасностью возникновения этого осложнения проф. В. Combe считает вакцинацию. Вопросы вакцинации, в частности современные рекомендации, были рассмотрены им в отдельном докладе.

В процессе обсуждения члены ЭС пришли к выводу, что больным РА, у которых планируется иммуносупрессивная терапия (в частности, терапия ТОФА), необходимо рекомендовать вакцинацию пневмококковой вакциной, вакцинацию против гриппа (с определенной коррекцией в зависимости от эпидемиологической ситуации) и против *herpes zoster* (поднимались также вопросы доступности последней вакцины в Российской Федерации). В субисследовании ORAL Sequel было показано, что на фоне лечения ТОФА сохраняется достаточный иммунный ответ на пневмококковую и гриппозную вакцины.

Симпозиум «Новые возможности таргетной терапии ревматоидного артрита» проходил под председательством академика РАН Е.Л. Насонова и д.м.н. Д.Е. Каратеева и был посвящен новым аспектам эффективности и безопасности ТОФА при длительном применении.

Доклад академика Е.Л. Насонова (Москва) был посвящен перспективам применения ТОФА в ревматологии. Автор подчеркнул важность и перспективность самого направления применения тсБПВП в ревматологии. Большое внимание в

ИНФОРМАЦИЯ

докладе было уделено механизмам действия ингибиторов киназ и ТОФА, в частности, указано также на наличие ряда вопросов, связанных с отсутствием прямого влияния ТОФА на ФНО-зависимые механизмы патогенеза РА. Отмечена возможность применения ТОФА при других аутоиммунных состояниях, таких как аутоиммунная алопеция. При РА особый интерес представляют результаты исследования ORAL Start, в котором сравнивалась эффективность монотерапии ТОФА и МТ у «МТ-наивных» пациентов и проведен критический разбор методик формирования сравниваемых групп, поскольку отсутствие терапии МТ в анамнезе подразумевает, что такие пациенты до включения в исследование не получали лечения в соответствии с современными принципами терапии РА.

Академик РАН Е.Л. Насонов еще раз напомнил об ограниченности опыта применения ТОФА в реальной практике и ряде нерешенных проблем безопасности, в частности относительно высокой частоте развития *herpes zoster*, и обозначил пути решения этих насущных вопросов, главный из которых — накопление собственного опыта применения препарата.

Важным вопросам терапии ТОФА был посвящен доклад д.м.н. Д.Е. Каратеева (Москва) «Результаты применения тофацитиниба до начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами». Программа исследований ТОФА в 3-й фазе плацебоконтролируемых клинических испытаний включала изучение его эффективности при недостаточном ответе на БПВП, включая МТ, в комбинации и монотерапии.

В исследование ORAL Solo вошли больные РА с недостаточной эффективностью традиционных БПВП, проводилось сравнение терапии БПВП и монотерапии ТОФА, при этом по частоте достижения улучшения по ACR50 группа ТОФА достоверно превосходила группу БПВП уже через 2 нед лечения, эффект сохранялся до 6 мес наблюдения. К 3 мес терапии показатели ACR20 и улучшение функционального индекса HAQ были достоверно лучше, чем в группе сравнения, для обеих доз ТОФА — 5 и 10 мг 2 раза в сутки. Наблюдалось значительное улучшение всех показателей SF-36.

В исследовании ORAL Sync проводилось сравнение комбинированной терапии ТОФА и БПВП с терапией БПВП и ПЛ у больных РА, ранее не отвечавших на традиционные БПВП. ТОФА в дозе 5 и 10 мг продемонстрировал достоверный клинический эффект: улучшение клинических симптомов РА и функционального состояния через 6 мес. Эффект развивался быстро и был стабильным в течение 12 мес.

В исследовании ORAL Standard больные РА, ранее недостаточно отвечавшие на лечение МТ, были рандомизированы в группы, получавшие МТ + ТОФА, МТ + ПЛ, а также МТ + ГИБП (АДА). В результате доля пациентов, достигших ремиссии по DAS28 4 (СОЭ) к 6 мес, была значительно выше для обеих доз ТОФА по сравнению с ПЛ. ТОФА в дозе 5 мг по эффективности был сопоставим с

АДА (контрольная группа). Ответ по показателям ACR20, ACR50, ACR70 и динамика HAQ были сопоставимы или даже выше в группах ТОФА 5 мг или 10 мг по сравнению с группой контроля (АДА).

Влияние ТОФА на рентгенологическое прогрессирование РА было темой доклада проф. Н.В. Чичасовой (Москва). В исследованиях ORAL Start и ORAL Scan была убедительно продемонстрирована способность ТОФА тормозить развитие деструкции хряща и кости у больных РА. Были обсуждены методические аспекты данных исследований, что необходимо для правильного понимания их результатов. В целом влияние на рентгенологическое прогрессирование подчеркивает наличие у ТОФА собственно базисного эффекта в отношении РА.

Проф. В. Combe (Франция) в докладе «Результаты долгосрочной безопасности применения тофацитиниба: обзор программ длительного наблюдения и реальная практика» представил новые данные о длительном применении ТОФА в рамках продленной фазы клинических исследований (LTE) и в реальной практике. Суммированы данные наблюдения в LTE 5671 больного (12 664 пациентов-лет) [2]. Больные получали ТОФА как в монотерапии, так и в комбинации с МТ или другими БПВП. ТОФА назначали как препарат 1-й линии после недостаточного ответа на МТ и другие БПВП, а также в качестве препарата 2-й линии (после неэффективности ≥ 1 ГИБП). Обширный опыт применения подтверждает эффективность ТОФА, выявленную в исследованиях 3-й фазы, и не демонстрирует новых «красных флагов» в отношении его безопасности, что, конечно же, является ключевым результатом.

К настоящему времени уже имеются определенные данные регистров о практическом применении ТОФА. Так, в швейцарский регистр SCQM включено 57 больных, получавших ТОФА, 7 из них препарат назначали в качестве 1-го ряда после неэффективности БПВП, остальные ранее получали ≥ 1 ГИБП; 42% находились на монотерапии ТОФА (без БПВП). Зафиксировано 9 отмен препарата, преимущественно из-за НЯ, однако не было случаев серьезных НЯ. В американском регистре CORRONA собраны данные о 300 больных РА, которым инициирована терапия ТОФА. Предварительные данные этого регистра подтверждают, что общий профиль безопасности ТОФА соответствует таковому для ГИБП.

ЭС и симпозиум продемонстрировали огромный интерес врачей к новым методам терапии РА, в частности к препарату ТОФА. Несомненно, требуется накопление российского опыта применения этого нового класса противовоспалительных препаратов, использование которых открывает широкие перспективы для улучшения качества лечения этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charles-Schoeman C, Wicker P, Sechtem U, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral Jak inhibitor. THU0136, EULAR 2012.
2. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al. Integrated Safety Analysis of Tofacitinib in RA Clinical Trials with a Cumulative Exposure of 12664 Patient-years. OP0154. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5656.
3. FDA Advisory Committee Meeting, 9 May 2012 (NDA 203214). Briefing book. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM302960.pdf>
4. FDA Advisory Committee Meeting, 9 May 2012 (NDA 203214). Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM304200.pdf>

Д.Е. Каратеев,
ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»



Иммуногенность биологических молекул — важнейший фактор, влияющий на эффективность терапии

Симпозиум «Слагаемые успеха терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматических заболеваниях» был посвящен вопросам прогнозирования клинического ответа на терапию ГИБП при различных ревматических заболеваниях — РА, АС, ПсА. С докладами выступили российские и зарубежные специалисты.

Современным возможностям прогнозирования ответа на терапию ГИБП был посвящен доклад *академика РАН Е.Л. Насонова (Москва)*. Основная идея доклада состояла в том, что современная биологическая терапия должна быть ориентирована на стратегию «Лечение до достижения цели» («Treat to target» — T2T). А это возможно только при объективном мониторинге эффективности проводимой терапии.

Академик РАН Е.Л. Насонов подчеркнул необходимость изучения иммуногенности ГИБП как важного фактора снижения клинического ответа на лечение и увеличения риска инфузионных осложнений. Обращено внимание, что этанерцепт (ЭТЦ) (человеческий растворимый рекомбинантный рецептор ФНО II типа, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG человека) обладает наименьшей иммуногенностью по сравнению с другими ингибиторами ФНО α и не индуцирует выработку нейтрализующих антител к препаратам (АТП), блокирующих функционально активные участки ГИБП. Однако у больных РА монотерапия ЭТЦ значительно менее эффективна, чем его комбинация с МТ. Последний не только снижает риск образования антител к ингибиторам ФНО α , но и усиливает иммуносупрессивное действие данной группы ГИБП, в частности способность ЭТЦ подавлять патологическую активацию В-лимфоцитов. При этом в отличие от прямого влияния ЭТЦ на В-клетки через подавление синтеза BAFF и увеличение числа фолликулярных Т-хелперов в крови МТ оказывает прямое анти-В-клеточное действие, уменьшая количество переходных В-клеток и продукцию иммуноглобулинов.

S. Garces (Португалия) сообщила о современных лабораторных методах оценки иммуногенности ГИБП с использованием иммуноферментного и радиоиммунного анализа, позволяющих с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью определять концентрацию ГИБП и антител к ним в сыворотке крови.

В докладе *S. Garces* подробно охарактеризованы механизмы и последствия развития иммуногенности на фоне терапии ГИБП. Были представлены также результаты проведенного автором метаанализа значения иммуногенности ГИБП в терапии аутоиммунных заболеваний и проект предварительного алгоритма тестирования пациентов. Известно, что все ГИБП, являясь сложными белковыми молекулами, могут индуцировать образование антител, включая АТП, которые существенно изменяют фармакокинетические и фармакодинамические свойства лекарственного средства. Из 2082 тематических публикаций были отобраны 17, наиболее соответствующих задаче анализа — оценить, как иммуногенность влияет на клинический ответ на лечение, а сопутствующая иммуносупрессивная терапия — на образование АТП.

Этот анализ позволил сделать ряд важных выводов. Иммуногенность ГИБП — важный аспект, который оказывает влияние на достижение эффекта биологической терапии, особенно в долгосрочной перспективе. Согласно результатам метаанализа, обнаружение антител к инфликсимабу и АДА у 865 пациентов с РА, АС, ПсА и воспалительными заболеваниями кишечника сопровождается снижением клинического эффекта данных ГИБП на 68%. Наличие АТП, особенно нейтрализующих, резко снижает эффективность и повышает вероятность отмены препарата. По мнению *д-ра S. Garces*, определение концентрации ГИБП и уровня антител к нему в сыворотке крови необходимо внедрить в рутинную практику ревматолога. Оценка эффективности и необходимости переключения должна проводиться после определения концентраций препарата и антител и их оценки. На определении этих параметров основан алгоритм, предложенный *S. Garces* в 2013 г. Этот алгоритм предполагает определение уровня ГИБП и АТП в сопоставлении с клиническим эффектом терапии для принятия решения о необходимости изменения дозы и интервалов вве-

дения препарата (интенсификация, редукция или прекращение терапии), о переходе на альтернативный ингибитор ФНО α , о переключении на другой класс ГИБП. Применение данного алгоритма в реальной клинической практике позволяет достичь оптимального ответа на ГИБП и эффективно контролировать активность болезни. Сопутствующее назначение иммуносупрессоров, в первую очередь МТ, является важнейшим фактором, предотвращающим образование АТП. Так, было показано, что при применении АДА на фоне терапии МТ или азатиоприном (АЗА) частота обнаружения АТП снижается на 41% по сравнению с таковой у больных, не получавших эти препараты. Имеет существенное значение то, что среди всех ГИБП (по крайней мере среди всех ингибиторов ФНО α) этанерцепт (ЭЦ) демонстрирует минимальный уровень образования АТП. Для получения максимального долгосрочного эффекта терапии первый ГИБП должен обладать минимальной иммуногенностью (автор считает, что с этой точки зрения оптимальный препарат — ЭЦ).

В докладе *д.м.н. Т.В. Кортаевой (Москва)* были более широко представлены факторы, которые могут препятствовать достижению эффекта терапии у пациентов со спондилоартритами. Автор подчеркнула, что иммуногенность ГИБП становится все более актуальной проблемой и не учитывать ее нельзя. Проведено сравнение иммуногенности различных ингибиторов ФНО α при лечении спондилоартритов и представлены новые данные литературы, касающиеся использования транскриптомных и протеомных биомаркеров для оценки эффективности терапии ПсА.

В завершение симпозиума *д.м.н. Е.Н. Александрова (Москва)* представила практическим врачам весь спектр диагностических и лабораторных опций, которые могут применяться для мониторинга состояния больных на фоне терапии ГИБП в настоящее время. Определение уровня препарата и АТП технически возможно в наших условиях.

Показано, что исследование в крови, моче, синовиальной жидкости, биоптатах синовиальной ткани, почки и других органов и тканей генетических, геномных, транскриптомных, протеомных и метаболических биомаркеров с помощью классических, униплексных методов иммунного анализа, а также мультиплексных технологий, основанных на применении ДНК- и белковых микрочипов, полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, позволяет наряду с диагностикой ревматических заболеваний в ранней стадии (диагностические биомаркеры), оценкой активности и прогноза заболевания (прогностические биомаркеры) осуществлять персонифицированный мониторинг активности патологического процесса на фоне терапии, прогнозировать эффективность и безопасность лечения ГИБП (фармакотерапевтические биомаркеры), что создает реальные предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения этими препаратами.

В заключение *академик РАН Е.Л. Насонов* высоко оценил прозвучавшие на симпозиуме доклады, отметив их новизну и практическое значение.

*Д.м.н. Д.Е. Каратеев, д.м.н. Е.Н. Александрова,
ФГБНУ «ННИИР им. В.А. Насоновой»*

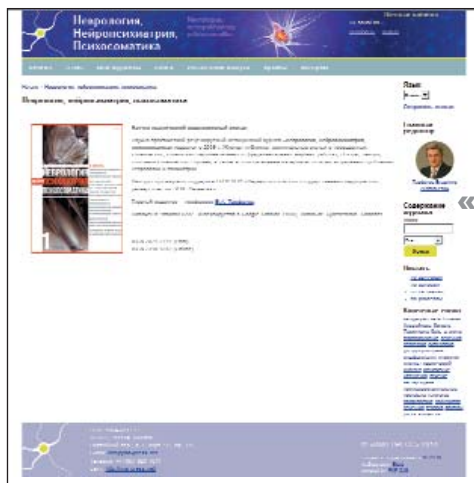
Все выпуски журналов «Современная ревматология», «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», «Научно-практическая ревматология» представлены

на сайтах:



«Современная ревматология»

mrj.ima-press.net



«Неврология, нейропсихиатрия,
психосоматика»

nnp.ima-press.net



«Научно-практическая ревматология»

rsp.ima-press.net

www.rsp-j.ru