

# СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

## НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## Ответственный секретарь

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Б.С. Белов**, *д.м.н., Москва, Россия*  
**Е.А. Галушко**, *д.м.н., Москва, Россия*  
**А.Е. Каратеев**, *д.м.н., Москва, Россия*  
**Т.В. Попкова**, *д.м.н., Москва, Россия*  
**Т.А. Раскина**, *д.м.н., Кемерово, 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*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

## 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.A. Galushko**, *MD, DSc, Moscow, Russia*  
**A.E. Karateev**, *MD, DSc, Moscow, Russia*  
**T.V. Popkova**, *MD, DSc, Moscow, Russia*  
**T.A. Raskina**, *MD, DSc, Kemerovo, Russia*  
**S.O. Salugina**, *MD, DSc, Moscow, Russia*  
**N.V. Toroptsova**, *MD, DSc, Moscow, Russia*  
**N.A. Shostak**, *MD, DSc, Moscow, Russia*

## ASSOCIATE EDITORS

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

## 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>

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**

2015, том 9, № 2

Современная  
ревматология.  
2015;9(2):1–96

Отпечатано  
в типографии  
«Деком»

Тираж 3000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЛЕКЦИЯ

*Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А.*

«Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1 .....	4
---	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л.*

Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$ канакиумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола .....	16
---	----

*Раскина Т.А., Пирогова О.А., Зобнина О.В., Пинтова Г.А.*

Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита .....	23
---	----

*Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е.*

Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита .....	28
--	----

*Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Горячев Д.В., Аношенкова О.Н.,*

*Антонова Е.А., Ильевский И.Ю., Семагина О.В., Ясюкевич Н.В.*

Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования .....	33
--	----

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Каратеев А.Е., Алексеева Л.И.*

Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма .....	37
---	----

## ОБЗОРЫ

*Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю.*

Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба — нового лекарственного средства для лечения псориазического артрита и псориаза .....	51
--	----

*Клюквина Н.Г.*

Системная красная волчанка и витамин D .....	57
--	----

*Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.*

Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов .....	66
---	----

*Лучихина Е.Л.*

Нимесулид при ревматоидном артрите .....	75
--	----

*Чичасова Н.В.*

Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность .....	83
---	----

## ИНФОРМАЦИЯ

*Каратеев Д.Е.*

Европейский форум по регистрам (EU Registries Forum Meeting) — новый шаг в развитии международного сотрудничества в области регистров больных с ревматическими заболеваниями .....	91
--	----

Резолюция по результатам мероприятий, приуроченных к Всемирному дню волчанки: конференции Ассоциации Ревматологов России «Системная красная волчанка» и пресс-конференции «Всемирный день волчанки — заболевание с женским лицом» (27 апреля 2015 г.) .....	94
---	----

# C O N T E N T S

## LECTURES

*Karateev A.E., Karateev D.E., Orlova E.S., Ermakova Yu.A.*

Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1 .....	4
--	---

## ORIGINAL STUDIES

*Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L.*

Clinical experience with the interleukin-1 $\beta$ blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used .....	16
--	----

*Raskina T.A., Pirogova O.A., Zobnina O.V., Pintova G.A.*

Indicators of the osteoclastogenesis system in men with different clinical types of ankylosing spondylitis .....	23
--	----

*Babaeva A.R., Kalinina E.V., Karateev D.E.*

Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis .....	28
--	----

*Balabanova R.M., Dubinina T.V., Goryachev D.V., Anoshenkova O.N., Antonova E.A., Ilyevsky I.Yu., Semagina O.V., Yasyukevich N.V.*

Efficiency and safety of leflunomide in rheumatoid arthritis: Results of a Russian observational multicenter of trial .....	33
---	----

## DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHMS FOR RHEUMATIC DISEASES

*Karateev A.E., Alekseeva L.I.*

Analgesic treatment, by using a systemic algorithm .....	37
--	----

## REVIEWS

*Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.*

Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis .....	51
---	----

*Klyukvina N.G.*

Systemic lupus erythematosus and vitamin D .....	57
--	----

*Chichasova N.V., Imametdinova G.R.*

Treatment in patients with osteoarthritis at different sites: Place of slow-acting drugs .....	66
--	----

*Luchikhina E.L.*

Nimesulide in rheumatoid arthritis .....	75
--	----

*Chichasova N.V.*

Therapy for locomotor apparatus diseases: Efficiency and safety .....	83
---	----

## INFORMATION

*Karateev D.E.*

EU Registries Forum Meeting is a new step in the development of international cooperation in rheumatic diseases registries .....	91
--	----

Resolution on the results of events dedicated to the World Systemic Lupus Erythematosus Day:

Systemic Lupus Erythematosus Conferences of the Association of Rheumatologists of Russia and the World

Systemic Lupus Erythematosus Day is a Disease That has a Woman's Face Press Conference (April 27, 2015) .....	94
---	----

# «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1

Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ревматическая патология околосуставных мягких тканей – РПОМТ (тендиниты, теносиновиты, бурситы и др.) является одной из наиболее частых причин потери трудоспособности и обращения за медицинской помощью. Лечение пациентов с РПОМТ составляет важную часть работы практикующих ревматологов. Но, к сожалению, в последние годы вопросы диагностики и терапии этой патологии относительно редко обсуждаются на страницах российских медицинских изданий, а также научных съездах и конференциях ревматологов. Настоящий обзор призван освежить интерес врачей к данной проблеме. В первой части обзора кратко рассмотрены общие вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностики РПОМТ верхней конечности, такие как тендинит мышц вращающей манжеты плеча, латеральный и медиальный эпикондилит, стенозирующий теносиновит сгибателей пальцев, синдром де Кервена и синдром запястного канала.

**Ключевые слова:** ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности; патогенез; диагностика; тендинит мышц вращающей манжеты плеча; латеральный и медиальный эпикондилит; стенозирующий теносиновит сгибателей пальцев; синдром де Кервена; синдром запястного канала.

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

**Для ссылки:** Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Орлова ЕС, Ермакова ЮА. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1. Современная ревматология. 2015;9(2):4–15.

*Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1*

*Karateev A.E., Karateev D.E., Orlova E.S., Ermakova Yu.A.*

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

*Rheumatic diseases of juxta-articular soft tissues (RDJAST) (tendinitis, tenosynovitis, bursitis, etc.) are one of the most common causes of disability and one of the most common reasons for seeking medical advice. To manage patients with RDJAST is an important part of practising rheumatologists' work. But unfortunately, the issues of diagnosis and therapy of this pathology have been relatively rarely discussed on the pages of Russian medical journals and at the scientific congresses and conferences of rheumatologists in recent years. This review is to refresh physicians' interest in this problem. Part 1 of this review briefly considers the general issues relating to the epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of RDJAST of the upper extremity, such as rotator cuff tendinitis, lateral and medial epicondylitis, stenosing flexor tenosynovitis, de Quervain's syndrome, and carpal tunnel syndrome.*

**Key words:** rheumatoid disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity; pathogenesis; diagnosis; rotator cuff tendinitis; lateral and medial epicondylitis; stenosing flexor tenosynovitis; de Quervain's syndrome; carpal tunnel syndrome.

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

**For reference:** Karateev AE, Karateev DE, Orlova ES, Ermakova YuA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 1. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):4–15.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-4-15>

Основной областью профессионального интереса ревматологов считается лечение тяжелых, угрожающих жизни системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, подагра и др. Это – «большая» ревматология, область высоких достижений, где нашли практическое применение последние открытия медицинской науки и новейшие разработки фармакологической индуст-

рии. Сегодня основой успешного лечения ревматических заболеваний являются точное знание главных элементов их патогенеза, использование методик ранней диагностики, в том числе высокоточных лабораторных и инструментальных тестов, обязательная оценка тяжести болезни с помощью стандартизированных индексов, а также применение целенаправленной (таргетной) патогенетической терапии [1, 2].

## Л Е К Ц И Я

Однако больные с системными воспалительными заболеваниями составляют лишь относительно небольшую часть тех, кто страдает поражением опорно-двигательного аппарата. Основной «ревматологический контингент» в общей клинической практике представлен пациентами с такими распространенными болезнями, как остеоартроз (ОА), неспецифическая боль в спине и ревматическая патология околосуставных мягких тканей (РПОМТ). Это подтверждает анализ структуры болезней костно-мышечной системы (БКМС) за 2011 г., проведенный Р.М. Балабановой и Ш.Ф. Эрдесом. По данным Минздрава России (отчетная форма №12), в России наблюдалось 16 227 тыс. больных с БКМС, среди которых собственно ревматические болезни имели 4465 тыс. (27,3%), причем большинство из них — 3851 тыс. (86,2%) — страдали ОА. Соответственно, остальные случаи приходились на «болезни мягких тканей, различные дорсо- и артропатии, поражения сухожильного аппарата, остео- и хондропатии» [3].

РПОМТ — одна из самых частых причин обращения к ревматологу, травматологу и врачу общей практики [4–7]. Но, тем не менее, в России поражение околосуставных мягких тканей как самостоятельная проблема достаточно редко становится предметом обсуждения на научных конференциях и в медицинской литературе. Ведь социальное значение этой патологии не столь велико, как системных ревматических заболеваний или ОА, — она не угрожает жизни и не так часто приводит к инвалидизации [1, 2, 8]. В этой области ревматологии за последние десятилетия не было ярких открытий, не предложено принципиально новых подходов в диагностике и патогенетической терапии. Это — «малая» ревматология, которая воспринимается многими специалистами как часть рутинной практики, далекая от основного направления медицинской науки.

Но, как ни парадоксально, именно знание особенностей «малой» ревматологии может считаться одним из принципиальных показателей профессионализма врача, занимающегося ведением больных с патологией опорно-двигательного аппарата. Ведь точная диагностика и успех терапии здесь в наибольшей степени определяются уровнем его классического образования, опытом и практическими навыками.

К «малой» ревматологии следует отнести энтезиты, тендиниты, теносиновиты, бурситы — несистемную (т. е. не являющуюся симптомом какого-либо ревматического заболевания) патологию связочного аппарата и ассоциированных с ним структур, которая возникает вследствие травмы или длительных биомеханических нарушений и характеризуется локальным воспалением, болью и нарушением функции опорно-двигательной системы в данной анатомической области [4–7].

Наличие явной связи между повреждением и типичным нагрузочным движением в некоторых случаях определяет название патологического процесса. Например, латеральный эпикондилит развивается при длительном напряжении мышц, разгибающих запястье, которые крепятся к латеральному надмыщелку плечевой кости [9, 10]. Такая нагрузка возникает при игре в теннис, поэтому данная патология, по предложению английского хирурга Н. Morris, с 1882 г. носит соответствующее название — «теннисный локоть» [11].

Конечно, РПОМТ возникает не только при спортивных нагрузках, в большей степени она характерна для людей, за-

нятых физическим трудом. Латеральный и медиальный эпикондилит, как и теносиновит де Кервена, нередко развивается у массажистов, слесарей, монтажников, маляров и др. [12–16]. Кроме того, значительная нагрузка на определенные группы мышц способна спровоцировать острое повреждение и последующее локальное воспаление околосуставных структур у людей, не привычных к определенной профессиональной деятельности, но вынужденных заниматься ею в силу сложившихся обстоятельств. Так, типичной российской проблемой можно считать развитие патологии околосуставных мягких тканей у людей, решивших своими силами заняться строительством или ремонтом [17].

В современных условиях существенно снизилась потребность в монотонной тяжелой физической работе, которая ранее была основной причиной развития РПОМТ. Однако новое время определяет новые проблемы: так, сегодня важнейшей причиной развития повреждения связочного аппарата становится активное использование компьютерной техники и мобильных телефонов [16, 18]. Очень показательны данные, полученные учеными из Пакистана М. Ali и соавт. [19], которые проанализировали зависимость между развитием признаков синдрома де Кервена (см. ниже) и написанием SMS сообщений у 300 студентов (соотношение мужчин и женщин — 1:4). Как оказалось, 32% обследованных ежедневно отсылали от 50 до 100 SMS (!), и такая «активность» четко ассоциировалась с появлением боли в области большого пальца и положительным тестом Финкельштейна.

Связочный аппарат, сухожилия мышц и ассоциированные с ними околосуставные структуры — самостоятельная и очень важная часть опорно-двигательного аппарата, эффективная работа которого зависит от слаженного взаимодействия всех его элементов [20, 21]. Особого внимания заслуживают строение и физиология сухожилий, которые не просто передают усилия от мышцы к соответствующей кости, взаимодействуя с биологическими блоками (костными элементами, стенками каналов, связками) и элементами, облегчающими скольжение (синовиальные влагалиты и сумки), а определяют точное направление движения и амортизируют возникающее напряжение, препятствуя травматизации мягких тканей. Сухожилия представляют собой самостоятельный орган, обладающий сложной структурой, которую можно описать как «пучок пучков». Плотные, хорошо организованные коллагеновые (80–90%) и эластиновые (1–3%) волокна формируют своеобразные канаты, окруженные плотной фиброзной оболочкой. Несколько таких «канатов» объединяются в более крупный «канат», окруженный собственной оболочкой (перитендон) — это пучки 2-го порядка, которые, соединяясь, в свою очередь формируют цельную структуру сухожилия. Такое строение позволяет совершать внутренние скользящие движения (в пределах перитендона), когда сухожилие выступает или в виде жесткой структуры, или растягивается, амортизируя нагрузку и препятствуя повреждению мышечной ткани. Скольжение облегчает биологическая «смазка», заполняющая пространство между пучками волокон и перитендоном: она содержит протеогликановый комплекс и близка по составу к синовиальной жидкости сустава [22–25].

Очевидно, что успешное функционирование сухожилия как сложного биологического объекта зависит от эффективного кровоснабжения и метаболизма, а нарушение тро-

## ЛЕКЦИЯ

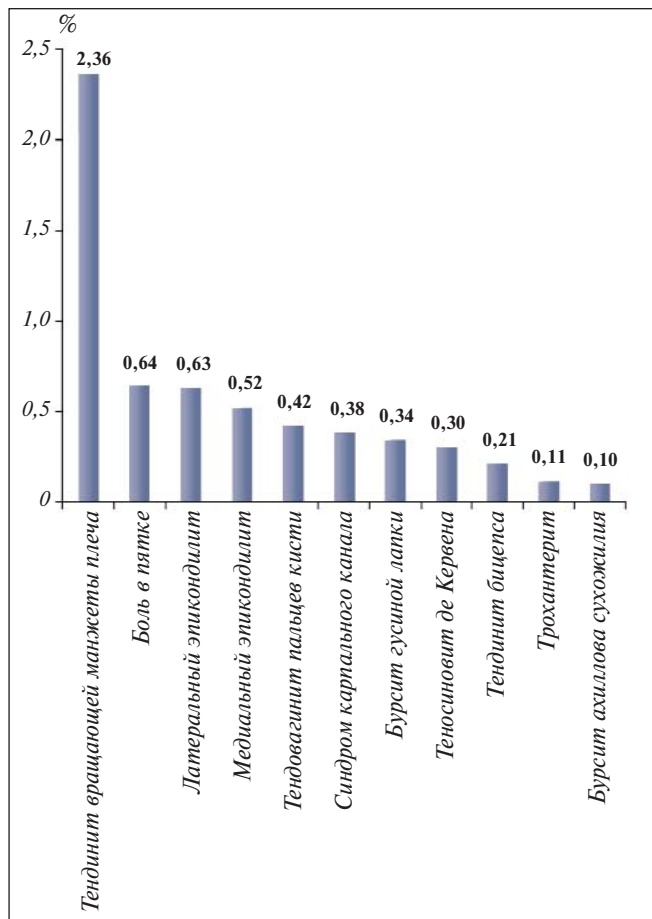


Рис. 1. РПОМТ у 12 686 жителей Мехико

фики и обмена веществ будет закономерно приводить к снижению его устойчивости. Так, в течение 24–36 ч после серьезной спортивной нагрузки отмечается интенсивный катаболизм коллагеновых волокон, что подтверждается повышением концентрации в крови такого биомаркера, как С-концевые телопептиды. В то же время запускается защитный механизм репарации: возрастает экспрессия генов коллагена I и III типов (с пиком через 24 ч), которая сохраняется в течение 70–80 ч. Соответственно, повторные нагрузки, приходящиеся на период восстановления, могут нарушить процесс ремоделирования ткани сухожилия и способствовать его дальнейшему повреждению [26].

Сухожилие представляет собой очень плотную волокнистую структуру с относительно низкой васкуляризацией и малым числом клеточных элементов. Клетки ткани сухожилия – это видоизмененные фибробласты, а также фиброциты вытянутой формы, которые в англоязычной литературе зачастую обозначают как «tenocytes» («теноциты»). Хотя наличие кровеносных и лимфатических сосудов в перитендоне способно обеспечить миграцию иммуннокомпетентных клеток, тем не менее возможности для развития воспалительного процесса в ткани самого сухожилия невелики [22–25]. Гораздо уязвимее область прикрепления сухожилия к кости – энтезис. Это место контакта различных структур соединительной ткани – сухожилия, хрящевой ткани и очень часто синовии, в котором плотные волокна перекрещиваются и переплетаются, а активных клеток (в

том числе синовиальных макрофагов) гораздо больше [27]. Этот подтверждает исследование М. Benjamin и D. McGonagle [28], которые оценили морфологическое взаимодействие связок и синовии в 49 «точках» в ходе 60 аутопсий. Согласно полученным данным, тесное взаимодействие энтезисов и синовиальной оболочки отмечалось в 82% случаев, а явные гистологические признаки воспаления в этой области – в 85%. Именно область энтезиса становится «слабым звеном» в строении связочного аппарата, где при чрезмерной нагрузке возникают микро- и макроскопические повреждения, приводящие в последующем к локальному воспалению.

Точной статистики РПОМТ нет, поскольку различные нарушения, связанные с этой патологией, периодически возникают у всех людей. В качестве причины обращения к врачу она выступает примерно у 5% популяции. У некоторых групп населения, в частности спортсменов и лиц, чья профессиональная деятельность связана со значительной неспецифической (тяжелый физический труд) или специфической (танцоры, музыканты, программисты и т. д.) нагрузкой, поражение околосуставных мягких тканей отмечается существенно чаще – до 30% [7, 16, 18, 29–31].

Весьма показательны данные мексиканских исследователей [32], оценивших частоту развития и характер РПОМТ у 12 686 жителей Мехико. Данная патология стала причиной обращения за медицинской помощью у 5% обследованных, причем наиболее часто отмечалось поражение сухожилий мышц вращающей манжеты плеча (рис. 1)

Обычно РПОМТ протекает доброкачественно и циклично, заканчиваясь выздоровлением даже при отсутствии лечения. Однако процесс выздоровления может затянуться на 6–24 мес [10, 12, 17, 32, 33]. Длительное течение РПОМТ отмечается при отсутствии должной иммобилизации пораженной конечности, особенно при сохранении нагрузок на вовлеченную в патологический процесс группу мышц. Так бывает при интенсивных занятиях спортом или при невозможности отказаться от конкретного вида профессиональной деятельности. В этом случае патология связочного аппарата принимает затяжное или хроническое течение, исходом которого становится стойкая функциональная недостаточность вследствие фиброза и оссификации пораженной связки с формированием контрактуры. У некоторых пациентов течение энтезопатии при сохранении серьезных нагрузок осложняется разрывом пораженного сухожилия. Так же и поражение мягкотканых околосуставных структур может принимать хроническое течение после серьезных травм и при хронических ревматических заболеваниях, сопровождающихся выраженными биомеханическими расстройствами [10, 12, 17, 32, 33].

Основным проявлением РПОМТ является хроническая боль, патогенез которой сложен и не может объясняться только воспалением. Как показывают данные патоморфологического анализа, воспалительная реакция при повреждении сухожилий ограничена по времени и достигает максимума в первые дни и недели заболевания, затем ее интенсивность значительно снижается. Тем не менее именно воспалительная реакция в ранних стадиях повреждения имеет ключевое значение для прогрессирования патологического процесса [34–37]. Так, в ответ на механический стресс, сопровождающийся микротравмой коллагеновых волокон, теноциты экспрессируют циклооксигеназу 2, и активно синте-

## Л Е К Ц И Я

зируют простагландин E<sub>2</sub>. Этот медиатор вызывает миграцию в область повреждения макрофагов, лимфоцитов и тучных клеток, которые в свою очередь активируют каскад провоспалительных цитокинов. Так, в ранних стадиях развития тендинита в ткани сухожилия определяется значительное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 15 и 18. Цитокины и трансформирующий фактор роста β (TGFβ) вызывают трансформацию теноцитов и фибробластов в миофибробласты, синтезирующие неорганизованные массы коллагена, что нарушает процесс восстановления и вызывает фиброз сухожилия [35–38]. Кроме того, ишемия приводит к выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), стимулирующего неоангиогенез. Вслед за развивающимися сосудами в пораженную область прорастают новообразованные тонкие (немиелинизированные) нервные волокна. При этом поврежденный участок сухожилия (которое в норме практически лишено нервных окончаний) приобретает чувствительность к боли [39, 40]. Таким образом, комплекс патологических изменений, сопровождающий РПОМТ и включающий нарушение биомеханики (за счет изменения структуры сухожилий, рефлекторного спазма или, напротив, снижения тонуса вовлеченных мышц) и дисфункцию ноцицептивной системы (периферическую и центральную сенситизацию), способствует хронизации процесса и сохранению боли на протяжении многих месяцев [41, 42].

Основа диагностики поражения околосуставных мягких тканей ревматической природы — объективное исследование больного. В данной ситуации опыт и знания врача позволяют поставить точный диагноз в течение нескольких секунд, что зачастую производит весьма сильное впечатление на пациента [43, 44]. Для этой патологии весьма характерно наличие локальных изменений: четко локализованной болезненности, а иногда и видимых изменений (уплотнение, отек ткани). Опрос больного позволяет выявить связь появления болевого синдрома с травмой или повторяющимся нагрузочным движением в данной анатомической области. Хотя в ряде случаев (особенно в начале болезни) боль может носить типично воспалительный характер, обычно она существенно уменьшается или вовсе исчезает в состоянии покоя. Однако движение всегда провоцирует появление или усиление боли, причем это совершенно определенное движение, связанное с напряжением пораженных мышц, натяжением сухожилий и движением в области синовиальных образований (см. ниже). При пассивных движениях, которые совершает врач с расслабленной конечностью пациента, боль существенно уменьшается или отсутствует.

Нужно помнить, что поражение околосуставных мягких тканей может быть проявлением серьезного системного заболевания — как ревматического, так и иной природы. Например, энтезопатия может развиваться в рамках паранеопластического процесса, при нарушении обмена веществ, как проявление артропатии при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и др. [45, 46]. Хорошо известная связь пальмарного фасциита со злокачественными опухолями, контрактуры Дюпюитрена с алкоголизмом и сахарным диабетом (СД) [47, 48]. Кроме того, локальное воспаление (особенно в поверхностных структурах) может быть вызвано не ревматическим, а инфекционным процессом. Важно помнить о «симптомах тревоги» («красных флажках»), наличие которых позволяет заподозрить жизнеугрожающую патологию.

## «Красные флажки»

## при локальной ревматической патологии:

- отсутствие четкой связи с травмой или повторяющимся нагрузочным движением;
- наличие энтезопатии различных областей, не связанных функционально;
- наличие признаков мочеполовой и кишечной инфекции;
- наличие признаков системной воспалительной активности (лихорадка, повышение СОЭ и уровня СРБ, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом);
- наличие признаков системного заболевания (ревматические болезни, ВЗК), онкологической патологии или нарушения обмена веществ;
- признаки локальной инфекции — яркая гиперемия и выраженный отек, резкая («дергающая») боль в покое, повреждение кожных покровов над пораженным участком.

## Плечо

Обсуждая круг патологических состояний, связанных с РПОМТ, следует начать с области плечевого сустава. Острая и хроническая боль в плече является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Практически каждый житель Земли хотя бы раз в жизни испытывал это страдание; по данным статистики, на патологию области плечевого сустава приходится 16% всех мышечно-скелетных заболеваний. В современной популяции ежегодно фиксируется 15 новых случаев острой и хронической боли в плече на 1 тыс. жителей. В США боль в плече становится причиной 4,5 млн ежегодных визитов к врачу, а суммарные затраты на ее лечение составляют около 7 млрд долларов [33].

Основной причиной боли в плече являются *травма* или *тендинит мышц*, осуществляющих основные движения в плечевом суставе (так называемая вращающая манжета плеча), адгезивный капсулит, ОА плечевого (гленоумерального) и акромиально-ключичного суставов (табл. 1). Причем развитие острой и подострой боли в подавляющем большинстве случаев (более 90%) определяется патологией мягких тканей: мышц, связочного аппарата и связанных с ним синовиальных сумок [32, 33].

Возможность повреждения этих структур определяется особенностями строения и биомеханики плечевого сустава. Движения плеча (отведение/приведение, сгибание/разгибание и ротация) осуществляются при помощи нескольких мышц. Отведение плеча происходит с помощью надостной мышцы (*m. supraspinatus*), которая начинается от стенок надостной ямки и полностью ее заполняет. Ее сухожилие проходит под акромионом и прикрепляется к большому бугорку плечевой кости. Подостная мышца (*m. infraspinatus*) начинается от стенок подостной ямки и задней поверхности лопатки; ее сухожилие, короткое и узкое, прикрепляется к большому бугорку плечевой кости. Она отводит плечо назад и разворачивает его кнаружи. Малая круглая мышца (*m. teres minor*) идет от латерального края лопатки к нижнему краю большого бугорка плечевой кости. Ее функция — наружный поворот и небольшое отведение плеча, по сути, она синергична подостной мышце. Пронация плеча и его приведение к туловищу осуществляются при участии двух мышц: большой круглой (*m. teres major*) и подлопаточной

## Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Основные причины боли в области плечевого сустава [32, 33]

Патология	Основные симптомы	Особенности
Тендинит мышц вращающей манжеты плеча	Боль при определенных движениях, связанных с напряжением пораженной мышцы	Связь с чрезмерной нагрузкой или травмой
ОА плечевого сустава	Боль и крепитация при любых движениях в плечевом суставе	Стойкость симптоматики; типичная рентгенологическая картина
ОА акромиально-ключичного сустава	Боль при пальпации в области акромиально-ключичного сустава; типичный тест – появление боли при приведении поднятой до горизонтального уровня руки к другому плечу	То же
Адгезивный капсулит	Прогрессирующее снижение объема всех движений в плечевом суставе («замороженное плечо»)	Цикличность течения: фаза боли (от 2–3 мес до 1 года), фаза «замороженного плеча» (обычно до 1 года), фаза постепенного разрешения
Кальцифицирующий тендинит	Боль и прогрессирующее снижение объема движений, обычно связанное с работой <i>m. supraspinatus</i>	Цикличность течения: фаза боли (от 1–3 мес до 1 года), фаза «замороженного плеча» (обычно до 1 года), фаза постепенного разрешения
Артрит плечевого сустава	Типичные признаки воспаления: деформация сустава за счет отека синовиальной оболочки и накопления экссудата, диффузная боль в суставе в покое и в ночное время, скованность в суставе в утренние часы, уменьшение боли при движении	Может иметь септический характер (например, при гонорее) или быть проявлением системного ревматического заболевания (РА, спондилоартрит и др.)

(*m. subscapularis*). Первая начинается от наружной поверхности угла лопатки, вторая – от внутренней поверхности лопатки. Их сухожилия крепятся к бугристости малого бугорка плечевой кости [44, 49].

Хотя двуглавая мышца плеча (*m. biceps brachii*) не относится к числу собственно ротаторов, она участвует в биомеханике движения в плечевом суставе, а одно из ее сухожилий тесно связано с суставной капсулой. Эта мышца имеет две части (головки). Сухожилие длинной головки начинается от надсуставного бугорка лопатки, проходит через полость сустава, тесно прилегая к синовиальной оболочке и направляясь в собственное синовиальное влагалище, ложится в межбугорковую борозду. Сухожилие короткой головки крепится к клювовидному отростку – оно проходит проксимальнее и не имеет тесной связи со структурами плечевого сустава. Объединяясь, обе головки формируют мощное короткое сухожилие, которое фиксировано к бугристости лучевой кости. Функция бицепса заключается в сгибании плеча и предплечья, а также супинации предплечья из пронированного положения [44, 49].

Важно отметить тесную связь сухожилий надостной, подостной, малой круглой и подлопаточной мышц с капсулой плечевого сустава: при движении они оттягивают ее, препятствуя защемлению между головкой плечевой кости, акромионом и плотной, мощной связкой *lig. coracoacromiale* [44, 49]. Такое строение определяет уязвимость вращающей манжеты плеча: резкое нагрузочное движение – отведение плеча на уровень более 90°, особенно при дополнительной наружной ротации, может привести к ущемлению и повреждению сухожилий, а также участка капсулы сустава. При этом возникают острая боль и ограничение функции плечевого сустава; данный механизм травмы характерен для таких видов спорта, как волейбол, водное поло и плавание, и в англоязычной литературе носит название «impingement syndrome» («синдром удара или столкновения ротаторов»). Гораздо чаще повреждение сухожилий мышц вращающей манжеты становится следствием бытовой нагрузки, например при переносе

и подъеме тяжестей, хозяйственных сумок. Еще одной частой причиной повреждения ротаторов может стать падение на отведенную руку. При этом механизме травмы напряженные мышцы, амортизируя удар тела о поверхность, испытывают чрезмерную нагрузку, их волокна и сухожилия могут повреждаться, и в последующем развиваются воспалительные и дегенеративные процессы [44, 50–52].

Структурные изменения плечевого сустава – ОА, дисплазия, последствия травм, уплотнение связок и капсулы – способствуют развитию повреждения и последующего воспаления сухожилий ротаторов, что весьма характерно для лиц пожилого возраста. Известна ассоциация между развитием тендинита и эндокринными заболеваниями, такими как СД и гипертиреоз, а также ожирением [32, 33, 52, 53].

При локальном воспалении мягких тканей закономерно поражаются прилежащие синовиальные сумки. Так, тендинит надостной мышцы часто сопровождается субакромиальным и субдельтовидным бурситом. I. Voloshin и соавт. [37], проведя биопсию субакромиальной сумки у 10 больных с синдромом повреждения ротаторов и 8 пациентов без данной патологии, обнаружили в первой группе значительное повышение уровня ИЛ 1 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и матриксной металлопротеазы 1 и 9. Синовиальное влагалище длинной головки бицепса сообщается с полостью плечевого сустава (по сути, это заворот синовиальной оболочки), поэтому его воспаление может сопровождаться реакцией со стороны суставной полости.

Локальное поражение мышц вращающей манжеты и капсулы плечевого сустава может иметь первичный характер, представляя собой отдельные нозологические формы – кальцифицирующий тендинит и адгезивный капсулит. Весьма характерно возникновение этой патологии при отсутствии явной травмы или необычной нагрузки. Оба заболевания чаще развиваются у людей пожилого возраста и женщин, обычно на фоне эндокринной патологии (СД или гипертиреоз).



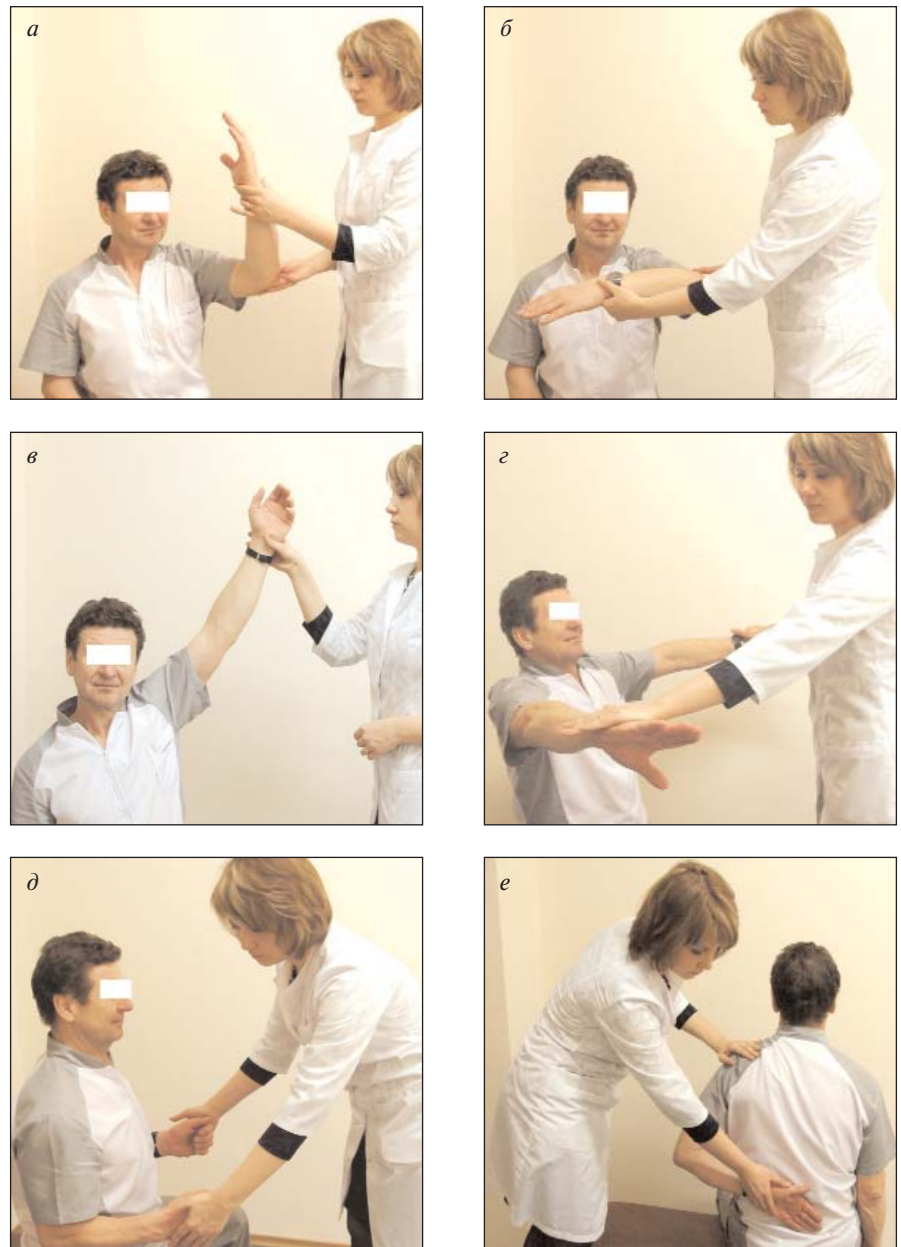
## ЛЕКЦИЯ

**Кальцифицирующий тендинит** — доброкачественное, циклично протекающее заболевание, в основе которого лежит формирование массивных депозитов гидроксипатита кальция  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  непосредственно в области сухожилия. По-видимому, провоцирующим фактором для развития кальциноза является ишемия, которая вызывает трансформацию теноцитов в хондроциты, способные накапливать соли кальция. Важной особенностью заболевания является поражение собственно ткани сухожилия, в отличие от других заболеваний, характеризующихся отложением кристаллов кальция: например, при пирофосфатной артропатии кристаллы откладываются в полости сустава [54–56]. В дальнейшем развивается клеточная реакция, в ходе которой многоядерные макрофаги фагоцитируют отложения пирофосфата, что приводит к полному или частичному разрешению кальцифицирующего тендинита.

Наиболее часто (более 90% случаев) кальциноз захватывает сухожилие надостной и подлопаточной мышц. Выделяют несколько фаз заболевания, каждая из которых может продолжаться несколько месяцев: начальная (прекальцификации); кальцификации и восстановления. Характерными проявлениями болезни являются боль и ограничение движений, достигающие максимума в фазе кальцификации [54–56].

**Адгезивный капсулит** — своеобразное заболевание, сопровождающееся болью и прогрессирующим снижением объема движений в плечевом суставе. Этиология его неизвестна, а патогенез определяется локальным воспалением с последующим развитием фиброза капсулы сустава, приводящего к его значительному уплотнению и снижению общего объема синовиальной полости. Поскольку типичным проявлением заболевания является нарушение функции сустава (в ранних стадиях из-за боли, а затем вследствие механического ограничения подвижности), в англоязычной литературе его нередко обозначают термином «первичное замороженное плечо» [57–59].

Адгезивный капсулит протекает циклично: первая фаза (наиболее короткая, от нескольких недель до 1–2 мес) проявляется выраженной болью, которая при развитии заболевания постепенно сменяется более длительным периодом собственно «замороженного плеча», когда болезненные ощущения существенно уменьшаются или исчезают вовсе, а на первый план в клинической картине выходит стойкое



**Рис. 2.** Тесты, использование которых помогает диагностировать патологию мышц вращающей манжеты плеча и бицепса. а, б — тест Хоккинса; в — тест «падения руки»; г — тест «пустой банки»; д — тест подостной/малой круглой мышцы; е — тест подлопаточной мышцы

ограничение функции. Этот период продолжается от нескольких месяцев до 1–2 лет и затем сменяется фазой разрешения, когда функция сустава постепенно восстанавливается. В целом заболевание носит благоприятный характер, хотя у 20–40% больных после фазы разрешения сохраняется умеренное ограничение функции [57–59].

Диагностика повреждения или тендинита мышц вращающей манжеты плеча и длинной головки бицепса основывается на клиническом анализе и физикальном исследовании; лабораторные анализы и инструментальные методы важны, но имеют лишь вспомогательное значение. Ключевую роль играют тщательный сбор анамнеза, позволяющий установить факт травмы или необычной нагрузки, и ряд

## Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Тесты для оценки поражения мышц вращающей манжеты плеча и бицепса [61–64]

Тест	Описание	Клиническое значение	Чувствительность/специфичность, %
Тест Хокинса	Поднять руку вперед до горизонтального уровня, предплечье согнуто на 90° и направлено вверх. Затем повернуть руку внутрь (развернуть предплечье до горизонтального уровня)	Появление боли указывает на повреждение/тендинит мышц вращающей манжеты	72/76
Тест «падения руки»	Врач отводит (поднимает в сторону) руку пациента примерно на 160°, а затем просит медленно опустить ее	Невозможность контролировать падение руки указывает на повреждение мышц вращающей манжеты	22/88
Тест «пустой банки»	Руки пациента отведены на 90° и согнуты вперед на 30° с опущенными вниз большими пальцами. Врач сверху давит на руки пациента, а пациент активно сопротивляется его усилию	Боль или слабость указывает на поражение надостной мышцы	44/90
Тест наружной ротации	Руки пациента прижаты к бокам, локти согнуты под углом 90°. Пациент пытается развернуть предплечья наружу, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подостной или малой круглой мышцы	42/90
Тест подлопаточной мышцы	Врач заводит согнутую руку пациента за его спину. Пациент старается повернуть руку, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение подлопаточной мышцы	62/100
Тест Спида (Speed's)	Прямая рука пациента поднята вперед, ладонь развернута вверх. Пациент старается удержать руку в таком положении, преодолевая сопротивление врача	Боль или слабость указывает на поражение сухожилия длинной головки бицепса	53/67

простых тестов, которые дают возможность установить связь между появлением локальной боли и движением, осуществляемым определенной мышцей [33, 44, 60].

Самым простой и быстрый способ оценить функцию вращающей манжеты плеча – предложить пациенту в положении стоя заложить руки за голову (за это движение отвечают надостная, подостная и малая круглая мышцы) и за спину (подлопаточная мышца). Затем оценивают отведение плеча при подъеме руки в сторону: в норме она свободно описывает дугу 180° (дуга Дауборна), при патологии вращающей манжеты уже на уровне 50–60° будут отмечаться боль и ограничение движения [44].

Боль и нарушение функции при травме/тендините мышц отчетливо ассоциированы с конкретным активным движением. Разумеется, что в клинической картине могут наблюдаться те или иные нюансы, например тендинит надостной мышцы нередко отмечается с обеих сторон, одновременно может возникать поражение сухожилий различных ротаторов и т. д. Тем не менее локальность патологии прослеживается, что отличает тендинит ротаторов от других заболеваний, характеризующихся болью в области плеча. Так, при ОА или адгезивном капсулите плечевого сустава в большей или меньшей степени нарушается объем любых движений; при артрите, ревматической полимиалгии и полимиозите любое движение вызывает боль. Болезненные ощущения, связанные с ревматической полимиалгией, полимиозитом и фибромиалгией обычно имеют не локальный, а диффузный характер и т. д. [33, 44, 60]

Существует большое количество дополнительных тестов, обладающих высокой специфичностью, использование которых позволяет облегчить топическую диагностику патологии мышц вращающей манжеты плеча и бицепса [61–64] (рис. 2; табл. 2).

Использование инструментальных методов диагностики позволяет подтвердить клинический диагноз. Так, при

проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и УЗИ четко определяются изменения ткани сухожилия – отек, уплотнение вследствие фиброза, разрывы волокон и депозиты пирофосфата кальция. Кроме того, обнаруживаются уплотнение синовиальной оболочки, наличие экссудата в околоуставных сумках и синовиальных влагалищах. Рентгенография менее информативна и способна выявить оссификацию мягких тканей, признаки ОА (сужение щели, остеофиты), артрита (эрозии суставных поверхностей), внутрикостные образования и др. [32, 33, 59, 65, 66].

Лабораторные показатели имеют значение для дифференциальной диагностики: при локальном поражении околоуставных мягких тканей не отмечается существенного повышения СОЭ, уровня СРБ и динамики лейкоцитарной формулы. Появление явных лабораторных признаков воспалительной активности требует исключения септического процесса или иной системной патологии [32, 33].

## Локоть

Область локтевого сустава нередко становится мишенью для РПОМТ [12, 13]. Как отмечено выше, развитие энтезопатии в этой области четко связано с конкретными нагрузочными движениями – интенсивным сгибанием и разгибанием кисти. Соответственно, патологический процесс локализуется в области латерального надмыщелка плечевой кости – области прикрепления сухожилий короткой и длинной мышц, разгибающих запястье (*m. extensor carpi radialis brevis et longus*), и медиального надмыщелка плечевой кости, к которому фиксированы сухожилия круглого пронатора (*m. pronator teres*), лучевого и локтевого сгибателей запястья (*m. flexor carpi radialis et ulnaris*) [12, 13, 49].

Наиболее распространенным термином, обозначающим энтезопатию этой области, является «эпикондилит». Название это не совсем верно, поскольку оно подчеркивает

## Л Е К Ц И Я

роль воспаления. Однако морфологические данные, полученные при биопсии участков сухожилий пораженных мышц, показывают скудную клеточную инфильтрацию и небольшое число клеток «воспалительного ответа» — макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов. В развернутой стадии болезни в области энтезиса обнаруживаются явления ангиофибропластической гиперплазии — дегенеративные изменения волокон сухожилия с развитием фиброза и неангиогенеза [39, 67]. Основное значение в развитии хронической боли и нарушения функции при эпикондилите придается не хроническому воспалению, а нарушению биомеханики (которое определяется изменением свойств сухожилия), мышечному напряжению и дисфункции ноцицептивной системы [67–69].

Латеральный эпикондилит встречается чаще, чем медиальный. Это подтверждают данные R. Shiri и соавт. [70], которые в 2000–2001 гг. обследовали 4783 жителей Финляндии: латеральный эпикондилит был выявлен в 1,3% случаев, а медиальный — лишь в 0,4%. При этом была отмечена четкая ассоциация этой патологии с такими факторами, как курение, ожирение, СД 2-го типа, низкий уровень образования, повторяющаяся или чрезмерная нагрузка на кисть.

Основным клиническим проявлением эпикондилита является боль в области локтя с иррадиацией в предплечье (иногда проксимальнее, до нижней трети плеча), которую провоцируют движения в кисти (сгибание и разгибание). В некоторых случаях боль принимает хронический характер и может сопровождаться признаками первичной и вторичной гипералгезии. Дополнительным фактором, определяющим клинические проявления эпикондилита, становится стойкое болезненное напряжение мышц, сухожилия которых вовлечены в патологический процесс [12, 13, 67, 71].

Эпикондилит считается благоприятным, циклично протекающим заболеванием: при отсутствии лечения происходит постепенное стихание симптомов и восстановление функции. Однако этот процесс занимает от 6 до 24 мес, а у 5–10% больных приобретает хроническое течение, особенно при сохранении нагрузки. Такая ситуация нередко отмечается у тех, кто занят физическим трудом (массажистов, сантехников, строителей и др.), и в силу социальных причин не может поменять профессию [12, 13, 67, 71].

Диагностика латерального и медиального эпикондилита обычно несложна и основывается на определении локальной болезненности в области соответствующего надмышечка. Для подтверждения диагноза можно использовать простой тест: пациенту предлагают согнуть или разогнуть кисть, преодолевая сопротивление исследователя. Появление боли в области латерального надмышечка при разгибании кисти и медиального надмышечка при сгибании кисти свидетельствует о наличии латерального или медиального эпикондилита [44, 67, 71].

Дифференциальную диагностику проводят с артритом локтевого сустава (в том числе при системных ревматических заболеваниях) и ОА: при этой патологии боль отмечается непосредственно в области локтевого сустава, а ее усиление провоцирует движение в самом суставе (сгибание и разгибание), а не в кисти, как при эпикондилите. Артрит быстро приводит к сгибательной контрактуре локтевого сустава, хронический артрит может вызывать его стойкую деформацию и/или нестабильность. Сложности могут возникнуть при

разграничении эпикондилита и туннельных синдромов — синдрома круглого пронатора, при котором происходит сдавление срединного нерва, и синдрома кубитального канала, при котором страдает локтевой нерв. При этих состояниях может отмечаться жгучая боль с иррадиацией в дистальные отделы руки; однако в отличие от эпикондилита они сопровождаются нарушением чувствительности, а их интенсивность не зависит от движений кисти [72].

## Кисть

Основной патологией связочного аппарата кисти является так называемый *стенозирующий тендинит*, заболевание неясной этиологии, патогенез которого связан с фиброзной метаплазией и дегенерацией оболочки сухожилий различных мышц. Его типичным морфологическим признаком является локальное утолщение перитендона (часто приводящее к формированию характерных узелков), которое затрудняет скольжение сухожилия в канале синовиального влагалища и его прохождение через различные биологические «блоки» (плотные фиброзные каналы). Развитие данной патологии связано с профессиональной деятельностью, чаще возникает у женщин и ассоциировано с эндокринными заболеваниями (СД, гипо- и гипертиреоз) [73–76].

Типичное проявление этой патологии — стенозирующий тендинит сгибателей пальцев, который в англоязычной литературе часто обозначают как «trigger finger» («щелкающий палец»). Впервые заболевание описано французским хирургом F. Notta в 1850 г. [77]. Оно выявляется более чем у 2% жителей Земли, причем существенно чаще у тех, чья работа связана с нагрузкой на пальцы рук (музыканты, массажисты и др.) [17, 74, 76, 78]. В то же время «щелкающий палец» нередко наблюдается при системной патологии, в частности при РА.

Как уже было отмечено, патогенез этого заболевания определяется дегенеративными изменениями сухожилия сгибателей пальцев. Воспалительные изменения выражены слабо — вероятно, они могут наблюдаться в дебюте болезни, который обычно протекает бессимптомно и часто остается незамеченным. Локальное увеличение толщины перитендона затрудняет скользящее движение сухожилия в канале синовиального влагалища и его прохождение через первый «блок» — плотное фиброзное кольцо, расположенное на ладонной поверхности в области пястно-фаланговых суставов. При сгибании пальцев область утолщения оказывается проксимальнее фиброзного кольца, а при попытке разгибания она становится препятствием для распрямления пальца, «зашелкивая» его. Разгибание пальца становится возможным лишь при определенном усилии, которое может вызывать боль и часто сопровождается характерным звуком («щелчком») [15, 73–76, 78].

Для оценки тяжести функциональных нарушений при стенозирующем тендините предложена градация по Quinell: 0 — нет изменений; I — неравномерное движение; II — возможна активная коррекция (усилие мышц пораженной руки); III — возможна только пассивная коррекция (пациент вынужден прикладывать усилия другой руки, чтобы распрямить палец); IV — стойкая деформация [79].

Диагностика этой патологии не вызывает затруднений и основывается на феномене «зашелкивания» пальца и пальпируемом уплотнении сухожилия. «Узелки» не спаяны с окружающими тканями и смещаются при движении сухожи-

## Л Е К Ц И Я

Таблица 3. Наиболее РПОМТ области локтевого сустава и кисти

Патология	Основные симптомы	Диагностические тесты
Латеральный эпикондилит	Боль в области локтя с иррадиацией в предплечье	Разгибание кисти при преодолении сопротивления исследователя провоцирует боль в области латерального надмыщелка плеча
Медиальный эпикондилит	Боль в области локтя с иррадиацией в предплечье	Сгибание кисти при преодолении сопротивления исследователя провоцирует боль в области медиального надмыщелка плеча
Теносиновит области шиловидного отростка лучевой кости (синдром де Кервена)	Боль в области шиловидного отростка лучевой кости и большого пальца	Симптом Финкельштейна: пациент прижимает большой палец к ладони, сжимает кулак и сгибает кисть в локтевую сторону, что вызывает боль
Теносиновит сгибателя пальцев («шелкающий палец»)	Ограничение разгибания I–V пальцев, требующее дополнительных усилий и вызывающее боль	Пальпируемое уплотнение («узелки») на ладонной поверхности кисти в области проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов
СЗК	Ощущение онемения, парестезии, жгучая боль (часто по ночам) в области большого, указательного и III пальцев	Тест Тинеля: постукивание по области запястного канала вызывает парестезии I–III пальцев. Тест Фалена: интенсивное сгибание кисти в течение 1 мин провоцирует онемение и парестезии I–III пальцев

лия, в этом можно убедиться, попросив пациента согнуть и разогнуть соответствующий палец. Стойкое нарушение разгибания пальцев, прежде всего мизинца и безымянного, может возникать вследствие контрактуры Дюпюитрена. Это заболевание отмечается в основном у мужчин старше 40 лет, злоупотребляющих алкоголем и курением, а также у больных СД 2-го типа и характеризуется прогрессирующим фиброзом ладонного апоневроза с формированием характерных уплотнений (тяжей). Однако при болезни Дюпюитрена сгибательная контрактура пальцев носит стойкий характер, в отличие от «шелкающего пальца» разогнуть их нельзя, что подтверждает Хьюстонский настольный тест. Для его выполнения пациента просят положить ладонь всей поверхностью на стол, распрямив пальцы: невозможность выполнить это подтверждает наличие контрактуры Дюпюитрена [48].

Тендинит сухожилий двух мышц, фиксированных к предплечью и управляющих движениями I пальца, – короткой мышцы, разгибающей большой палец (*m. extensor pollicis brevis*), и длинной мышцы, отводящей большой палец (*m. abductor pollicis longus*), носит название **синдрома де Кервена**, по имени французского хирурга F. de Quervain, описавшего эту патологию в 1895 г. [73]. «Блоком» здесь является латеральный край лучевой кости, который огибают сухожилия этих мышц, прикрепляясь, соответственно, к проксимальной фаланге большого пальца и тыльной поверхности основания I пястной кости. В этом месте сухожилия, находящиеся в длинных собственных влагалищах, проходят под плотной широкой связкой – латеральной частью удерживателя разгибателей (*retinaculum extensorum*) [73, 80, 81]. При этой патологии отмечается локальное утолщение оболочки сухожилия, нередко сочетающееся с уплотнением удерживателя разгибателей; собственно воспалительная реакция выражена слабо (возможно, она отмечается в ранних стадиях процесса). Синдром де Кервена чаще возникает у женщин 40–50 лет и характеризуется болью в области латеральной поверхности дистального конца лучевой кости и основания большого пальца, иррадирующей проксимально по наружному краю предплечья. Нередко возникает болезненное напряжение короткого абдуктора и длинного разгибателя большого пальца. При длительном течении болезни на наружной стороне лучевой кости отмечается формирование

плотного, смещаемого при пальпации и движении большого пальца узелка (утолщение сухожилия) [80–82].

Синдром де Кервена следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися болью в области большого пальца (прежде всего, с ОА), и патологией лучезапястного сустава. Помочь диагностике может функциональный тест Финкельштейна (табл. 3), позволяющий установить связь боли с натяжением сухожилий соответствующих мышц.

**Синдром запястного канала (СЗК)** относится к числу наиболее частых туннельных синдромов. Его клиническая картина определяется ущемлением срединного нерва в запястном канале, образованном костями запястья и поперечной связкой запястья, причем наиболее частой причиной компрессии является неспецифический тендинит сухожилия сгибателей пальцев (более 90% случаев) [83]. СЗК может считаться частным проявлением описанного выше стенозирующего тендинита («шелкающий палец»), на что указывает нередкое сочетание этих состояний [80, 81]. Другие причины СЗК – травма запястья, опухоли, артрит (прежде всего, как проявление РА), амилоидоз и пр. – встречаются реже. Ежегодно отмечается 3 новых случая клинически выраженного СЗК на 1 тыс. жителей, причем у женщин он возникает в 3–4 раза чаще, чем у мужчин. При этом бессимптомная или малосимптомная компрессия срединного нерва при тщательном обследовании выявляется у 15–20% офисных служащих. Вообще СЗК непосредственно связан с производственной деятельностью («офисный синдром»): эта патология нередко возникает у лиц, долгое время проводящих за компьютером, особенно когда неудачное расположение клавиатуры и компьютерной «мышы» заставляет держать руки на весу или упирать запястье в край стола [16, 17, 83, 84]. Кроме того, СЗК нередко встречается в рамках поражения суставов области запястья при РА.

Хотя СЗК не угрожает жизни больных, он существенно ухудшает ее качество и приводит к значительным финансовым потерям, связанным с ограничением трудоспособности и затратами на лечение. Так, в США ежегодно регистрируется 1 млн новых случаев СЗК, причем 400–500 тыс. таких больных проводят хирургическую декомпрессию срединно-

## Л Е К Ц И Я

го нерва. Суммарные затраты на лечение СЗК в США превышают 2 млрд долларов в год [84]. В Германии ежегодно оперируют около 300 тыс пациентов с СЗК [72].

Клинические проявления СЗК характерны: в ранней стадии отмечаются легкое онемение и парестезия большого, указательного и III пальцев, которые возникают в состоянии покоя и ночью (по выражению больных, «как будто отлежал»). Эти ощущения проходят при интенсивном встряхивании кисти. При дальнейшем развитии болезни неврологические нарушения становятся стойкими, возникают нарушения моторики и жгучая боль, вызывающие сильное беспокойство. В поздних стадиях может формироваться атрофия мышц тенара (прежде всего, короткой мышцы, приводящей большой палец) [17, 72, 83, 84].

Без лечения СЗК принимает хроническое течение, хотя в течение 6–12 мес нередко возникает спонтанное разрешение симптомов. Тем не менее даже на фоне удачного лечения, которое приводит к ремиссии, у 80% пациентов на протяжении года возникает рецидив [17, 72, 83, 84].

В 1990 г. группа авторов предложила критерии прогноза успеха консервативной терапии СЗК:

- симптомы сохраняются более 10 мес;
- имеются постоянные парестезии;
- имеется клиника теносиновита другой локализации

(«зашелкивание» пальцев);

- тест Фалена положителен менее чем через 30 с;
- пациент старше 50 лет.

Если нет ни одного критерия, то терапии будет успешной более чем в 65% случаев, если имеется 4–5 критериев, то шансы на успех равны нулю [83, 85].

Диагностика СЗК основывается на типичной клинической картине и использовании нескольких простых тестов, позволяющих оценить повреждение срединного нерва. Прежде всего это общеизвестные тесты Тинеля и Фалена, чувствительность и специфичность которых, по мнению разных авторов [86–88], колеблется от 30 до 90–100% (см. табл. 3). Дифференциальную диагностику проводят прежде всего с другой неврологической патологией – полиневропатией или поражением более проксимальных отделов нервной системы (например, компрессией нервного корешка на уровне шейного отдела позвоночника). Однако при этих состояниях онемение и парестезии определяются во всех пальцах, а тест Фалена будет отрицательным. Помочь в диагностике СЗК могут УЗИ и МРТ, которые позволяют визуализировать признаки тендинита и тендовагинита, а также изменения срединного нерва [89, 90].

Вопросы лечения и реабилитации РПОМТ верхней конечности будут рассмотрены в следующей части статьи.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–40. [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-133-140>.
2. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. К обобщенному анализу результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80. [Sigidin YaA, Lukina GV. Generalized analysis of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):476–80. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1537>
3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7. [Balabanova RM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):5–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-5-7>
4. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5):769–79. doi: 10.1093/rheumatol-ogy/kes409. Epub 2013 Jan 28.
5. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. *Curr Sports Med Rep*. 2006 Sep;5(5):233–41.
6. van Tulder M., Malmivaara A., Koes B. Repetitive strain injury. *Lancet*. 2007, 369(9575): 1815–22.
7. Nicoletti S, Carino M, Di Leone G, et al. Prevalence of upper limb work-related musculoskeletal disorders (UL-WMSDs) in workers of the upholstered furniture industry. *Med Lav*. 2008; 99(4): 271–80.
8. Чичасова НВ, Мендель ОИ, Насонов ЕЛ. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. Русский медицинский журнал. 2010;(11):729–35. [Chichasova NV, Mendel' OI, Nasonov EL. Osteoarthritis as a common therapeutic problem. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(11):729–35. (In Russ.)].
9. Abrams G, Renstrom P, Safran M. Epidemiology of musculoskeletal injury in the tennis player. *Br J Sports Med*. 2012;46(7): 492–8.
10. Whaley A, Baker C. Lateral epicondylitis. *Clin Sports Med*. 2004;23(4):677–91.
11. Thurston AJ. The early history of tennis elbow: 1873 to the 1950s. *Aust N Z J Surg*. 1998 Mar;68(3):219–24. DOI: 10.1111/j.1445-2197.1998.tb04751.x
12. Walz D, Newman J, Konin G, Ross G. Epicondylitis: pathogenesis, imaging, and treatment. *Radiographics*. 2010; 30(1):167–84.
13. Ciccotti M, Ramani M. Medial epicondylitis. *Tech Hand Up Extrem Surg*. 2003; 7(4):190–6.
14. Wolf J, Sturdivant R, Owens B. Incidence of de Quervain's tenosynovitis in a young, active population. *J Hand Surg Am*. 2009; 34(1):112–5.
15. Seyhan H, Kopp J, Horch R. De Quervain's stenosing tendovaginitis-one of the most common conditions affecting the hand. *MMW Fortschr Med*. 2006;148(39):33–5.
16. Waersted M, Hanvold T, Veiersted K. Computer work and musculoskeletal disorders of the neck and upper extremity: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;29;11:79.
17. Беленький АГ. Заболевания периартикулярных тканей области кисти. Справочник поликлинического врача. 2007;5(5):32–7. [Belen'kii AG. Diseases of the periarticular tissues of the wrist. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;5(5):32–7. (In Russ.)].
18. Pascarelli E, Hsu Y. Understanding work-related upper extremity disorders: clinical findings in 485 computer users, musicians, and others. *J Occup Rehabil*. 2001;11(1):1–21.
19. Ali M, Asim M, Danish SH, et al. Frequency of De Quervain's tenosynovitis and its association with SMS texting. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 May 8;4(1):74–8. eCollection 2014.
20. Magnusson SP, Langberg H, Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(5):262–8 doi: 10.1038/nrrheum.2010.43. Epub 2010 Mar 23.
21. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Scie Sports*. 2000;10(6):312–20.

## Л Е К Ц И Я

22. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakis J, et al. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 May 8;4(1):66–73. eCollection 2014.
23. Juneja SC, Veillette C. Defects in tendon, ligament, and enthesis in response to genetic alterations in key proteoglycans and glycoproteins: a review. *Arthritis*. 2013;2013:154812. doi: 10.1155/2013/154812. Epub 2013 Nov 10.
24. Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology and biochemistry of collagen. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:5–29.
25. Yang G, Rothranff B, Tuan RS. Tendon and ligaments regeneration and repair: clinical relevance and development paradigm. Birth Defect C. *Embryo today*. 2013, sept; 99(3):203–22.
26. Miller BF, Olesen JL, Hansen M, et al. Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol*. 2005;567(pt 3):1021–1033. Epub 2005 Jul 7.
27. McGonagle D, Benjamin M. Enteses, enthesitis and enthesopathy. Report of rheumatic diseases, series 6, autumn 2009, №4. На сайте: www.arc.org.uk/arthritis/rdr.asp
28. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio–Enteseal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56 (11):3601–9.
29. May S. An outcome audit for musculoskeletal patients in primary care. *Physiother Theory Pract*. 2003;19(4):189–98.
30. Scott A, Docking S, Vicenzino B, et al. Sports and exercise-related tendinopathies: a review of selected topical issues by participants of the second International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS) Vancouver 2012. *Br J Sports Med*. 2013 Jun;47(9):536–44. doi: 10.1136/bjsports-2013-092329. Epub 2013 Apr 12.
31. Jacobs CL, Hincapie CA, Cassidy JD. Musculoskeletal injuries and pain in dancers: a systematic review update. *J Dance Med Sci*. 2012;16(2):74–84.
32. Meislin RJ, Sperling JW, Stitik TP. Persistent shoulder pain: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. Dec; 2005;34 (12 Suppl):5–9.
33. Burbank K, Stevenson J, Czarneck G, Dorfman J. Chronic Shoulder Pain: Part I. Evaluation and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008;77(4):453–60.
34. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *J Orthop Res*. 2015 Jan 29. doi: 10.1002/jor.22806. Epub ahead of print.
35. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010;38(10):2085–2091. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
36. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365–71.
37. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, O'Keefe RJ, Bigliani LU, Blaine TA. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1–1076.e9.
38. Longo UG, Berton A, Khan WS, et al. Histopathology of rotator cuff tears. *Sports Med Arthrosc*. 2011 Sep;19(3):227–36. doi: 10.1097/JSA.0b013e318213bccb.
39. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histopathological, immunohistochemical and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81:259–78.
40. Pufe T, Petersen WJ, Mentlein R, Tillmann BN. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15(4):211–22.
41. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *Clin J Pain*. 2012;28:595–601.
42. Berglund KM, Persson BH, Denison E. Prevalence of pain and dysfunction in the cervical and thoracic spine in persons with and without lateral elbow pain. *Man Ther*. 2008;13:295–9.
43. Олюнин ЮА. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал. 2007;(26):2023–9. [Olyunin YuA. Diseases of extra-articular soft tissues. Pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(26):2023–9. (In Russ.)].
44. Дюэрти М, Дюэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: Тивали; 1993. 144 с. [Doherty M, Doherty J. *Clinical Examination in Rheumatology*. Minsk: Tivali; 1993. 144 p.]
45. Carron P, Van Praet L, Van den Bosch F. Peripheral manifestations in spondyloarthritis: relevance for diagnosis, classification and follow-up. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4): 370–4.
46. Brakenhoff L, van der Heijde D, Hommes D, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):257–68.
47. McGivern U, McAleese J. Palmar fasciitis: a paraneoplastic phenomenon indicating recurrence of non small cell lung cancer – case report and review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):8–9.
48. Trojan T, Chu S. Dupuytren's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;76(1):86–9.
49. Анатомия человека. Том I. Под редакцией М.П. Сапина Москва: Медицина; 1986. 288 с. [Sapin MR, editor. *Anatomiya cheloveka. Tom I*. [Human Anatomy. Vol. 1]. Moscow: Meditsina; 1986. 288 p.]
50. Flatow EL, Soslowsky LJ, Ticker JB, et al. Excursion of the rotator cuff under the acromion. Patterns of subacromial contact. *Am J Sports Med*. 1994;22(6):779–88.
51. Kirchhoff C, Imhoff AB. Posterolateral and anterosuperior impingement of the shoulder in overhead athletes—evolving concepts. *Int Orthop*. 2010 Oct;34(7):1049–58. doi: 10.1007/s00264-010-1038-0. Epub 2010 May 19.
52. Ko JY, Wang FS. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management. *Chang Gung Med J*. 2011 Jul–Aug;34(4):331–40.
53. Franceschi F, Papalia R, Paciotti M, et al. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:670262. doi: 10.1155/2014/670262. Epub 2014 Aug 19.
54. Serafini G, Sconfienza LM, Lacelli F, et al. Rotator cuff calcific tendinitis: short-term and 10-year outcomes after two needle US-guided percutaneous treatment. Non randomized controlled trial. *Radiology*. 2009;(252):157–64.
55. De Carli A, Pulcinelli F, Delle Rose G, et al. Calcific tendinitis of the shoulder. *Joints*. 2014;2(3):130–6.
56. Harvie P, Pollard TC, Carr AJ. Calcific tendinitis: natural history and association with endocrine disorders. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007;16:169–73.
57. Бельский АГ. Капсулит («Замороженное плечо»). Русский Медицинский Журнал. 2006;(21):1511–6. [Belen'kii AG. Capsulitis («Frozen shoulder»). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;(21):1511–6. (In Russ.)].
58. Tamai K, Akutsu M, Yano Y. Primary frozen shoulder: brief review of pathology and imaging abnormalities. *J Orthop Sci*. 2014 Jan;19(1):1–5. doi: 10.1007/s00776-013-0495-x. Epub 2013 Dec 4.
59. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician*. 2011 Feb 15;83(4):417–22.
60. Diercks R, Bron C, Dorrestijn O, et al. Guideline for diagnosis and treatment of subacromial pain syndrome: A multidisciplinary review by the Dutch Orthopaedic Association. *Acta Orthop*. 2014;85(3): 314–22.
61. Park HB, Yokota A, Gill HS, et al. Diagnostic accuracy of clinical tests for the different degrees of subacromial impingement syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(7):1446–55.
62. Walton J, Mahajan S, Paxinos A, et al. Diagnostic values of tests for acromioclavicular joint pain. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A(4):807–12.
63. Jain N, Wilcox R, Katz J, Higgins L. Clinical Examination of the Rotator Cuff. *PMR*. 2013 Jan;5(1):45–56. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.08.019.
64. Gill HS, El Rassi G, Bahk MS, et al. Physical examination for partial tears of the biceps tendon. *Am J Sports Med*. 2007

## Л Е К Ц И Я

- Aug;35(8):1334–40. Epub 2007 Mar 16.
65. Ottenheijm RP, Jansen MJ, Staal JB, et al. Accuracy of diagnostic ultrasound in patients with suspected subacromial disorders: A systematic review and meta-analysis. [review]. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(10):1616–25.
66. Rutten MJ, Jager GJ, Kiemeny LA. Ultrasound detection of rotator cuff tears: Observer agreement related to increasing experience. *Am J Roentgenol.* 2010;195(6):W440–6.
67. Ellenbecker T, Nirschl R, Renstrom P. Current Concepts in Examination and Treatment of Elbow Tendon Injury. *Sports Health.* 2013 Mar; 5(2):186–94. doi: 10.1177/1941738112464761
68. Lian O, Dahl J, Ackermann PW, et al. Pronociceptive and antinociceptive neuromediators in patellar tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2006;34(11):1801–8.
69. Ljung BO, Alfredson H, Forsgren S. Neurokinin 1-receptors and sensory neuropeptides in tendon insertions at the medial and lateral epicondyles of the humerus: studies on tennis elbow and medial epicondylalgia. *J Orthop Res.* 2004;22(2):321–7.
70. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol.* 2006 Dec 1;164(11):1065–74. Epub 2006 Sep 12.
71. Luk JK, Tsang RC, Leung HB. Lateral epicondylalgia: midlife crisis of a tendon. *Hong Kong Med J.* 2014 Apr;20(2):145–51. doi: 10.12809/hkmj134110. Epub 2014 Feb 28.
72. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan 5;112(1–2):14–25; quiz 26. doi: 10.3238/arztebl.2015.0014.
73. Vuillemin V, Guerini H, Bard H, Morvan G. Stenosing tenosynovitis. *J Ultrasound.* 2012 Feb;15(1):20–8. doi: 10.1016/j.jus.2012.02.002. Epub 2012 Mar 9.
74. Ryzewicz M, Wolf JM. Trigger digits: principles, management, and complications. *J Hand Surg Am.* 2006 Jan;31(1):135–46.
75. Trezies AJ, Lyons AR, Fielding K, Davis TR. Is occupation an aetiological factor in the development of trigger finger? *J Hand Surg Br.* 1998 Aug;23(4):539–40.
76. Makkouk AH, Oetgen ME, Swigart CR, et al. Trigger finger: etiology, evaluation, and treatment. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2008;1:92–6.
77. Clapham PJ, Chung KC. A historical perspective of the Notta's node in trigger fingers. *J Hand Surg Am.* 2009;34:1518–22.
78. Lundin AC, Eliasson P, Aspenberg P. Trigger finger and tendinosis. *J Hand Surg Eur Vol.* 2012 Mar;37(3):233–6. doi: 10.1177/1753193411421853. Epub 2011 Oct 10.
79. Schubert C, Hui-Chou HG, See AP, Deune EG. Corticosteroid injection therapy for trigger finger or thumb: a retrospective review of 577 digits. *Hand (NY).* 2013 Dec;8(4):439–44. doi: 10.1007/s11552-013-9541-6.
80. Vargasa A, Chiapas-Gascab K, Hernandez-Diaz C, et al. Clinical Anatomy of the Hand. *Reumatol Clin.* 2012;8(S2):25–32
81. Lalonde DH, Kozin S. Tendon disorders of the hand. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):1–14.
82. Ilyas AM. Nonsurgical treatment for de Quervain's tenosynovitis. *J Hand Surg.* 2009;34(5):928–9.
83. Viera A. Management of Carpal Tunnel Syndrome. *Am Fam Physician.* 2003 Jul 15;68(2):265–72.
84. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008 Jan;77(1):6–17.
85. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br.* 1990 Feb;15(1):106–8.
86. De Smet L, Steenwerckx A, Van den Bogaert G, et al. Value of clinical provocative tests in carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg.* 1995;61(3):177–82.
87. Kaufman MA. Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies. *Orthop Clin North Am.* 1996 Apr;27(2):245–52.
88. Bruske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg.* 2002 Apr;68(2):141–5.
89. de Lima JE, Kim HJ, Albertotti F, Resnick D. Intersection syndrome: MR imaging with anatomic comparison of the distal forearm. *Skeletal Radiol.* 2004 Nov;33(11):627–31. Epub 2004 Sep 10.
90. Shen ZL, Li ZM. Ultrasound assessment of transverse carpal ligament thickness: a validity and reliability study. *Ultrasound Med Biol.* 2012 Jun;38(6):982–8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.02.021. Epub 2012 Apr 12.

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.

# Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$ канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола

Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*Ингибитор интерлейкина (ИЛ) 1 канакинумаб может быть эффективен для купирования острого приступа подагры и профилактики обострения артрита. Однако недостаточно данных об использовании этого препарата для купирования и профилактики артрита у больных, резистентных к другой противовоспалительной терапии.*

*Цель исследования – оценка эффективности ингибитора ИЛ1 $\beta$  канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой, резистентных к традиционной противовоспалительной терапии, для купирования артрита и профилактики обострений при подборе оптимальной дозы аллопуринола.*

*Материал и методы.* Проведено открытое проспективное исследование 20 больных хронической тофусной подагрой, средний возраст – 54,5 $\pm$ 12,7 года. Сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) – 486,3 $\pm$ 135,2 мкмоль/л. Критерии включения: кристаллефицированная подагра, артриты более 5 суставов, неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), колхицина при приеме более 1 мес, более 4 приступов артрита в год. Критерии исключения: хроническая болезнь почек  $\geq$ 3 стадии, инфекционные заболевания.

*Всем пациентам вводили канакинумаб 150 мг, однократно подкожно. За 1 день до инъекции прием НПВП или/и колхицина был прекращен. Оценивали число припухших и болезненных суставов, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до, через 14 и 120 дней после инъекции, изменение индексов SF-36v1 и HAQ перед инъекцией и через 120 дней. Через 14 дней после инъекции канакинумаба всем больным назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед (не более 800 мг/сут) до достижения целевого уровня МК (<360 мкмоль/л).*

*Результаты.* Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 8 (40%) больных артриты купировались, потребность в приеме НПВП оставалась у 3 пациентов. Число припухших суставов уменьшилось через 14 дней с 12 [5; 16] до 3 [0; 4] ( $p < 0,001$ ), число болезненных суставов – с 10 [1; 25] до 4 [0; 15], боль по ВАШ – с 60 до 24 мм [10; 30], сывороточный уровень СРБ, определенного высокочувствительным методом, – с 29 [1,8; 168] до 7,6 [0,2; 41] мг/л. Через 120 дней снижение показателей сохранялось у большинства больных, достоверно улучшились: физический компонент здоровья (PCS) с 39 $\pm$ 6,9 до 44,5 $\pm$ 9,4 ( $p = 0,04$ ), психологический компонент здоровья (MCS) с 52,6 $\pm$ 7,6 до 55,6 $\pm$ 8,2 ( $p = 0,01$ ); индекс HAQ уменьшился с 1 [0,1; 1,5] до 0,7 [0; 0,9] ( $p = 0,049$ ). У 10 больных приступов артрита не отмечалось. По 1 приступу артрита было у 7 больных, 2 приступа – у 3. Целевой сывороточный уровень МК достигнут у 17 (85%) больных, у 12 (60%) пациентов он составлял <300 мкмоль/л. Медиана доз аллопуринола – 400 [300; 600] мг/сут. Потребность в НПВП к моменту завершения исследования сохранялась у 4 (20%) больных.

*Заключение.* У больных тяжелой подагрой, резистентных к терапии НПВП, колхицином и ГК, применение канакинумаба – эффективный метод лечения артрита и профилактики острых атак при терапии аллопуринолом. Использование высоких доз аллопуринола приводит к таргетному снижению сывороточного уровня МК у большинства пациентов.

**Ключевые слова:** подагра; ингибитор интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаб; аллопуринол.

**Контакты:** Максим Сергеевич Елисеев; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**Для ссылки:** Елисеев МС, Желябина ОВ, Мукагова МВ, Насонов ЕЛ. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола. Современная ревматология. 2015;9(2):16–22.

**Clinical experience with the interleukin-1 $\beta$  blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used**

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

*The interleukin (IL)-1 $\beta$  inhibitor canakinumab may be effective in relieving an acute gout attack and in preventing an arthritis exacerbation. However, there are insufficient data on the use of this agent to abolish and prevent arthritis in patients who are resistant to another anti-inflammatory therapy.*



**Objective:** to evaluate the efficacy of the interleukin (IL)-1 $\beta$  inhibitor canakinumab in patients with chronic tophaceous gout, who are resistant to traditional anti-inflammatory therapy, in order to abolish arthritis and to prevent its exacerbations when adjusting the optimal dose of allopurinol.

**Subjects and methods.** An open-labeled prospective study was conducted in 20 patients (mean age, 54.5 $\pm$ 12.7 years) with chronic tophaceous gout. Serum uric acid (UA) levels were 486.3 $\pm$ 135.2  $\mu$ mol/l. The inclusion criteria were crystal-verified gout; arthritis affecting more than 5 joints; inefficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), or colchicine when used for over a month; more than 4 arthritis attacks during year. The exclusion criteria were Stage  $\geq$ 3 chronic kidney disease, infectious diseases.

All the patients received a single subcutaneous injection of canakinumab 150 mg. NSAIDs and/or colchicine was discontinued a day before the injection. The number of swollen and tender joints and visual analogue scale (VAS) pain intensity were estimated before and 14 and 120 days after the injection; SF-36v1 and HAQ changes were assessed before and 120 days after the injection. 14 days after the injection, all the patients were given allopurinol, the dosage of which was individually adjusted, by starting on 100 mg/day and subsequently increasing by 100 mg/day every 2 weeks (not more than 800 mg/day) until the goal UA level (<360  $\mu$ mol/l) was reached.

**Results.** 14 days after canakinumab injection, arthritis was abolished in 8 (40%) patients and 3 patients needed to continue NSAID therapy. Following 14 days of the injection, there was a decline in the number of swollen joints from 12 [5; 16] to 3 [0; 4] ( $p < 0.001$ ), that of tender joints from 10 [1; 25] to 4 [0; 15], VAS pain from 60 to 24 [10; 30] mm, and high-sensitivity serum C-reactive protein from 29 [1.8; 168] to 7.6 [0.2; 41] mg/l. After 120 days, the decline in the indicators remained in the majority of the patients; there were significant improvements in physical component summary (PCS) from 39 $\pm$ 6.9 to 44.5 $\pm$ 9.4 ( $p = 0.04$ ), mental component summary (MCS) from 52.6 $\pm$ 7.6 to 55.6 $\pm$ 8.2 ( $p = 0.01$ ); HAQ scores decreased from 1 [0.1; 1.5] to 0.7 [0; 0.9] ( $p = 0.049$ ). No attacks of arthritis were observed in 10 patients. Seven and 3 patients had 1 and 2 arthritis attacks, respectively. 17 (85%) patients achieved the goal serum UA level; the latter was <300  $\mu$ mol/l in 12 (60%) patients. Median allopurinol dosage was 400 [300; 600] mg/day. By the completion of the study, 4 (20%) patients required continued NSAID therapy.

**Conclusion.** The use of canakinumab in patients with severe gout, who are resistant to therapy with NSAIDs, colchicine, and GCs, is an effective method to treat arthritis and to prevent acute arthritis attacks during allopurinol therapy. The administration of high-dose allopurinol causes a target reduction in serum UA levels in most patients.

**Key words:** gout; interleukin (IL) 1 $\beta$  inhibitor canakinumab; allopurinol.

**Contact:** Maksim Sergeevich Eliseev; [elicmax@rambler.ru](mailto:elicmax@rambler.ru)

**For reference:** Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Mukagova M.V., Nasonov E.L. Clinical experience with the interleukin 1 $\beta$  blocker canakinumab in patients with chronic tophaceous gout: abolishment of arthritis and prevention of exacerbations when allopurinol is used. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):16–22.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-16-22>

Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику новых антигиперурикемических препаратов в лечении подагры наметился прогресс. Однако эпидемиологические данные свидетельствуют не только о росте распространенности этого заболевания, но и о плохом контроле за его проявлениями у большей части пациентов [1, 2]. В результате больные продолжают нести «бремя подагры» сначала в виде острых приступов артрита, а затем – хронического артрита, тофусной подагры, что приводит к ухудшению качества жизни и работоспособности [3–5]. Именно купирование артрита является одной из важнейших задач лечения подагры, поскольку суставы являются основной мишенью поражения, а артрит при подагре относят к числу наиболее болезненных состояний [6]. Для купирования приступов артрита используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикоиды (ГК) [7]. Однако в случае рефрактерности или противопоказаний к традиционной противовоспалительной терапии, особенно при полиартикулярном поражении, хроническом артрите, тофусной форме подагры, может возникать потребность в использовании более действенных препаратов – биологических агентов, имеющих конкретные «точки приложения» при подагрическом артрите [8]. Кроме того, в первые месяцы терапии уратснижающими препаратами, без назначения которых невозможно адекватное лечение подагры, в результате ремоделирования кристаллов мочевой кислоты (МК) при их растворении возможны более частые обострения артрита [9]. Это диктует необходимость длительного применения противовоспалительной терапии с целью профилак-

тики обострений артрита в первые месяцы после назначения антигиперурикемических препаратов [10, 11].

Альтернативой стандартной противовоспалительной терапии могут быть препараты, действие которых направлено на ингибирование интерлейкина 1 (ИЛ1), провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита. Синтез ИЛ1 индуцируется кристаллами МК через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки, путем активации цитозольного белка NLRP3 (криопирин). Белок NLRP3 в свою очередь активирует каспазу 1, под действием которой образуется активная форма ИЛ1 $\beta$ , вовлекающая различные типы клеток эффекторов воспаления, запуская каскад клеточных иммунных реакций, в том числе миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и синтез других зрелых форм провоспалительных белков. Было показано, что селективная блокада ИЛ1 $\beta$  эффективно уменьшает боль, воспаление и риск рецидивов обострений у пациентов с острым подагрическим артритом, а также риск повторных обострений при назначении уратснижающих препаратов [12, 13].

Недавно нами был опубликован первый в Российской Федерации опыт клинического применения препарата канакиномаб, представляющего собой человеческие моноклональные антитела IgG1/к-изотипа к ИЛ1 $\beta$ , у больного с тяжелой тофусной подагрой, резистентной к стандартной противовоспалительной терапии [14]. Полученные положительные результаты послужили основанием для проведения данного исследования.

**Цель** настоящей работы – оценка эффективности и безопасности применения канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой, резистентных к традиционной противовоспалительной терапии, а также изучение профилактического влияния препарата на риск развития артрита при титровании дозы аллопуринола.

**Материал и методы.** В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности канакинумаба у больных хронической тофусной подагрой с неэффективностью и/или непереносимостью предшествующей противовоспалительной терапии. Кроме того, оценивали возможность достижения у них целевого уровня МК путем титрования дозы аллопуринола, согласно рекомендациям EULAR [10].

**Критерии включения** в исследование: взрослые мужчины и женщины (старше 18 лет) с хронической тофусной подагрой, кристаллверифицированной; негативная культура синовиальной жидкости, неэффективность НПВП (постоянный прием более 4 нед) или наличие абсолютных противопоказаний к приему НПВП, колхицина и ГК, стабильные дозы принимаемых более 3 мес препаратов (антигипертензивные, противодиабетические, липидснижающие).

**Критерии исключения:** прием антигиперурикемических препаратов, активные или рекуррентные инфекции, отказ от пункции сустава; беременность, кормление грудью; отказ от использования эффективных методов контрацепции (для женщин детородного возраста); системные заболевания соединительной ткани, псориатический артрит или любое другое сопутствующее ревматическое заболевание, протекающее с симптомами артрита; гиперчувствительность к канакинумабу или аллопуринолу либо любому из компонентов указанных препаратов; гипоплазия костного мозга, включая лейкопению, тромбоцитопению или анемию; язва желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); вакцинация с использованием живых вакцин; синдромы иммунной недостаточности.

Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включено 20 больных подагрой: 3 (15%) женщины и 17 (85%) мужчин, средний возраст –  $54,5 \pm 12,7$  года. У всех больных диагноз подтвержден выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержанием тофусов методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P).

Всем больным, включенным в исследование, на первом этапе однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. За 1 день до инъекции больные прекращали прием НПВП и/или колхицина. Через 14 дней после введения всем больным назначали аллопуринол, дозу которого подбирали индивидуально, путем титрования, начиная со 100 мг/сут, с последующим увеличением на 100 мг/сут каждые 2 нед до достижения целевого уровня МК ( $<360$  мкмоль/л). Максимальная доза аллопуринола составляла 800 мг/сут. Первый этап исследования включал скрининговый визит (накануне введения канакинумаба), осмотр в 1-й, а затем на 2-й, 7-й и 14-й день после введения. На 14-й день оценивали эффективность канакинумаба. Далее, на втором этапе (визиты после назначения аллопуринола), больных осматривали каждые 2 нед. Через  $120 \pm 3$  дня проводили окончательную оценку возможности достижения целевого уровня урикемии.

В течение исследования больные при необходимости принимали перорально парацетамол в максимальной суточ-

ной дозе 3000 мг (не более 1000 мг на прием, не более 3 раз в сутки), при развитии обострения артрита – НПВП, использование которых они фиксировали в дневнике приема лекарств. Потребность в дополнительной противовоспалительной терапии оценивали при каждом визите. Дополнительные инъекции канакинумаба, инъекционных форм ГК в течение исследования не проводились.

При осмотре больного оценивали клинические проявления заболевания: число припухших (ЧПС) и число болезненных (ЧБС) суставов, наличие и число подкожных тофусов, наличие боли в покое и при движении (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ, мм), а также показатели качества жизни по опросникам SF-36v1 и HAQ перед инъекцией и через 120 дней наблюдения. Оценивали потребность в анальгетической и противовоспалительной терапии, а также нежелательные реакции (НР). Лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, уровень СРБ, который определяли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом – вчСРБ, мг/л), проводили перед введением канакинумаба, а затем на 2, 7, 14-й и 120-й день после инъекции; исследование суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации осуществляли перед введением препарата, на 14-й и 90-й день после инъекции; определение сывороточного уровня МК, трансаминаз, креатинина, мочевины выполняли каждые 2 нед амбулаторно в период титрования дозы аллопуринола.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft/Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ( $M \pm SD$ ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни, для оценки значимости изменений показателей – критерий Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия Пирсона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У всех 20 пациентов имелось тяжелое течение подагры. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средняя длительность заболевания на момент скрининга составила  $14,6 [10,1; 18,8]$  года. Артрит на момент включения наблюдался у всех 20 (100%) больных, артрит более 5 суставов – у 16 (80%). У всех больных сывороточный уровень МК превышал целевые значения, отмечались подкожные тофусы (медиана – 12 [8; 18] тофусов).

Все больные на момент включения в исследование непрерывно принимали НПВП (более 4 нед), 6 пациентов, помимо НПВП, получали колхицин и/или ГК. Еще 4 больных ранее использовали колхицин и ГК (бетаметазон или триамцинолон в виде внутримышечных инъекций), однако без эффекта.

Интенсивность боли по ВАШ варьировала от 40 до 90 мм (медиана –  $60 \pm 19$  мм). Средний сывороточный уровень вчСРБ составил  $28,2 \pm 18,1$  г/дл.

Характерной особенностью пациентов была крайне высокая коморбидность. Так, все больные страдали артериальной гипертензией (АГ), среди других коморбидных заболеваний наиболее часто определялись: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8 (40%) больных, ожирение – у 7 (35%), хроническая болезнь почек (ХБП)  $\geq 3$  стадии (скорость клу-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

бочковой фильтрации – СКФ <60 мл/мин) – у 6 (30%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 5 (25%). В регулярном приеме диуретиков нуждались 6 (30%) больных, каждый 2-й принимал препараты ацетилсалициловой кислоты. Гиперхолестеринемия (сывороточный уровень холестерина – ХС >200 мг/дл) выявлена у 13 (65%) больных.

Динамика клинических проявлений подагры, оцененная через 2, 7 и 14 дней после инъекции канакинумаба, свидетельствовала об эффективности препарата у всех больных: к 14-му дню у 9 (45%) пациентов артрит купировался полностью, потребность в приеме противовоспалительных препаратов сохранялась только у 3 пациентов, интенсивность боли, ЧПС и ЧБС уменьшились у всех больных (табл. 2). Интенсивность боли по ВАШ снизилась в среднем в 2,5 раза, сывороточный уровень вЧСРБ – в 3 раза. Таким образом, ни один больной не был исключен из исследования после первого этапа и достигнутый результат позволил инициировать подбор дозы аллопуринола у всех больных.

В результате титрования дозы аллопуринола достичь целевого уровня МК удалось у 17 (85 %) пациентов, т. е. у подавляющего большинства. Доза препарата при этом варьировала и составила 600 мг у 8 больных, 500 мг у 1, 400 мг у 6 и 300 мг у 2. Из 3 больных, у которых не была достигнута нормоурикемия, 1 принимал аллопуринол в максимальной дозе 800 мг/сут (уровень МК снизился с 641 до 406 мкмоль/л). У 1 больной при приеме препарата в дозе 200 мг/сут отмечено развитие дерматита и препарат был отменен. Еще у 1 больного при назначении 300 мг/сут аллопуринола наблюдалось повышение печеночных ферментов более чем в 3 раза. У 12 из 20 больных на момент завершения исследования сывороточный уровень МК был <300 мкмоль/л. Медиана дозы аллопуринола у 18 больных, которые продолжали принимать препарат к моменту завершения исследования, составила 400 [300; 600] мг/сут. Среднее снижение сывороточного уровня МК у них составило 65,8% (с 496,2±98,1 мкмоль/л на момент начала приема препарата до 299 [181; 414] мкмоль/л через 120 дней после начала исследования).

У 10 больных приступов артрита не отмечалось. По 1 приступу артрита за время наблюдения развилось у 7 больных, 2 приступа – у 3. Потребность в НПВП к моменту завершения исследования сохранялась только у 4 больных, у 2 из них целевой уровень МК не был достигнут.

Тяжелых НР при применении канакинумаба не наблюдалось. Среди НР у 5 пациентов отмечены миалгии, оссалгии, которые купированы приемом парацетамола. У 1 больного через 2 нед после инъекции препарата возникла острая респираторная вирусная инфекция.

Динамика показателей качества жизни по опросникам SF-36, HAQ и индексу EQ-5D представлена в табл. 3. Как видно из данных таблицы, к 120-му дню наблюдения по сравнению с первоначальным обследованием качество жизни по стандартизованным шкалам опросника SF-36 достоверно улучшилось по всем показателям, кроме общего состояния здоровья, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования. Имели положительную динамику, но были статистически не значимы различия с первоначальными показателями качества жизни по опроснику HAQ и индексу EQ-5D.

**Обсуждение.** Вариантов лечения артрита при подагре немного, несмотря на широкий выбор препаратов. Применение НПВП, ГК и колхицина у таких пациентов имеет дав-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных подагрой (n=20)

Параметр	Значение
Возраст, годы, M±SD	53,8±12,3
Длительность заболевания, годы, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	14,6 [10,1; 18,8]
Прием аллопуринола, n (%)	–
Артрит на момент исследования, n (%)	20 (100)
ЧПС, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [5; 16]
Вовлечение >5 суставов, n (%)	16 (80)
≥4 приступов артрита в год, n (%)	10 (50)
Сывороточный уровень вЧСРБ, мг/дл, M±SD	28,2±18,1
Сывороточный уровень вЧСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)
Сывороточный уровень МК, мкмоль/л, M±SD	486,3±135,2
Нормоурикемия <360 мкмоль/л, n (%)	–
Подкожные тофусы, n (%)	20 (100)
Число тофусов, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [8; 18]
НПВП >4 нед, n (%)	20 (100)
НПВП + колхицин, n (%)	2 (10)
НПВП + ГК, n (%)	3 (15)
НПВП + колхицин + ГК, n (%)	1 (5)
Боль, ВАШ, мм, M±SD	59,5±19,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,5±4,8
Ожирение, n (%)	7 (35)
АГ, n (%)	20 (100)
СД 2-го типа, n (%)	2 (10)
ИБС, n (%)	8 (40)
ХСН, n (%)	5 (25)
ХБП >2 стадии (СКФ<60 мл/мин), n (%)	6 (30)
Нефролитиаз, n (%)	9 (45)
Гиперхолестеринемия >200 мг/дл, n (%)	13 (65)
Салицилаты, n (%)	10 (50)
Диуретики, n (%)	6 (30)
Употребление алкоголя, n (%)	2 (10)

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет.

нюю историю и, казалось бы, должно быть досконально изучено. Однако при несомненной эффективности такой терапии, ее возможности и безопасность не до конца исследованы [7]. Более того, имеющийся опыт позволяет судить об эффектах указанных препаратов, как правило, по данным «рафинированных» исследований, в которых существ-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных подагрой через 2 нед после подкожного введения 150 мг канакиномаба (n=20)

Параметр	Исходно (I)	Через 7 дней (II)	Через 14 дней (III)	p <sub>I-II</sub>	p <sub>I-III</sub>	p <sub>II-III</sub>
Артрит на момент исследования, n (%)	20 (100)	7 (35)	3 (15)	>0,001	>0,001	>0,001
ЧПС, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	12 [5; 16]	7 [0; 10]	2,5 [0; 10]	>0,001	>0,001	0,22
ЧБС, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10,24 [1; 25]	4 [0; 14]	4 [0; 14]	0,001	0,001	0,077
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/дл, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	29,24 [1,8; 168]	13,84 [0,2; 158]	7,6 [0,2; 41,2]	>0,001	0,003	0,06
Сывороточный уровень вчСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)	7 (35)	6 (30)	>0,001	0,001	1,0
Вовлечение >5 суставов, n (%)	16 (80)	4 (20)	3 (15)	>0,001	>0,001	0,67
Боль, ВАШ, мм, M±SD	60±19	28±10	24±15	0,001	0,001	0,003

Таблица 3. Динамика показателей качества жизни через 17 нед наблюдения (n=20)

Показатели качества жизни	Исходно (I)	Через 120 дней (II)	p <sub>I-II</sub>
Шкалы SF-36, M±SD:			
физический компонент здоровья	39,00±6,87	44,47±9,35	0,04
психологический компонент здоровья	52,57±7,61	55,55±8,16	0,01
физическое функционирование	38,29±11,61	43,24±11,16	0,02
ролевое физическое функционирование	44,67±9,33	49,83±10,19	0,004
интенсивность боли	41,12±5,10	48,36±10,18	0,0008
общее здоровье	45,57±6,40	47,12±7,56	0,81
жизнеспособность	47,36±9,05	48,79±9,73	0,18
социальное функционирование	44,27±5,7	54,27±11,02	0,01
ролевое эмоциональное функционирование	49,26±11,96	53,24±10,77	0,68
психологическое здоровье	51,00±7,41	53,09±9,13	0,009
HAQ, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	1 [0,1; 1,5]	0,7 [0; 1,65]	0,05
EQ, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	0,6 [0,52; 0,85]	0,7 [0,5; 0,9]	0,57

вовали ограничения для включения больных тяжелой тофусной подагрой с поражением большого числа суставов, многими сопутствующими заболеваниями и т. д.

Еще более усложняет задачу лечения высокая коморбидность у больных подагрой, предопределяющая наличие противопоказаний к применению отдельных препаратов и риск развития тяжелых НР, связанных с их назначением [15].

Для купирования подагрического артрита недавно начали использовать препараты, воздействующие на ИЛ1. Один из них — канакиномаб, был выбран нами в качестве альтернативы стандартной противовоспалительной терапии в случае ее несостоятельности. К достоинствам этого препарата можно отнести большую продолжительность действия и непосредственное ингибирование ИЛ1β, а не рецепторов к нему, и максимальную эффективность в отношении боли и воспаления, превышающую таковую ГК и колхицина [7, 16, 17]. Однако отсутствие эффекта стандартной противовоспалительной терапии, высокий риск осложнений, а у ряда пациентов и пренебрежение противопоказаниями к приему НПВП, было не единственной сложностью. Так, фоку-

сируюсь на купировании артрита при неэффективности НПВП (треть больных, помимо НПВП принимали колхицин или/и ГК), мы не могли не задаваться вопросом: что делать дальше? Необходимость приема антигиперурикемических препаратов была очевидна, но такой возможности исходно у нас не было: во-первых, антигиперурикемическую терапию целесообразно начинать не ранее чем через 2 нед после купирования артрита [18], во-вторых, в течение первых недель и месяцев после начала такой терапии повышался риск обострений артрита у больных хронической подагрой [16]. Мы предположили, что назначение канакиномаба позволит решить обе задачи, тем более что есть опыт профилактики обострений при применении этого препарата параллельно с подбором антигиперурикемической терапии [19]. Решено было назначать аллопуринол после прохождения пика действия канакиномаба, когда удастся достичь стойкого противовоспалительного эффекта. И действительно, хотя уменьшение боли, ЧПС и ЧБС отмечалось уже на 2-е сутки после введения препарата, максимальный эффект был зарегистрирован именно к концу 2-й недели. Параллельно клиническому улучшению происходило и снижение

сывороточного уровня вчСРБ, что также характерно для канакинумаба и рассматривается в качестве возможного метода подавления хронического воспаления с целью профилактики атеросклероза [20–22].

Оправдались наши ожидания и в отношении возможности профилактики обострений артрита: у половины больных острых приступов не возникло, в противном случае артрит купировался коротким курсом терапии НПВП, и только у 3 больных сохранялась потребность в приеме НПВП к концу исследования. N. Schlesinger и соавт. [23] провели 16-недельное исследование больных, принимавших либо различные дозы канакинумаба, либо колхицин. Как показали результаты исследования, средняя частота обострений артрита при применении 100 или 300 мг канакинумаба составила 0,23, а колхицина – 0,75.

Несколько большая частота обострений в нашем исследовании объясняется тем, что мы включали больных только с полиартикулярным артритом, причем резистентных к терапии НПВП, а в исследовании N. Schlesinger и соавт. среди пациентов, которым назначали канакинумаб, полиарткулярный артрит был только у 29,9%. Кроме того, в нашем случае всем пациентам проводилось титрование дозы аллопуринола до достижения целевого уровня, в то время как в описанном выше исследовании около 15% пациентов препарат получали до начала исследования, его доза была стандартной (300 мг/сут) и не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Однако, как и в нашем исследовании, в работе N. Schlesinger и соавт., достигнутый клинический эффект отождествлялся с улучшением показателей качества жизни.

Другим важным результатом нашей работы было достижение большинством больных целевого уровня МК, однако только в 3 случаях мы смогли добиться этого при назначе-

нии низких доз аллопуринола ( $\leq 300$  мг/сут). Интересно, что возможности препарата в отношении как достижения нормоурикемии, так и редукции тофусов, частоты приступов артрита изучены недостаточно и уровень доказательности подобных исследований колеблется от низкого до умеренного [24]. Результаты последнего Кокрановского обзора [24] позволяют констатировать сопоставимое влияние аллопуринола и бензбромарона на сывороточный уровень МК, больший антигиперурикемический эффект аллопуринола по сравнению с плацебо и меньший по сравнению с фебуксостатом. Тем не менее исследований, в которых сравнивались бы максимально высокие дозы аллопуринола и других препаратов, мы не обнаружили.

У 2 (10%) пациентов лечение аллопуринолом было прекращено из-за развития НР. И хотя в целом по безопасности аллопуринол не уступает другим антигиперурикемическим средствам, данных о безопасности его высоких доз, особенно при длительном лечении, пока недостаточно [25].

К основным ограничениям исследования следует отнести отсутствие группы сравнения. Однако мы не формировали ее по этическим соображениям и включали в исследование только наиболее тяжелых больных с заведомой неэффективностью проводившейся ранее противовоспалительной терапии, у которых назначение канакинумаба было безальтернативным.

**Заключение.** Таким образом, наш опыт применения ингибитора ИЛ1 $\beta$  канакинумаба у пациентов с хронической тофусной подагрой позволяет считать перспективным купирование артрита и его последующую профилактику при назначении антигиперурикемической терапии, даже в случае резистентности к другим противовоспалительным препаратам. Полагаем также, что необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности высоких доз аллопуринола.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub ahead of print.
2. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3<sup>rd</sup>, Gelber AC. Gout, Urate Lowering Therapy and Uric Acid Levels among US Adults. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep 8. doi: 10.1002/acr.22469. Epub ahead of print.
3. Taylor WJ, House M, Horne A, et al. The Work Instability Scale predicts absenteeism in people with gout and suggests a higher risk for those in manual occupations. *J Clin Rheum*. 2012;18(8):405–410.
4. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Sep 22;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117
5. Мукагова МВ, Барскова ВГ, Елисеев МС. Особенности качества жизни больных подагрой. Доктор.ру. 2014;4(92):60–3. [Mukagova MV, Barskova VG, Eliseev MS. Features of quality of life in patients with gout. *Doktor.ru*. 2014;4(92):60–3. (In Russ.)].
6. Montecucco C, Cavagna L, Caporali R. Pain and rheumatology: an overview of the problem. *Eur J Pain Suppl*. 2009;3(2):105–9.
7. Wechalekar MD, Vinik O, Moi JH, et al. The Efficacy and Safety of Treatments for Acute Gout: Results from a Series of Systematic Literature Reviews Including Cochrane Reviews on Intraarticular Glucocorticoids, Colchicine, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, and Interleukin-1 Inhibitors. *J Rheumatol Suppl*. 2014; 92:15–15.
8. Cavagna L, Taylor WJ. The emerging role of biotechnological drugs in the treatment of gout. *Biomed Res Int*. 2014;2014:264859.
9. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Evil humors take their toll as innate immunity makes gouty joints TREM-ble. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:383–6.
10. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>
11. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
12. CHMP post-authorisation summary of positive option for Ilaris. First published 18/01/2013. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/smops/Positive/human\\_smop\\_000473.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/smops/Positive/human_smop_000473.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
13. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264–71. doi:10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
14. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 $\beta$  канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):99–101. [Eliseev MS,

- Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of Canakinumab, an interleukin 1 $\beta$  inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):99–101. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101>
15. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155–63.
16. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2429–32.
17. Bardin T, So A, Alten R, et al. Efficacy and Safety of Canakinumab Vs Triamcinolone Acetonide in Patients with Gouty Arthritis Unable to Use Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Colchicine, and On Stable Urate Lowering Therapy (ULT) or Unable to Use ULT. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10(Suppl)):S811–S812.
18. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2014 Dec 18. Epub ahead of print.
19. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-11 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011; 162(4):597–605.
20. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-11 inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012; 126(23):2739–48.
21. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-11 inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011; 162(4):597–605.
22. Bardin T, Schlesinger N, Alten R, et al. Surrogate markers of comorbidities: impact of canakinumab versus triamcinolone acetonide in acute gouty arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl3):182.
23. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthr Res Ther*. 2011;13:R53. doi: 10.1136/ard.2010.144063
24. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 14;10:CD006077. doi: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
25. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in non-tophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(5):908–14.

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.

# Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита

Раскина Т.А.<sup>1</sup>, Пирогова О.А.<sup>1</sup>, Зобнина О.В.<sup>2</sup>, Пинтова Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь ветеранов войн», Кемерово, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Россия  
<sup>1</sup>650036, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; <sup>2</sup>650000, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10; <sup>3</sup>654000, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

**Цель исследования** — оценить состояние системы регуляции остеокластогенеза — остеопротегерин/лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  (OPG/RANKL) — у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита (АС).

**Материал и методы.** Система регуляции остеокластогенеза изучалась у 60 мужчин: 40 больных с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.) и 20 мужчин без АС. Исследовали RANKL — основной стимулятор остеокластогенеза и OPG — «рецептор-ловушку», связывающий RANKL и, соответственно, блокирующий остеокластогенез.

**Результаты исследования.** Показано, что у больных АС концентрация RANKL была нормальной, а содержание OPG и отношение OPG/RANKL оказалось достоверно выше, чем у мужчин без АС. Наибольшая концентрация OPG зарегистрирована у пациентов с аксиальной формой заболевания, умеренной степенью активности и ранней рентгенологической стадией. Не выявлено зависимости уровня RANKL от клинических характеристик АС, однако отмечена тенденция к незначительному повышению его концентрации у пациентов с наличием внескелетных проявлений АС, высокой степенью активности, высоким функциональным классом и поздней рентгенологической стадией АС.

**Заключение.** Установлено, что значительное повышение уровня OPG и отношения OPG/RANKL может быть связано с тем, что 94% пациентов имели позднюю стадию АС, характеризующуюся наличием множественных синдесмофитов. Данные изменения, вероятно, могут носить компенсаторный характер в ответ на незначительное повышение уровня RANKL и усиление костной резорбции.

**Ключевые слова:** остеопороз; анкилозирующий спондилит; OPG; RANKL.

**Контакты:** Оксана Анатольевна Пирогова; doc-oxi@yandex.ru

**Для ссылки:** Раскина ТА, Пирогова ОА, Зобнина ОВ, Пинтова ГА. Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2015;9(2):23–27.

## Indicators of the osteoclastogenesis system in men with different clinical types of ankylosing spondylitis

Raskina T.A.<sup>1</sup>, Pirogova O.A.<sup>1</sup>, Zobnina O.V.<sup>2</sup>, Pintova G.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

<sup>1</sup>22A, Voroshilov St., Kemerovo 650036;

<sup>2</sup>10, 50 Let Oktyabrya St., Kemerovo 650000;

<sup>3</sup>23, Kutuzov St., Novokuznetsk 654000

**Objective:** to evaluate the osteoclastogenesis regulatory system — osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa\beta$  ligand (OPG/RANKL) system — in men with different clinical types of ankylosing spondylitis (AS).

**Subjects and methods.** The osteoclastogenesis regulatory system was studied in 60 men, including 40 patients diagnosed with AS complying with the 1984 New York criteria and 20 men without AS. RANKL, a major stimulant of osteoclastogenesis, and OPG, a decoy receptor that binds RANKL and, accordingly, blocks osteoclastogenesis, were investigated.

**Results.** It was shown that in the patients with AS, RANKL concentrations were normal and the content of OPG and OPG/RANKL ratio proved to be significantly higher than those in the men without AS. The highest OPG concentrations were recorded in patients with the axial form of this disease, its moderate activity and early X-ray stage. No relationship was found between the level of RANKL and the clinical characteristics of AS; however, there was a tendency to a slight increase in its concentration in patients with extraskeletal manifestations of AS, its high activity, high functional class, and late X-ray stage.

**Conclusion.** The considerable increase in OPG levels and OPG/RANKL ratio was ascertained to be associated to the fact that 94% of the patients with late-stage AS characterized by the presence of numerous syndesmophytes. These changes must be compensatory in response to modestly increased RANKL level and enhanced bone resorption.

**Key words:** osteoporosis; ankylosing spondylitis; OPG; RANKL.

**Contact:** Oksana Anatolievna Pirogova; doc-oxi@yandex.ru

**For reference:** Raskina TA, Pirogova OA, Zobnina OV, Pintova GA. Indicators of the osteoclastogenesis system in men with different clinical types of ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):23–27.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-23-27>

Остеопороз (ОП) рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения большинства хронических ревматических заболеваний. Полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства ревматических заболеваний, в том числе анкилозирующего спондилита (АС), увеличивает риск развития ОП и может служить своеобразным показателем тяжести заболевания и активности воспаления [1, 2].

Развитие ОП при АС связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией провоспалительных и недостаточным синтезом противовоспалительных цитокинов, дисбалансом в системе: лиганд рецепторного активатора нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  (RANKL)/рецепторный активатор нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  (RANK)/остеопротегерин (OPG), приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [3–5]. Центральную роль среди многих факторов, стимулирующих чрезмерную активность остеокластов (ОК), играют представители семейства лигандов рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО): RANK, RANKL и OPG [6–10]. Их взаимодействия важны для дифференцировки ОК из гемопоэтических предшественников в физиологических и патологических условиях.

Ключевым фактором активации ОК является RANKL. Белок RANKL относится к суперсемейству ФНО, locus которого локализован в 13q14 человеческой хромосоме. RANKL продуцируется клетками остеобластической линии, стромальными клетками костного мозга, синовиальными клетками, активированными Т-клетками, В-клетками, фибробластами, хондроцитами, эндотелиальными клетками [3, 11, 12]. RANKL является трансмембранным белком, растворимым лигандом, который связывается с OPG и играет координирующую роль в остеокластогенезе, дифференцировке, активации и апоптозе ОК [11, 12]. Важным подготовительным этапом образования ОК является активация RANKL, которая происходит посредством связывания с другим важным белком RANK, расположенным на преостеокластах. RANK представляет собой рецептор семейства ФНО, экспрессирующийся на остеокластах, активация которого после связывания с RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток [3, 13–16]. OPG, являясь белковым «рецептором-ловушкой» для RANKL, конкурирует с RANK за связывание с RANKL. Блокируя этот процесс, OPG подавляет костную резорбцию, отдавая приоритет костному образованию [16–19]. Нарушение связывания RANKL и OPG – существенное звено патогенеза многих заболеваний, протекающих с увеличением количества RANKL и сопровождающихся усилением костной резорбции. Таким образом, OPG вместе с RANKL и RANK образуют систему, которая является физиологическим механизмом регуляции остеокластогенеза, активности и продолжительности жизни ОК. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции OPG и RANKL [3, 16, 17].

Данные о состоянии системы OPG/RANKL при АС неоднозначны. В ряде исследований обнаружено увеличение экспрессии RANKL у пациентов с АС [19, 20]. В других работах, напротив, выявлено достоверное увеличение уровня OPG, что связывали с возможной реакцией на усиление ко-

стной резорбции или с характерной для АС оссификацией паравертебральных тканей [21–23].

Большинство авторов ограничивались лишь констатацией изменений показателей регуляторов костного обмена, не сопоставляя их с клиническими параметрами течения АС, что определило цель данного исследования.

**Цель** исследования – оценить состояние системы регуляции остеокластогенеза OPG/RANKL у мужчин с различными клиническими вариантами АС.

**Материал и методы.** Систему регуляции остеокластогенеза изучали у 60 мужчин, у 40 из которых имелся диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. (основная группа), а у 20 АС не было (контрольная группа). Исследовали концентрацию RANKL, основного стимулятора остеокластогенеза, и уровень OPG, «рецептора-ловушки», связывающего RANKL и, соответственно, блокирующего остеокластогенез.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Для определения в сыворотке крови концентрации основных регуляторов остеокластогенеза (OPG и RANKL) использовали набор для иммуноферментного анализа фирмы Biomedica Gruppe Elisa (Австрия).

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации»,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Характеристика больных	Число больных	
	п	%
Давность заболевания, годы:		
<10	10	25
≥10	30	75
Форма заболевания:		
аксиальная	31	77,5
периферическая	9	22,5
Внескелетные проявления:		
увеит	6	15
иридоциклит	3	7,5
аортит	3	7,5
ВЗК	1	2,5
псориаз	2	5
Активность по индексу BASDAI:		
<4,0	11	27,5
≥4,0	29	72,5
Рентгенологическая стадия:		
II	3	7,5
III	16	40
IV	21	52,5
ФК:		
I	3	7,5
II	8	20
III	22	55
IV	7	17,5

**Примечание.** ФК – функциональный класс; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.



## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манн–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Результаты исследования основных показателей регуляторов остеокластогенеза у мужчин с АС представлены в табл. 2.

Как видно, в контрольной группе концентрация изучаемых показателей регистрировалась в диапазоне допустимых значений. Среднее значение концентрации RANKL у больных основной и контрольной групп достоверно не различалось ( $p = 0,4799$ ), в то время как среднее значение концентрации OPG и отношение OPG/RANKL было достоверно выше у больных АС, чем у здоровых ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,049$ ).

При анализе показателей регуляторов остеокластогенеза у пациентов с различными клиническими вариантами АС установлено, что концентрация OPG достоверно выше у больных АС независимо от формы заболевания по сравнению со здоровыми (табл. 3).

Показатели OPG и RANKL у больных с аксиальной формой заболевания и преимущественным поражением суставов достоверно не различались. Было выявлено, что при аксиальной форме АС отношение OPG/RANKL достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ), тогда как при периферической форме отличий не найдено ( $p = 0,451$ ).

Установлено, что у пациентов с АС независимо от наличия внескелетных проявлений уровень OPG достоверно выше аналогичного показателя у здоровых, а концентрация RANKL не различалась в этих группах (табл. 4).

При наличии или отсутствии внескелетных проявлений АС показатели OPG, RANKL не различались. Отношение OPG/RANKL у больных АС с внескелетными проявлениями было достоверно ниже, чем в группе больных АС с преимущественным поражением позвоночника. Так, отношение OPG/RANKL при наличии внескелетных проявлений составило  $10,94 \pm 0,19$ , при их отсутствии –  $19,61 \pm 0,21$  ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС и здоровых ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Основная	$4,10 \pm 0,15$	$0,25 \pm 0,05$	$16,41 \pm 2,32$
Контрольная	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$
p*	$< 0,001$	0,4799	0,049

\* – различия показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 3. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от формы заболевания и у здоровых ( $M \pm m$ )

Форма АС	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Аксиальная (n=31) p	$4,25 \pm 0,20$ $< 0,001^*$	$0,21 \pm 0,03$ $0,5147^*$	$20,20 \pm 9,5$ $< 0,001^*$
Периферическая (n=9) p	$3,86 \pm 0,22$ $< 0,007^{**}$ $0,1937^{***}$	$0,29 \pm 0,11$ $0,5085^{**}$ $0,9447^{***}$	$13,31 \pm 1,06$ $0,451^{**}$ $< 0,001^{***}$
Контрольная группа (n=20)	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$

**Примечание.** Различия показателей: \* – у больных с аксиальной формой АС и здоровых; \*\* – у больных с периферической формой АС и здоровых; \*\*\* – у больных с аксиальной и периферической формами АС.

Таблица 4. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от внескелетных проявлений заболевания и у здоровых ( $M \pm m$ )

Внескелетные проявления	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
Наличие (n=9) p	$4,05 \pm 0,16$ $< 0,001^*$	$0,37 \pm 0,17$ $0,617^*$	$10,94 \pm 0,19$ $0,922^{***}$
Отсутствие (n=31) p p	$4,12 \pm 0,32$ $< 0,001^{**}$ $0,922^{***}$	$0,21 \pm 0,02$ $0,397^{**}$ $0,507^{***}$	$19,61 \pm 0,21$ $< 0,001^{**}$ $< 0,001^{***}$
Контрольная группа (n=20)	$2,75 \pm 0,19$	$0,27 \pm 0,09$	$10,18 \pm 0,83$

**Примечание.** Различия показателей: \* – у больных с наличием внескелетных проявлений АС по сравнению со здоровыми; \*\* – у больных без внескелетных проявлений АС по сравнению со здоровыми; \*\*\* – у больных с внескелетными проявлениями АС и без таковых.

Установлено, что наиболее высокие показатели OPG и отношения OPG/RANKL определяются при II рентгенологической стадии АС (табл. 5), в то время как концентрация RANKL у больных АС достоверно не различалась как в зависимости от рентгенологической стадии, так и по сравнению с контрольной группой.

Выявлено, что у пациентов с АС независимо от степени активности заболевания уровень OPG и отношение OPG/RANKL были достоверно выше, чем аналогичные показатели в контрольной группе. Концентрация RANKL не отличалась от таковой у здоровых (табл. 6). Не найдено достоверных различий при сравнении концентрации OPG у больных с высокой и низкой активностью АС.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 5. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от рентгенологической стадии заболевания и у здоровых ( $M \pm m$ )

Стадия АС	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
II (n=3)	4,64±0,28	0,21±0,03	22,09±3,49
p	<0,001*	0,492*	<0,001*
III (n=16)	3,91±0,17	0,25±0,02	15,64±5,73
p	<0,001**	0,512**	<0,001**
IV (n=21)	3,65±0,14	0,26±0,06	14,03±2,49
p	<0,001***	0,981***	0,506***
p	0,654 <sup>#</sup>	0,898 <sup>#</sup>	<0,001 <sup>#</sup>
p	0,0108 <sup>†</sup>	0,781 <sup>†</sup>	<0,001 <sup>†</sup>
p	0,568 <sup>††</sup>	0,798 <sup>††</sup>	0,906 <sup>††</sup>
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

**Примечание.** Различия показателей: \* – у больных со II стадией АС и здоровых; \*\* – у больных с III стадией АС и здоровых; \*\*\* – у больных с IV стадией АС и здоровых; # – у больных со II и III стадиями АС; † – у больных со II и IV стадиями АС; †† – у больных с III и IV стадиями АС.

Таблица 6. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от степени активности заболевания и у здоровых (BASDAI, баллы;  $M \pm m$ )

Активность АС, баллы	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
4,0 (n=11)	4,27±0,31	0,15±0,03	28,40±2,49
p	<0,001*	0,376*	<0,001*
≥4,0 (n=29)	4,06±0,17	0,27±0,06	15,03±5,73
p	<0,001**	0,232**	0,010**
p	0,389***	0,041***	<0,001***
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

**Примечание.** Различия показателей: \* – в группе с активностью АС <4 баллов по сравнению с контрольной группой; \*\* – в группе с активностью АС ≥4 баллов по сравнению с контрольной группой; \*\*\* – в группах с активностью АС <4 баллов и ≥4 баллов.

Таблица 7. Показатели регуляторов остеокластогенеза у больных АС в зависимости от ФК и у здоровых ( $M \pm m$ )

ФК	OPG, пмоль/л	RANKL, пмоль/л	OPG/RANKL
I–II (n=11)	4,25±0,20	0,21±0,03	20,20±9,5
p	<0,001*	0,5147*	<0,001*
III–IV (n=29)	3,86±0,22	0,29±0,11	13,31±106
p	<0,007**	0,5085**	0,451**
p	0,1937***	0,9447***	<0,001***
Контрольная группа (n=20)	2,75±0,19	0,27±0,09	10,18±0,83

**Примечание.** Различия показателей: \* – у больных АС I–II ФК и здоровых; \*\* – у больных АС III–IV ФК и здоровых; \*\*\* – у больных АС I–II и III–IV ФК.

При анализе уровня OPG и отношения OPG/RANKL в зависимости от ФК было отмечено, что самая высокая концентрация этих показателей выявлялась у больных АС с I–II ФК. Увеличение ФК сопровождалось повышением концентрации RANKL, однако изменения носили недостоверный характер (табл. 7).

Таким образом, у больных АС было отмечено значительное повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза OPG и отношения OPG/RANKL. Эти изменения могут быть обусловлены тем, что подавляющее большинство больных АС имели III–IV рентгенологическую стадию АС и множественные синдесмофиты, и, вероятно, носят компенсаторный характер в ответ на усиление костной резорбции.

**Обсуждение.** Нарушение баланса в системе OPG/RANKL играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при АС и, по-видимому, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП при АС.

Изучение связи между изменениями показателей регуляторов остеокластогенеза и клиническими параметрами АС проводилось всего в нескольких исследованиях [21, 24]. Так, С.Н. Chen и соавт. [21] выявили положительную корреляцию уровня OPG с СОЭ, расстоянием «затылок – стена» и отрицательную – с модифицированным индексом Шобера, уровнем экскурсии грудной клетки.

В исследовании С.А. Юшиной [4] показано снижение уровня OPG и отношения OPG/RANKL при прогрессировании рентгенологических изменений по мере увеличения длительности болезни и повышения степени активности АС.

В данной работе показано, что у больных АС концентрация RANKL находится в пределах нормы, в то время как содержание OPG и отношения OPG/RANKL достоверно выше, чем у мужчин без АС. Подобные изменения, вероятно, обусловлены развитием двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков с развитием анкилоза межпозвоночных суставов и костной потерей, приводящей к развитию остеопороза как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [1], что согласуется с данными других исследований [24].

Противоположные результаты получены в исследовании Н.Р. Kim и соавт. [11], которые не выявили достоверных различий в уровне OPG у больных АС по сравнению со здоровыми, тогда как концентрация RANKL и соотношение OPG/RANKL у них были достоверно выше, чем в контрольной группе. В исследовании Н. Franck и соавт. [25], напротив, показано значительное

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

снижение уровня OPG и нормальный уровень RANKL сыворотки крови у больных АС по сравнению с контрольной группой.

Наибольшая концентрация OPG зарегистрирована у пациентов с аксиальной формой заболевания, умеренной степенью активности и ранней рентгенологической стадией, что подтверждает данные, полученные в немногочисленных исследованиях [21–23].

В нашей работе зависимости уровня RANKL от клинических характеристик АС не отмечено, однако выявлена тенденция к незначительному повышению его концентрации у пациентов с внескелетными проявлениями АС, высокой степенью активности (BASDAI  $\geq$  4,0), высоким ФК и поздней рентгенологической стадией.

Нами было показано, что отношение OPG/RANKL в группе больных АС достоверно выше, чем в контрольной

группе. В зависимости от клинических параметров АС установлено снижение отношения OPG/RANKL у больных АС с периферической формой заболевания, наличием внескелетных проявлений и поздней рентгенологической стадией. Так, у больных с ранней рентгенологической стадией АС отношение OPG/RANKL было выше, чем у пациентов с III и IV стадиями, что, очевидно, может отражать активный процесс формирования синдесмофитов.

**Заключение.** Таким образом, значительное повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза OPG и отношения OPG/RANKL может быть связано с тем, что подавляющее большинство пациентов (94%) имели позднюю стадию АС со множественными синдесмофитами. Данные изменения, вероятно, могут носить компенсаторный характер в ответ на незначительное повышение уровня RANKL и усиление костной резорбции.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ, Васильев АГ. Изменение минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатия. 2011;(3):14–8. [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The change in mineral bone density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(3):14–8. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов. Остеопороз и остеопатия. 1998;(1):18–20. [Nasonov EL. Secondary osteoporosis: pathogenesis and clinical significance in inflammatory diseases of the joints. *Osteoporoz i osteopatii*. 1998;(1):18–20. (In Russ.)].
3. Скрипникова ИА, Косматова ОИ, Оганов РГ. Инновационные методы лечения остеопороза: ингибиторы RANKL. Профилактическая медицина. 2011;(2):23–30. [Skripnikova IA, Kosmatova OI, Oganov RG. Innovative methods of treatment of osteoporosis: the RANKL inhibitors. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;(2):23–30. (In Russ.)].
4. Юшина СА. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оренбург; 2012. [Yushina SA. *Osobennosti metabolizma kostnoi tkani u bol'nykh ankiroziruyushchim spondiloartritom*. Avtoreferat na soiskanie uchenoi stepeni kandidata meditsinskikh nauk [Features of bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis. Author's abstract on competition of a scientific degree of cand. med. sci.]. Orenburg; 2012. (In Russ.)].
5. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, et al. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclasts formation by cells in the human rheumatoid arthritis joint. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jun;40(6):623–30.
6. Ермакова ИП. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование. Лаборатория. 2001;(1):3–5. [Ermakova IP. Biochemical markers of bone metabolism and their clinical use. *Laboratoriya*. 2001;(1):3–5. (In Russ.)].
7. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999 May 3;145(3):527–38.
8. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):929–35.
9. Ruof J, Stucki G. Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: a literature review. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):955–60.
10. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol*. 1999 May 3;145(3):527–38.
11. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1197–200. Epub 2006 Mar 27.
12. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclasts differentiation and activation. *Cell*. 1998 Apr 17;93(2):165–76.
13. Anandaraiah AP. Role of RANKL in bone diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 Mar;20(2):88–94. doi: 10.1016/j.tem.2008.10.007. Epub 2009 Jan 29.
14. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclasts differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999 Mar 30;96(7):3540–5.
15. Kartsogiannis V, Zhou H, Horwood NJ, et al. Localization of RANKL mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues. *Bone*. 1999 Nov;25(5):525–34.
16. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005 Nov;1(1):47–54.
17. Картамышева НН, Чумакова ОВ. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2004;6(1):43–6. [Kartamyshva NN, Chumakova OV. Bone remodeling as a model of intercellular interactions (literature review). *Nefrologiya i dializ*. 2004;6(1):43–6. (In Russ.)].
18. Analay Y, Ozcan E, Karan A, et al. The effectiveness of intensive group exercise on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rehabil*. 2003 Sep;17(6):631–6.
19. Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):2960–7.
20. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factors-kB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008 Apr;29(2):155–92. Epub 2007 Dec 5.
21. Chen CH, Chen HA, Liao HT, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol*. 2010 Oct;29(10):1155–61. doi: 10.1007/s10067-010-1543-y. Epub 2010 Aug 6.
22. Haynes DR, Barg E, Crotti TN, et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, psoriasis and normal patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):123–34.
23. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997 Apr 18;89(2):309–19.
24. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1430–6.
25. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004 Nov;31(11):2236–41.

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.

# Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита

Бабаева А.Р.<sup>1</sup>, Калинина Е.В.<sup>1</sup>, Каратеев Д.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

<sup>1</sup>400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1;

<sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В Российской Федерации пока нет достаточного опыта применения тофацитиниба (ТОФА) у больных РА, в связи с этим особый интерес представляют все наблюдения, в которых использовали этот препарат в реальной клинической практике.

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности ТОФА в открытом несравнительном исследовании у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR под воздействием стандартной болезнью-модифицирующей терапии и не получавших ранее препараты из группы биологических агентов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 5 пациентов с достоверным диагнозом РА: 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст 53 года). У всех пациентов имела развернутая клиническая стадия РА с эрозивным артритом (III рентгенологическая стадия) и преимущественным поражением мелких суставов кистей. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 4 больных, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) — у 1 пациентки. На момент включения в исследование пациенты получали базисную терапию стандартными противоревматическими средствами. В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (10 мг/сут), причем 4 больных получали монотерапию ТОФА (1 — из-за плохой переносимости, 3 — из-за низкой приверженности лечению), 1 пациентка — комбинацию ТОФА и метотрексата (МТ) в дозе 10 мг/нед. В комбинации с ТОФА 2 пациента продолжили прием метилпреднизолона (который получали уже продолжительное время) в дозе 4 мг/сут. Длительность терапии ТОФА составила 3 мес.

**Результаты.** Показано, что ТОФА в дозе 10 мг/сут обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью. Под воздействием 3-месячного курса базисной терапии ТОФА (4 пациента) и его комбинации с МТ (1 пациентка) отмечены существенное снижение активности РА по индексу DAS28, а также значимое клиническое улучшение по критериям ACR 20/50/70. Положительная динамика клинических показателей сочеталась с уменьшением уровня маркеров иммунного воспаления: СРБ и РФ в крови, вплоть до феномена сероконверсии у 1 пациентки.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать ТОФА для лечения РА при неэффективности стандартных базисных средств или противопоказаниях к их применению.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы JAK-киназ; тофацитиниб.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@iramn.ru

**Для ссылки:** Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28–32.

## Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis

Babaeva A.R.<sup>1</sup>, Kalinina E.V.<sup>1</sup>, Karateev D.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131;

<sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The Russian Federation has not got sufficient experience with tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) so far; in this connection, all follow-ups using this drug in real clinical practice are of particular interest.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of TOFA in an open-label noncomparative trial of RA patients who have failed to achieve low disease activity or remission in compliance with the EULAR criteria after standard disease-modifying therapy and who have been previously untreated with drugs from a group of biological agents.

**Subjects and methods.** Five patients (4 women and 1 men, whose age was 45 to 58 years (mean age 53 years)) with a valid diagnosis of RA were followed up. All the patients had an advanced clinical stage of RA with erosive arthritis (X-ray Stage III), predominantly involving the minor hand joints. Seropositive and seronegative (for rheumatoid factor (RF)) RA was diagnosed in 4 and 1 patients, respectively. At the inclusion into the study, the patients received disease-modifying antirheumatic drugs. Due to the remaining disease activity, all the patients were given TOFA in a dose of 5 mg twice daily (10 mg/day); moreover, 4 patients received its monotherapy (1 because of intolerability and 3 because of noncompliance); 1 female patient took a combination of TOFA and methotrexate (MT) in a dose of 10 mg/week. Two patients continued to use methylprednisolone 4 mg/day (that had been long taken) in combination with TOFA. The duration of TOFA therapy was 3 months.

**Results.** TOFA 10 mg/day showed high therapeutic efficacy and good tolerability. Three-month disease-modifying therapy with TOFA (4 patients) and its combination with MT (1 patient) resulted in a considerable reduction in DAS28 scores and a significant clinical improvement in ACR 20/50/70 responses. Positive clinical changes were associated with a reduction in the blood level of immune markers (C-reactive

protein and RF) up to the seroconversion phenomenon in one female patient.

**Conclusion.** The findings allow TOFA to be recommended for the treatment of RA in case of the inefficiency of standard disease-modifying agents or contraindications to their use.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biological agents; JAK-kinase inhibitors; tofacitinib.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateev; karateev@irramn.ru

**For reference:** Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28–32.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-28-32>

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое заболевание суставов иммуновоспалительного генеза, приводящее к тяжелой инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Как известно, течение РА в типичных случаях носит неуклонно прогрессирующий характер с развитием тяжелого эрозивного поражения хряща и подлежащей кости, часто в сочетании с внесуставными (системными) проявлениями. Согласно классификации, предложенной Р. Emery и соавт. [1], может быть выделена особая форма резистентного РА, характеризующаяся сохраняющейся высокой активностью заболевания и/или прогрессирующим эрозивным процессом, несмотря на рациональную терапию. Современная концепция лечения РА («Treat to target» – «Лечение до достижения цели») [2] предусматривает обязательное применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для достижения и поддержания ремиссии либо минимальной активности заболевания. В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями [3], терапия РА должна начинаться с применения традиционных БПВП из группы иммунодепрессантов: метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛЕФ), сульфасалазина, гидроксихлорохина. При неэффективности монотерапии или комбинированной терапии указанными средствами должны быть применены ГИБП антицитокинового действия, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ингибиторы биологических эффектов интерлейкина (ИЛ) 6 или модуляторы активности иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов) [4, 5].

Несмотря на большой арсенал противоревматических средств, который в последние годы пополняется новыми препаратами из группы ГИБП, достижение клинической ремиссии или минимальной активности заболевания у пациентов с резистентным РА остается трудной задачей [6]. Это может быть связано с плохой переносимостью терапевтических доз стандартных БПВП, противопоказаниями к их применению, а также развитием нежелательных реакций (НР), требующих отмены терапии. Частыми причинами, сдерживающими длительное применение биологических агентов, являются снижение их терапевтического эффекта в процессе лечения (в значительном числе случаев связанное с иммуногенностью препаратов, преимущественно из группы моноклональных антител), а также НР, включая инфекции, аллергические реакции и др.

С учетом этого оправдан интерес к поиску новых средств патогенетической терапии РА, влияющих на ключевые механизмы развития иммунного воспаления. К таким механизмам относятся внутриклеточные сигнальные системы, в частности система JAK-STAT, которая обеспечивает передачу информации от рецепторов к ядру клетки и тем са-

мым влияет на транскрипцию ДНК [4, 7]. JAK (Янус-киназа, Janus kinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображению древнеримского бога Януса) – одна из разновидностей тирозинкиназы. JAK представляет собой часть внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из Янус-киназы и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Janus kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription). Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором Янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные путем фосфорилирования белки STAT проникают в ядро клетки, где самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином. Таким образом, JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов, в частности ИЛ6, и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней – пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и др. Сигнальная система JAK-STAT играет важную роль при многих патологических процессах, в том числе при полицитемии (когда наблюдается мутация JAK2, и других гематологических заболеваниях), а также при аутоиммунной патологии, в частности при реакциях «трансплантат против хозяина», при бронхиальной астме и РА.

В последние годы для лечения РА был предложен новый препарат из класса ингибиторов JAK-киназ – тофациитиниб (ТОФА), низкомолекулярный пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладающий химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и характеризуется функциональной специфичностью по отношению к JAK2. Тем самым обеспечивается прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки, и биологические эффекты цитокина не осуществляются [4]. В зарубежной литературе последних лет представлены убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости ТОФА, полученные при клинических испытаниях этого препарата у больных РА [1, 8, 9]. В Российской Федерации пока нет достаточного опыта применения ТОФА у больных РА, в связи с этим особый интерес представляют все наблюдения, в которых использовали этот препарат в реальной клинической практике. В клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета для лече-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ния пациентов РА ТОФА был применен впервые.

**Целью** настоящего наблюдения явилась оценка эффективности и безопасности ТОФА в открытом несравнительном исследовании у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR под воздействием стандартной болезнь-модифицирующей терапии и не получавших ранее препараты из группы биологических агентов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 5 пациентов с достоверным диагнозом РА: 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст 53 года). У всех пациентов имелась развернутая клиническая стадия РА с эрозивным артритом (III рентгенологическая стадия) и преимущественным поражением мелких суставов кистей. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 4 больных, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) – у 1 пациентки. Все включенные в исследование пациенты были серопозитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Степень активности заболевания по индексу DAS28 варьировала от 4,70 до 6,43 балла (в среднем  $5,26 \pm 2,1$  балла), причем у 4 пациентов была высокая активность РА (DAS28 >5,1). На момент включения в исследование пациенты получали базисную терапию стандартными противоревматическими средствами: 3 – МТ 12,5 мг/нед, 1 – ЛЕФ 20 мг/сут в комбинации с метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут, 1 больной ранее проводилась терапия МТ, но в связи с 2–3-кратным повышением уровня печеночных ферментов МТ был отменен и назначен только метлпреднизолон в дозе 4 мг/сут. Ни один больной не имел опыта применения ГИБП.

В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (10 мг/сут), причем 4 больных получали монотерапию ТОФА (1 – из-за плохой переносимости, 3 – из-за низкой приверженности лечению), 1 пациентка – комбинацию ТОФА и МТ в дозе 10 мг/нед. В комбинации с ТОФА 2 пациента продолжили прием метилпреднизолона (который получали уже продолжительное время) в дозе 4 мг/сут.

Длительность терапии ТОФА составила 3 мес, в течение этого време-

ни проводился ежемесячный мониторинг эффективности и безопасности используемой схемы лечения. Перед назначением ТОФА всем пациентам проведено стандартное обследование для исключения туберкулеза и латентной вирусной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, диаскин-тест, исследование маркеров вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции).

Об эффективности терапии ТОФА судили по динамике клинических и лабораторных показателей, отражающих активность РА – индекс DAS28, включающий число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), СОЭ по Вестергрену. Наряду с этим учитывали динамику общепринятых иммунологических показателей – СРБ и РФ как наиболее важных маркеров клинико-иммунологической активности ревматоидного процесса. Оценку безопасности терапии с включением ТОФА проводили путем регистрации возможных НР, связанных с приемом препарата, а также на основании результатов стандартных лабораторных тестов (развернутого общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови – уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, холестерина).

**Результаты.** Результаты мониторинга клинических и лабораторных показателей на протяжении последующих 3 мес лечения представлены в табл. 1 и 2. Как следует из полученных данных, исходные показатели у подавляющего большинства пациентов соответствовали высокой либо умеренной активности заболевания. Уже через 1 мес терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика ряда клинических и лабораторных показателей: снижение индекса DAS28, СОЭ, РФ, уровня СРБ; степень снижения индекса DAS28 у пациентов с РА колебалась от 0,35 до 2,18 балла, составив в среднем 0,98 балла (рис. 1). Обращало на себя внимание то, что уже в ранние сроки терапии отмечено снижение СОЭ, РФ и уровня СРБ у всех пациентов (рис. 2). В последующий период (через 2 мес наблюдения) имелась отчетливая тенденция к дальнейше-

Таблица 1. Динамика показателей ЧБС, ЧПС, СОЭ у пациентов с РА через 1, 2, 3 мес терапии ТОФА

№ пациента	ЧБС			ЧПС			ОСЗ пациентом, мм				
	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес			
1	9	6	3	3	4	4	3	3	58	40	48
2	16	11	5	5	6	6	4	2	60	54	46
3	8	5	3	3	3	3	2	0	56	50	50
4	6	3	3	1	3	3	1	1	50	51	45
5	7	5	4	3	4	4	3	1	65	32	31
Среднее значение	9,2	6	3,6	3	4	4	2,6	0,8	57,8	67,6	45,4

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Индивидуальная динамика индекса DAS28 и лабораторных показателей (СРБ, РФ, СОЭ) у пациентов с РА через 1, 2, 3 мес терапии ТОФА

№ пациента	DAS28, баллы			СОЭ, мм			РФ, МЕ/мл			СРБ, мг/л			
	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес
1	5,18	4,61	3,75	16	16	16	12	12	6	20	10	5	5
2	6,43	4,23	4,52	37	4	18	103,5	12	12	0	30,5	5	5
3	5,17	3,80	3,28	20	7	10	92	88	64	64	20,5	15	10
4	4,70	4,02	3,71	15	19	12	241	178	188	176	30,5	22,5	20
5	5,12	4,43	3,71	23	14	12	6	6	6	6	30,5	22,5	10
Среднее значение	5,32	4,21	3,80	22,2	12	13,6	93,3	59,2	55,2	50,4	26,4	16	9

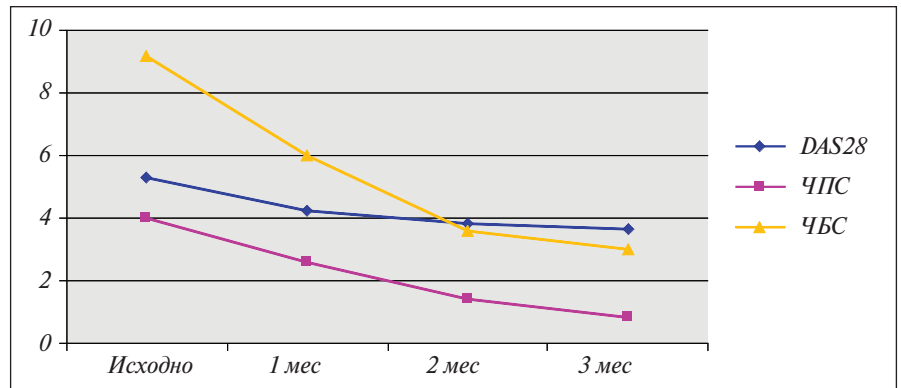


Рис. 1. Динамика средних показателей ЧПС, ЧБС, DAS28 на фоне терапии ТОФА

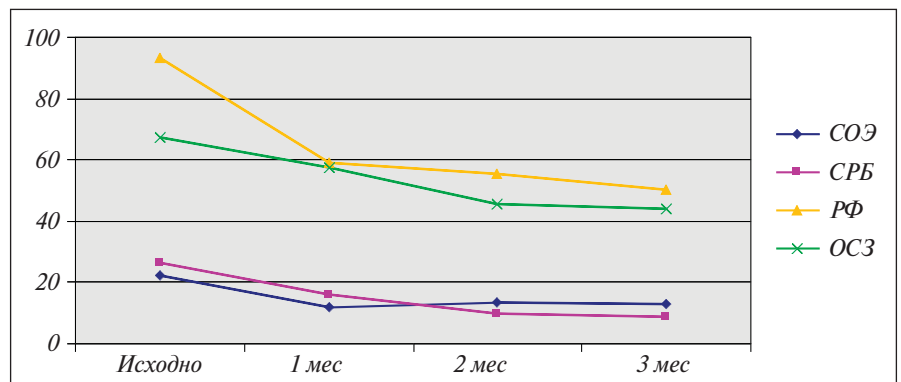


Рис. 2. Динамика средних показателей ОСЗ, СОЭ, РФ, СРБ на фоне терапии ТОФА

му снижению индекса активности РА, у 1 пациентки отмечено незначительное повышение индекса DAS28 (на 0,27 балла) и увеличение СОЭ при сопоставлении с их значениями на этапе месячного курса терапии ТОФА, хотя по сравнению с исходным уровнем СОЭ снизилась в 2 раза. Что касается показателей иммунологической активности процесса, то наблюдалась их положительная динамика: дальнейшее снижение уровня СРБ (у всех пациентов) и РФ (у 3 из 4 с РФ+).

Через 3 мес лечения ТОФА констатировано дальнейшее уменьшение клинических признаков активности РА, при этом произошло существенное снижение индекса DAS 28 по сравнению с исходным значением у всех 5 пациентов: динамика данного показателя колебалась от 1,1 до 2,39 балла (в среднем 1,51 балла). У 4 из 5 пациентов нормализовалась СОЭ, у всех больных наблюдались снижение уровня СРБ в 2–6 раз по сравнению с исходным, а также выраженное уменьшение уровня РФ с феноменом сероконверсии у 1 пациентки. Динамика средних значений исследованных показателей наглядно демонстрирует отчетливую тенденцию к снижению основных клинических и лабораторных проявлений активности РА под влиянием терапии с включением ТОФА (см. рис. 1, 2).

**Обсуждение.** Как показывают полученные результаты, терапевтический эффект, заключающийся в уменьшении выраженности суставного синдрома и снижении уровня лабораторных маркеров системного воспаления, на фоне приема ТОФА начинает развиваться уже после 1 мес терапии и достигает более высокого уровня после 3 мес лечения. Следует подчеркнуть, что получена положительная динамика не только субъективных показателей (ЧБС и ОСЗ), но и ЧПС, определяемого врачом, а также СОЭ, уровня СРБ и РФ. При этом обращает на себя внимание то, что наибольшая степень улучшения была достигнута по показателям ЧБС и ЧПС, тогда как общая ОСЗ пациентом, зависящая не только от тяжести суставного синдрома, улучшилась более умеренно, что может быть связано с коротким периодом терапии и требует дальнейшего наблюдения. Важным клиническим результатом является снижение уровня РФ у всех серопозитивных пациентов и даже достижение сероконверсии по этому показателю у 1 больной, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

НР не зарегистрированы ни у одного из 5 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормы. Эти результаты демонстрируют хорошую переносимость препарата.

**Заключение.** Таким образом, результаты нашего открытого несравнительного клинического исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость первого ингибитора Янус-киназы ТОФА у пациентов с РА, свидетельствуют о том, что болезнь-модифицирующая терапия с включением ТОФА позволяет существенно снизить активность РА и уменьшить выраженность им-

мунных сдвигов у пациентов с резистентным РА, не повышая риск НР. Выраженный и быстрый терапевтический эффект как монотерапии ТОФА, так и его комбинации с МТ у пациентов с РА, резистентных к стандартным базисным средствам, дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, потенциально конкурирующий с терапией биологическими агентами. Несомненно, малое число больных в исследовании не позволяет делать однозначные и окончательные выводы, тем не менее, эти первые данные представляются весьма многообещающими.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):290–7.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
3. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;(1):84–92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):84–92. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>
4. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;(1):39–44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(1):39–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
6. Петров ВИ, Черевкова ЕВ, Солоденкова КС, Бабаева АР. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012;41(1):3–10. [Petrov VI, Cherevkova EV, Solodenkova KS, Babaeva AR. The innovative aspects of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012;41(1):3–10. (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фарма-
8. Гаужу-Виаля С, Нам Дж, Рамиро С, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588. Epub 2014 Jan 6.
9. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):124–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202442. Epub 2013 Mar 12.

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 и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования

Балабанова Р.М.<sup>1</sup>, Дубинина Т.В.<sup>1</sup>, Горячев Д.В.<sup>1</sup>, Аношенкова О.Н.<sup>2</sup>, Антонова Е.А.<sup>3</sup>, Ильевский И.Ю.<sup>4</sup>, Семагина О.В.<sup>5</sup>, Ясюкевич Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>2</sup>Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск, Россия;

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (клиническая больница №83), Москва, Россия; <sup>4</sup>ГБУЗ Городская поликлиника №64, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>634021, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; <sup>3</sup>115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>4</sup>107023, Москва, Малая Семеновская, 13; <sup>5</sup>443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

В терапии ревматоидного артрита (РА) в качестве первого синтетического базисного противовоспалительного препарата используют метотрексат или лефлуномид. С 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и успешно применяется лефлуномид (ЛЕФ)\*. Цель настоящего наблюдательного исследования — оценить эффективность и переносимость ЛЕФ\* в обычной клинической практике при РА.

**Материал и методы.** В исследование вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям РА 1987 г. с различной длительностью заболевания. Наблюдение пациентов проводилось в 33 лечебных учреждениях России с марта 2013 г. по октябрь 2014 г. Рандомизировано 235 пациентов, статистической обработке подвергнуты данные 196 пациентов. Средний возраст пациентов составил  $52,4 \pm 11,8$  года, средняя длительность болезни —  $75,4 \pm 69,1$  мес. Активность заболевания по DAS28 —  $5,5 \pm 1,2$ , по CDAI —  $35,1 \pm 14,3$ . У 105 пациентов была II рентгенологическая стадия болезни, у 57 — III. 80,1% пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Согласно инструкции по применению, ЛЕФ назначали в дозе 100 мг/сут в первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. При возникновении неблагоприятных реакций (НР) было рекомендовано снижение суточной дозы препарата до 10 мг. Больные проходили обследование до назначения препарата, а также после 1, 3 и 6 мес лечения. При визитах к врачу оценивали число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, СОЭ и уровень СРБ. Определяли активность РА по индексу DAS28 и CDAI, регистрировали НР.

**Результаты.** За 6 мес терапии среднее ЧПС снизилось с 10,9 до 7,5, а ЧБС — с 12,3 до 8,9; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 64,1 до 39,3 мм; СОЭ — с 37,04 до 23,6 мм/ч, уровень СРБ — с 27,8 до 12,35 мг/л. К 6-му месяцу терапии низкая и умеренная активность РА по DAS28 отмечена в 70,9% случаев, по CDAI — в 61,2%. В ходе исследования не выявлено серьезных НР.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и переносимости ЛЕФ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; лефлуномид.

**Контакты:** Римма Михайловна Балабанова; [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

**Для ссылки:** Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ. и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования. Современная ревматология. 2015;9(2):33–36.

## Efficiency and safety of leflunomide in rheumatoid arthritis: Results of a Russian observational multicenter of trial

Balabanova R.M.<sup>1</sup>, Dubinina T.V.<sup>1</sup>, Goryachev D.V.<sup>1</sup>, Anoshenkova O.N.<sup>2</sup>, Antonova E.A.<sup>3</sup>, Ilyevsky I.Yu.<sup>4</sup>, Semagina O.V.<sup>5</sup>, Yasyukevich N.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia (Clinical Hospital Eighty-Three), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>City Polyclinic Sixty-Four, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634021; <sup>3</sup>28, Orekhovyi Boulevard, Moscow 115682;

<sup>4</sup>13, Malaya Semenovskaya St., Moscow 107023; <sup>5</sup>159, Tashkentskaya St., Samara 443095

Methotrexate or leflunomide is used as a first-line synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug in the therapy of rheumatoid arthritis (RA). In 2011, the Russian Federation registered and since it has been successfully using leflunomide\*\*.

**Objective:** to evaluate the efficacy and tolerability of leflunomide\*\* used to treat RA in routine clinical practice.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled patients with varying duration of RA that met the 1987 classification criteria. The patients were followed up in 33 healthcare facilities of Russia from March 2013 to October 2014. A total of 235 patients were randomized; the data of 196 patients were statistically processed. The mean age of the patients was  $52.4 \pm 11.8$  years; the mean duration of the disease was  $75.4 \pm 69.1$  months. The disease activity estimated by DAS28 and CDAI were  $5.5 \pm 1.2$  and  $35.1 \pm 14.3$  scores, respectively. 105 and 57 patients had X-ray

\* ЭЛАФРА, «Хаупт Фарма Мюнстер» ГмбХ, Германия, регистрационное удостоверение ЛП-000804 от 3.10.2011 г.

\*\*ELAFRA, Haupt Pharma Münster GmbH, Germany, product license ЛП-000804 3.10.2011 г.

Stages II and III disease, respectively. 80.1% of the patients were positive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. According to the instruction of its use, leflunomide was administered in a dose of 100 mg/day during the first 3 days and then in that of 20 mg/day. When adverse reactions (ARs) occurred, it was recommended that the daily dose of the drug was decreased to 10 mg. The patients were examined before and 1, 3, and 6 months after treatment. The investigators measured the number of tender joints (NTJ) and that of swollen joints (NSJ), and visual analog scale (VAS) pain intensity, performed a laboratory examination involving clinical blood test, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP), in patients during their visits to physicians. The disease activity was assessed with DAS28 and CDAI and ARs were recorded.

**Results.** Six-month therapy reduced the mean NSJ from 10.9 to 7.5%, NTJ from 12.3 to 8.9, VAS pain intensity from 64.1 to 39.3 mm, on average, ESR from 37.04 to 23.6 mm/hr, and CRP from 27.8 to 12.35 mg/l. By 6 months of therapy, low and moderate RA activities estimated by DAS28 were noted in 70.9% of cases and those by CDAI in 61.2%. No serious ARs were detected during the study.

**Conclusion.** The findings suggest that leflunomide shows a good clinical efficacy and tolerability.

**Key words:** rheumatoid arthritis; leflunomide.

**Contact:** Rimma Mikhailovna Balabanova; [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

**For reference:** Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficiency and safety of leflunomide in rheumatoid arthritis: Results of a Russian observational multicenter of trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):33–36.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-33-36>

Оптимизация терапии ревматоидного артрита (РА) привела к существенному улучшению его исходов и позволяет добиться не только снижения активности болезни, но и ремиссии, особенно в ранних стадиях [1]. Несмотря на внедрение в схемы лечения РА генно-инженерных биологических препаратов, основой лечения остаются базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат (МТ) в оптимально высоких переносимых дозах (20–30 мг/нед) либо лефлуномид (ЛЕФ) или их комбинация [2]. Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали, что эти препараты сопоставимы по эффективности и переносимости [3, 4]. Проведенные в России многоцентровые исследования оригинального ЛЕФ свидетельствуют о его эффективности при различных стадиях РА в условиях повседневной клинической практики, а предварительные результаты Российского многоцентрового наблюдательного исследования ЛЕФ (ЭЛАФРА) – о сравнимой с оригинальным препаратом эффективности и безопасности [5–8].

**Цель исследования** – оценить эффективность и переносимость ЛЕФ (ЭЛАФРА) в рутинной клинической практике на основании многоцентрового полугодового наблюдения.

Таблица 1. Динамика показателей воспалительной активности за 6 мес терапии ( $M \pm \delta$ ;  $n=196$ )

Показатель	До лечения	Через 6 мес лечения
ЧПС из 28	10,99±7,02	7,56±7,49
ЧБС из 28	12,3±6,59	8,98±7,12
Утренняя скованность, мин	58,57±93,36	32,94±56,38
Боль по ВАШ, мм	64,15±21,37	30,35±24,79
DAS28	5,35±1,18	4,03±1,21
Нв, г/л	122,63±13,45	127,9±9,95
СОЭ (по Панченко), мм/ч	37,04±15,65	23,59±13,65
СРБ	27,81±25,73	12,35±15,82
РФ	144,34±144,97	79,74±109,7

**Примечание.** Различия между показателями до лечения и через 6 мес терапии достоверны ( $p < 0,0001$ ).

**Материал и методы.** В ходе исследования было рандомизировано 235 больных, соответствующих классификационным критериям РА 1987 г. с различной длительностью заболевания, среди которых было 36 мужчин и 199 женщин (популяция безопасности, SP). Популяцию эффективности (ИТТ; больные с интерпретируемыми данными по основным показателям эффективности на начало исследования) составили 196 пациентов (166 женщин и 30 мужчин), у которых были соблюдены условия протокола исследования.

Согласно инструкции по применению, ЛЕФ назначали в первые 3 дня по 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При возникновении неблагоприятных реакций (НР) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг. Больных обследовали до назначения препарата, а также после 1, 3, 6 мес лечения. При визите к врачу оценивали число болезненных (ЧБС), припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Оценивали активность РА по индексам DAS28, CDAI, регистрировали НР.

Средний возраст пациентов составил 52,4±11,8 года, средняя длительность болезни – 75,4±69,1 мес. Активность заболевания по DAS28 – 5,5±1,2, по CDAI – 35,1±14,3.

У 105 пациентов была II рентгенологическая стадия РА, у 57 – III. 80,1% пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. До включения в исследование пациенты получали БПВП: МТ – 77%, сульфасалазин – 30,6%, оригинальный ЛЕФ – 22%, аминохинолиновые препараты – 13,3%, а также нестероидные противовоспалительные препараты – 41,8% и глюкокортикоиды – 30,6%. Несмотря на проводимое лечение, высокая активность по DAS28 сохранялась у 66,3% пациентов, умеренная – у 31,1%.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

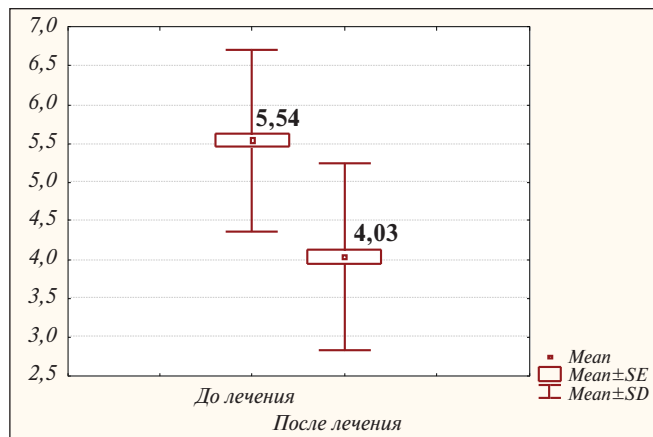


Рис. 1. Динамика активности РА по DAS28 после 6 мес терапии

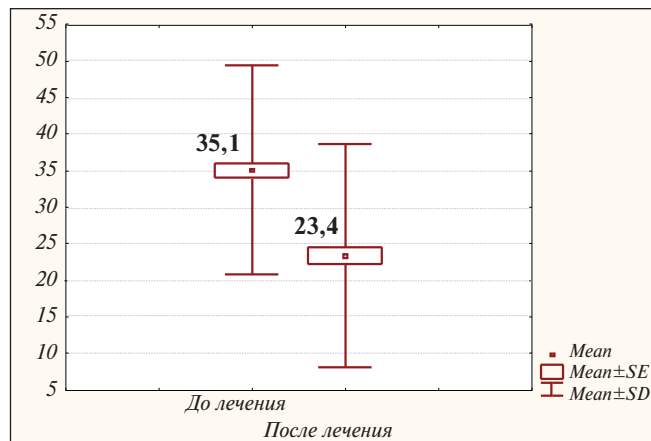


Рис. 2. Динамика активности РА по CDAI после 6 мес терапии

**Результаты.** За 6 мес терапии ЛЕФ ЧПС уменьшилось с 10,9 до 7,5, ЧБС – с 12,3 до 8,9, интенсивность боли по ВАШ – с 64,1 до 39,3 мм. Лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса, тоже претерпели значительные изменения: СОЭ снизилась в среднем с 37,04 до 23,6 мм/ч, уровень СРБ – с 27,8 до 12,35 мг/л. (табл. 1).

Эффективность терапии ЛЕФ подтверждается динамикой индексов активности (рис. 1, 2).

Как следует из табл. 2, ремиссия по DAS28 достигнута у 19 (9,7%) пациентов. К концу наблюдения низкая и умеренная активность РА по DAS28 зарегистрирована у 139 (70,9%) пациентов, по CDAI – у 120 (61,2%), что свидетельствует о хорошей клинической эффективности ЛЕФ (рис. 3).

Важной задачей исследования была оценка безопасности препарата. В ходе исследования НР зафиксированы в основном во время 3–4-го визита и были характерны для оригинального препарата: повышение артериального давления отмечено у 9 (3,8%) пациентов, выпадение волос – у 8 (3,4%), диспепсия – у 7 (3%), повышение уровня печеночных ферментов – у 6 (2,6%), головная боль – у 4 (1,7%), крапивница – у 2 (0,9%), лейкопения – у 2 (0,9%). Препарат был отменен только у 11 (4,7%) пациентов: в 1 случае – из-за отсутствия эффекта, в остальных – из-за НР. Все НР имели легкую или среднюю степень выраженности.

Средняя длительность наблюдения за больными составила 177 дней (95% ДИ: 170–183 дня), или около 112 пациентов-лет наблюдения, т. е. в среднем 1 НР происходит за 2,1 пациентов-лет, что не превышает аналогичный показатель для оригинального препарата и может считаться низкой частотой развития НР.

Таблица 2. Активность РА по DAS28 и CDAI к моменту завершения исследования

Активность РА	DAS28		CDAI	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Ремиссия	0	19 (9,7)	0	0
Низкая	5 (2,5)	43 (21,9)	6 (3,1)	26 (13,3)
Умеренная	61 (31,1)	96 (49,0)	30 (15,3)	94 (47,9)
Высокая	130 (66,3)	39 (19,9)	160 (81,6)	76 (38,8)

*Примечание.* В скобках – показатели в процентах.

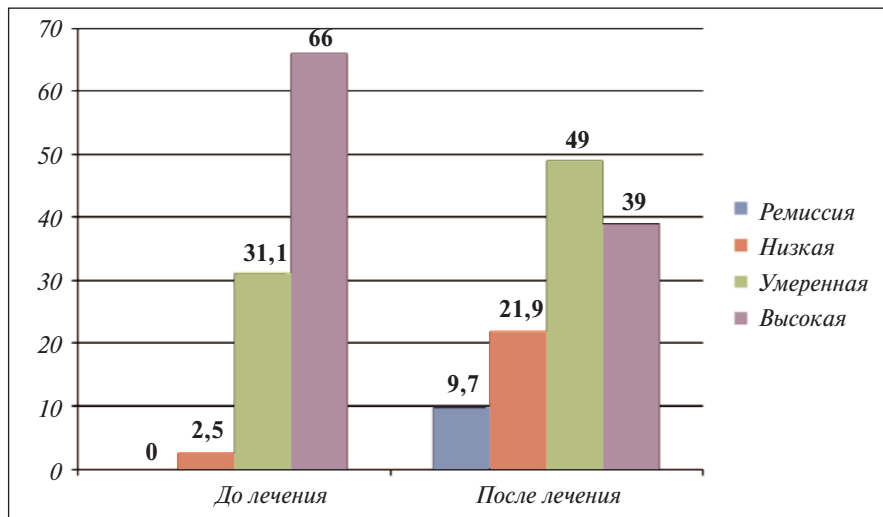


Рис. 3. Динамика активности РА по DAS28 после 6 мес терапии (% больных)

**Заключение.** Как показало Российское наблюдательное многоцентровое исследование ЛЕФ (ЭЛАФРА), на фоне полугодовой терапии у больных РА с различной длительностью заболевания наблюдалось значительное снижение воспалительной активности как по клиническим, так и по лабораторным показателям, что свидетельствует о высокой клинической эффективности и переносимости терапии. Результаты настоящего исследования близки к полученным ранее в клинической практике данным об эффективности и безопасности оригинального ЛЕФ в российской популяции больных РА [5–8].

**Авторы выражают благодарность всем коллегам, принимавшим участие в данном исследовании:**

Алмакаевой Н.И., Балаевой М.Н., Белокоп Н.В., Богданович О.В., Бондаренко О.П., Баданеевой Т.М., Бурлаевой Н.А., Галайт Л.В., Гарнаге Е.А., Добровольской Е.В., Зиновьевой Т.П., Зинченко Н.В., Иризеян Г.А., Ивановой Л.В., Ким Э.Х., Колодезной С.Н., Комендантовой Н.С., Крюковой Л.В., Кунсту М.А., Леушиной Е.А., Лоховой А.В., Малковой Г.И., Махровой А.А., Наму И.Ф., Никитиной Н.В., Нориной С.В., Поляковой Ю.В., Протопопову М.Б., Просвириной Е.Ю., Родиной М.Ю., Родионовой Е.Н., Русак М.Э., Садовниковой С.В., Сайковскому Р.С., Удовике М.И., Хайфиной Т.Б., Хохриной Т.П., Шахрамановой Е.Л., Шишкиной И.А., Шофурову Г.В., Юматовой В.Н., Яковлевой В.Г.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1009–19.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
3. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 1999 Nov 22;159(21):2542–50.
4. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):366–72.
5. Балабанова РМ, Маколкин ВИ, Шос- так НА и соавт. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Терапевтический архив. 2004;(5):28–32. [Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Dynamics of indicators of inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis in the early stages of basic therapy with Leflunomide. *Terapevticheskii arkhiv.* 2004;(5):28–32. (In Russ.)]
6. Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. Русский Медицинский Журнал. 2007;15(8):664–9. [Chichasova NV, Igoalkina EV. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2007;15(8):664–9. (In Russ.)]
7. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом. (Результаты Российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):13–18. [Balabanova RM, Olyunin YuA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;52(3):13–18. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-703>
8. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и соавт. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;(2):63–5. [Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):63–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-63-65>

Исследование проведено при поддержке фармацевтической компании Rompharm Company.

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.

# Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма

Каратеев А.Е., Алексеева Л.И.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контроль мышечно-скелетной боли (МСБ) является важной составляющей комплексного лечения системных воспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит и спондилоартриты, и главным направлением терапии остеоартроза и неспецифической боли в спине. Развитие боли связано с рядом патогенетических механизмов: локальным воспалением, вовлечением элементов связочного аппарата, стойким мышечным напряжением, биомеханическими нарушениями, дисфункцией ноцицептивной системы. Это определяет необходимость комплексного подхода при проведении анальгетической терапии с комбинированным применением препаратов, обладающих различным механизмом обезболивающего действия. В настоящем обзоре рассматриваются «мишени» фармакотерапии МСБ и основные группы лекарственных препаратов, которые могут на них воздействовать. В статье предлагается алгоритм проведения обезболивающей терапии, основанный на диагностике отдельных элементов патогенеза хронической МСБ и последовательной оценке результатов лечения.

**Ключевые слова:** мышечно-скелетная боль; остеоартроз; неспецифическая боль в нижней части спины; ревматическая патология околосуставных мягких тканей; центральная сенситизация; анальгетическая терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; парацетамол; трамадол; миорелаксанты; медленнодействующие симптоматические средства; глюкокортикоиды; локальные инъекции; дулоксетин; прегабалин.

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

**Для ссылки:** Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. Современная ревматология. 2015;9(2):37–50.

*Analgesic treatment, by using a systemic algorithm*

*Karateev A.E., Alekseeva L.I.*

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

To control musculoskeletal pain (MSP) is an important component of combination treatment for systemic inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis and spondyloarthritis, and a major area of therapy for osteoarthritis and nonspecific back pain. Pain development is associated with a number of pathogenetic mechanisms: local involvement; involvement of the elements of the ligamentous apparatus; chronic muscle tension; biomechanical disorders; dysfunction of the nociceptive system. This necessitates a comprehensive approach during analgesic therapy, with combined use of drugs having a different mechanism of analgesic action. This review considers the targets of pharmacotherapy for MSP and the main groups of medications that may affect them.

The paper proposes an analgesic treatment algorithm based on the diagnosis of individual elements of the pathogenesis of chronic MSP and on the successive assessment of treatment results.

**Key words:** musculoskeletal pain; osteoarthritis; nonspecific lower back pain; rheumatic disease of juxta-articular soft tissues; central sensitization; analgesic therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; paracetamol; tramadol; muscle relaxants; slow-acting symptomatic agents; glucocorticoids; local injections; duloxetine; pregabalin.

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

**For reference:** Karateev AE, Alekseeva LI. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):37–50.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-37-50>

Хроническая мышечно-скелетная боль (МСБ) – основное проявление болезней костно-мышечной системы (БКМС), в наибольшей степени определяющее страдания пациентов, потерю трудоспособности и социальной активности, а также существенные затраты на лечение и диагностические мероприятия. Более того, выступая в роли фактора, способствующего прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), хроническая МСБ не только ухудшает качество жизни

пациентов с БКМС, но и уменьшает ее продолжительность [1–5].

В то же время отчетливое «старение» современной популяции приводит к непрерывному росту числа больных с патологией опорно-двигательного аппарата, прежде всего остеоартрозом (ОА) и хронической неспецифической болью в нижней части спины (НБНЧС). Соответственно, растет и число лиц, страдающих МСБ. Поэтому в последние годы хроническая МСБ рассматривается как глобальная ме-

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

дицинская и социальная проблема, а повышение эффективности ее контроля относится к числу наиболее важных задач, стоящих перед современной медицинской наукой [1–4]. К сожалению, эта задача далека от своего решения. По данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Европе, не менее 17–18% жителей экономически развитых стран страдают от хронической боли [5]. При этом, несмотря на активное применение анальгетиков, большая часть пациентов с МСБ совершенно недовольна результатами лечения. По данным американских исследователей [6–8], использование сильнодействующих обезболивающих (наркотические опиоиды), а также сложных и дорогостоящих методов лечения при ведении пациентов с хронической НБНЧС выросло за последнее десятилетие в несколько раз. Однако число пациентов с НБНЧС, у которых отмечается стойкая потеря трудоспособности, не только не уменьшилось, но и заметно возросло [8, 9]. Так, показатель YLD (years lived with disability – годы жизни, прожитые с инвалидностью) для НБНЧС в 1990 г. составлял 2538 тыс., а в 2010 г. – 3180,6 тыс. [9].

Для России эта проблема не менее актуальна. Ведь за последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациентов, страдающих БКМС. Сегодня эта патология занимает 3-е место (после болезней органов дыхания и травм/отравлений) по числу дней временной трудоспособности. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации жителей нашей страны, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии. По данным на 2007 г., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу МКБ, составило 17,3 млн (12 160 на 100 тыс. населения), увеличившись в 2000-е годы на 30% [10, 11].

**Одна из главных проблем, затрудняющих эффективный контроль МСБ – отсутствие единой концепции ее лечения.** В России пациенты, страдающие наиболее распространенными БКМС, обращаются за помощью к представителям нескольких медицинских специальностей: ревматологам, неврологам (которые в нашей стране традиционно занимаются лечением неспецифической боли в спине), хирургам-ортопедам и, конечно, к терапевтам. Причем на плечи терапевтов должна ложиться основная нагрузка, поскольку больных с МСБ очень много. Очевидно, что «узкие» специалисты не могут обеспечить наблюдение всех пациентов [12] и выступают в большей степени в роли консультантов при диагностике и выборе лечения в сложных ситуациях. Поэтому успех терапии МСБ во многом зависит от хорошей координации и преемственности в работе врачей разных специальностей.

К сожалению, на практике так бывает далеко не всегда. Многие российские эксперты имеют свое видение проблемы МСБ, которое определяется кругом их профессиональных и научных интересов, а также клиническим опытом. Это формирует широкий спектр различных подходов к лечению одного и того же патологического состояния. Ярким примером может служить российский опыт ведения больных с НБНЧС. Мало того, что у нас до сих пор сохраняется удивительное разночтение при формулировке диагноза (дает о себе знать знаменитый «остеохондроз!»), лечение этой нозологической формы характеризуются еще и значительным многообразием [12, 13]. Так, есть сторонники максимально активных действий, которые считают одной из глав-

ных причин появления НБНЧС грыжу межпозвоночного диска. С их точки зрения, эффективное лечение должно основываться на широком использовании нейрохирургических методов – от эндоскопических и микрохирургических манипуляций до развернутого хирургического вмешательства. Другие специалисты отводят ведущую роль в развитии НБНЧС «функциональному блоку» дугоотростчатых суставов и «смещению» межпозвоночного диска и в качестве наиболее рационального метода лечения предлагают различные виды мануальной терапии.

Спектр терапевтических средств, используемых для купирования острой и (особенно) контроля хронической МСБ, очень широк. С одной стороны, он включает ряд признанных мировым медицинским сообществом лекарств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, медленнодействующие симптоматические средства (МДСС, хондропротекторы), местные анестетики и глюкокортикоиды (ГК) для инъекционной терапии, а также препараты для лечения нейропатической боли. С другой стороны, ряд экспертов расширяет число рекомендуемых средств за счет антиоксидантов, витаминов, гомеопатических и других средств, эффективность которых (с точки зрения доказательной медицины) обоснована недостаточно. Широко используются также методы немедикаментозного воздействия (магнито- и лазеротерапия, различные виды массажа, акупунктура и др.), а также популярные в нашей стране ненаучные методики «биоэнергетического воздействия».

Обилие терапевтических возможностей можно лишь приветствовать, даже оставив в стороне вопросы клинического значения и обоснованности применения некоторых из названных лекарств и методик. Однако их использование в практической работе должно проводиться в рамках единой системы и быть последовательным. Это особенно важно, поскольку подавляющее большинство пациентов с МСБ обращаются за помощью к врачам общей практики, а не к «узким» специалистам, владеющим теми или иными сложными методиками.

Врачи, осуществляющие поликлинический прием, к сожалению, имеют весьма ограниченное время для проведения диагностического поиска и назначения лечения. При этом, как хорошо известно, **именно первый этап лечения МСБ (эффективное купирование острой боли) имеет принципиальное значение для предупреждения ее хронизации – формирования самостоятельного, трудно контролируемого синдрома хронической боли.** Избыточное увлечение диагностикой (например, проведение магнитно-резонансной томографии – МРТ и рентгенологического исследования позвоночника в отсутствие «красных флажков» у больных с впервые возникшей НБНЧС), как и желание врача непременно получить консультацию «узкого» специалиста, может привести к неоправданному потере времени. Столь же неоправданным может быть и использование «сложных» методик (акупунктуры, мануальной терапии и др.) в самом дебюте лечения, в ущерб простым и доступным методами фармакологической аналгезии.

В реальной клинической практике отсутствие четких представлений о патогенезе МСБ и правилах ведения таких больных может создать серьезные проблемы при назначении терапии. Так, выбор обезболивающих средств нередко носит эмпирический характер, без учета особенностей бо-

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Таблица 1. МСБ, связанная с хронической НБНЧС, гонартрозом и хронической болью в плече

Патология	НБНЧС	Гонартроз	Боль в плече (наиболее часто – тендинит мышц вращающей манжеты плеча, субакромиальный бурсит, тендинит бицепса)
Характер боли механический (усиливается при нагрузке, провоциру- ется определенными движениями)	Типичен	Типичен	Типичен
Основные элементы патогенеза боли: локальное воспаление («low-grade»)	Присутствует	Присутствует	Присутствует (в ранних стадиях)
энтезопатия	Нередко присутствует	Характерна	Характерна
мышечный спазм	Характерен	Обсуждается	Обсуждается
дегенеративные изменения ткани суставов и связочного аппарата	ОА дугоотростчатых суставов, дегенеративные изменения тел позвонков и межпозво- ночного диска	Характерны	Дегенеративные изменения сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, капсулы плечевого сустава
дисфункция ноцицептивной системы	Характерна	Характерна	Обсуждается

лезни и пациента. Это не только снижает результативность терапии, но и повышает риск развития побочных эффектов и способствует увеличению стоимости лечения. Поэтому столь важно, чтобы при лечении МСБ врачи общей практики руководствовались хорошо обоснованными рекомендациями, применяя фармакологические средства, обладающие понятным механизмом действия и доказанной эффективностью. Причем лечение следует проводить комплексно и начинать максимально рано, используя «терапевтическое окно» начала болезни. Разумеется, высокотехнологичные, дорогостоящие и дополнительные методы лечения могут и должны применяться, но лишь в тех случаях, когда терапия «первой линии» малоэффективна.

Создание единых рекомендаций по лечению МСБ оправдано современными представлениями о ее природе. Независимо от этиологии боль, связанная с поражением элементов опорно-двигательного аппарата, возникает и развивается в соответствии с едиными патологическими закономерностями. Поэтому и *методы терапии МСБ при разных нозологических формах, по сути, едины* [1]. Очевидно, что при лечении пациентов с МСБ любой локализации врачи используют один и тот же набор фармакологических и нефармакологических методов.

В качестве примера можно привести характеристики МСБ, которая возникает на фоне различных патологических состояний – НБНЧС, ОА коленного сустава и хронической боли в области плеча, связанной с поражением околоуставных мягких тканей (табл. 1).

**Воспаление** является универсальным механизмом развития острой и хронической боли. Именно воспаление выступает в роли важнейшего фактора, который обуславливает постоянную стимуляцию и повышенный тонус (сенситизацию) периферических болевых рецепторов в области патологического процесса.

При НБНЧС воспаление развивается вследствие повреждения (микротравматизации) элементов мышечного и связочного аппарата позвоночника, возникающего из-за их локального перенапряжения и растяжения, в свою очередь связанного с нарушениями биомеханики позвоночного столба. Конечно, признаки системной воспалительной ре-

акции для НБНЧС как самостоятельной нозологической формы, определенной МКБ-10, не характерны. Тем не менее на значение воспаления указывают сохранение болевых ощущений и в состоянии покоя, которое может отмечаться в периоды обострения, а также определенное уменьшение боли после разминочных упражнений. Изучение биологического материала, взятого непосредственно из структур, вовлеченных в патологический процесс, отчетливо определяет признаки воспалительной реакции. Так, японские ученые А. Igarashi и соавт. [14] оценили концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии дугоотростчатых суставов у 40 больных (14 – с грыжей диска и 26 – со стенозом позвоночного канала), перенесших хирургическое вмешательство. В синовиальной оболочке и хряще фасеточных суставов было отмечено значительное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ) 1, 6 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Близкие данные были получены французскими учеными S. Genevay и соавт. [15], изучавшими концентрацию провоспалительных медиаторов в перирадикулярном жире, полученном при операции на позвоночнике у больных с радикулопатией (суммарно 23 препарата) и без радикулопатии (14 дисков, 10 образцов жира). Авторы выявили достоверную разницу в гиперпродукции ФНО $\alpha$ : так, концентрация этой субстанции в перирадикулярном жире у пациентов с радикулопатией составила 6,6 (1,6–16,3) пг/мл, без радикулопатии – 2,3 (1,3–5,0) пг/мл и лишь 0,35 (0–2,28) пг/мл в подкожной жировой клетчатке ( $p < 0,001$ ). J.M. Cuellar и соавт. [16] определяли концентрацию интерферона  $\gamma$  в пунктате, полученном при проведении дискографии у 21 больного с дегенеративными изменениями дисков и аксиальной болью и у 3 пациентов со сколиозом без боли в спине (контрольная группа). Концентрация данного медиатора была достоверно повышена в области межпозвоночных дисков у лиц, испытывающих боль. Серьезным подтверждением роли воспаления является хороший эффект противовоспалительных препаратов (НПВП и ГК), который нередко отмечается при лечении острой и хронической НБНЧС.

Так же и воспаление имеет ведущее значение в формировании стойких болевых ощущений, связанных с ОА и

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ревматическим воспалением околосуставных мягких тканей. При ОА крупных суставов, даже при отсутствии выраженного синовита, морфологически практически всегда обнаруживается субклиническое («low-grade») воспаление, сопровождающееся продукцией ИЛ1 и 6, ФНО $\alpha$ , экспрессией циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и активным синтезом простагландинов (ПГ). Эти биологически активные субстанции, помимо активации и сенситизации болевых рецепторов, способствуют развитию неоангиогенеза и «прорастанию» в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, резко повышая чувствительность пораженной ткани к болевым и неболевым стимулам [17–20].

Роль *мышечного спазма* в патогенезе НБНЧС несомненна. Многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль  $\leftrightarrow$  защитный гипертонус паравертебральных мышц. Мышечная ткань в данном случае сама становится источником ноцицептивной стимуляции [1, 21–23]. Кроме того, нарушение биомеханики позвоночного столба может приводить к локальному перенапряжению связанных с ним мышц и повреждению отдельных мышечных волокон и вызывать формирование ограниченных участков мышечного воспаления, а затем и фиброза — «tender points», являющихся морфологическим субстратом *миофасциального синдрома* (МФС) [24, 25].

Ряд экспертов считает возможным участие мышечного гипертонуса и в развитии хронической боли, связанной с ОА крупных суставов, в частности гонартрозом. Действительно, у многих больных гонартроз может обусловить болезненное напряжение мышц, ответственных за движения в коленном суставе, например четырехглавой мышцы бедра [26, 27]. С гипертонусом отдельных мышц и нарушением баланса между работой мышц-антагонистов также может быть связано появление такого нередкого симптома, как ощущение «нестабильности» в пораженном суставе.

Роль болезненного напряжения мышц в патогенезе МСБ также может обсуждаться и при ревматической патологии околосуставных мягких тканей — в первую очередь при хронической боли в области плеча, связанной с тендинитом мышц вращающей манжеты [28, 29].

Клинически выраженная *энтезопатия* — локальное воспаление в области прикрепления сухожилий мышц и связок к кости, а также воспаление в сопряженных с ними структурах (синовиальные сумки, влагалища, фиброзные каналы) — нередко сопровождает болезни суставов и позвоночника. Область энтезиса представляет собой сложное анатомическое образование, включающее в себя ткани разных структур (связка, хрящ, периост, субхондральная кость, синовию), в которых активно представлены лимфоидные элементы и иммунокомпетентные клетки. Эта область подвергается максимальному напряжению при физиологических и (особенно) чрезмерных физиологических и нефизиологических усилиях, испытываемых опорно-двигательным аппаратом, и нередко становится первой «мишенью» повреждения. Поэтому энтезопатия закономерно развивается при острой патологии и хронических заболеваниях, сопровождающихся серьезными биомеханическими расстройствами [30–33].

При острой и хронической боли в области плеча тендинит и энтезопатия — наиболее частая патология: поражаются сухожилия мышц-ротаторов плеча (надостная, подост-

ная, подлопаточная и малая круглая), бицепса, а также соответствующих синовиальных сумок (субакромиальной, субдельтовидной и др.) [34, 35].

Гонартроз также во многих случаях сопровождается развитием энтезопатии и воспалением синовиальных сумок, которое, правда, может протекать субклинически. Нередко отмечаются вовлечение энтезисов коллатеральных связок, бурсит над-, пре- и поднадколенниковой сумки, бурсит гусиной лапки и др. [36–39]. Морфологические данные свидетельствуют о тесной связи между энтезисами и синовией, а также наличии воспалительных изменений в области «синовиоэнтезисального комплекса» у 85% больных ОА [33].

Локальное повреждение связочного аппарата позвоночного столба, прежде всего коротких связок (желтых, межпоперечных и межостистых), стабилизирующих позвоночник на сегментарном уровне, играет важную роль в появлении острой боли в спине. Эти связки испытывают максимальное напряжение и могут травмироваться при нефизиологических движениях и чрезмерной нагрузке. Локальное воспаление, развивающееся на фоне этого повреждения, в дальнейшем становится источником ноцицептивной стимуляции, а при длительном течении процесса — одним из факторов его хронизации. Большое значение в формировании синдрома хронической боли в спине имеет вовлечение связанных с ним мышц, в том числе с развитием энтезопатии их сухожилий [40–42]. В качестве примера можно привести синдром грушевидной мышцы, нередко сопровождающий хроническую НБНЧС.

*Дегенерация* — один из основных патологических механизмов, лежащих в основе хронических заболеваний опорно-двигательной системы. При этом происходит преждевременное «изнашивание» анатомических структур, испытывающих серьезную нагрузку, с изменением их биофизических свойств, замедлением процессов репарации и замещением грубой соединительной тканью. Дегенерация суставного хряща, которая сопровождается ухудшением его гидрофильных свойств, нарушением связи с гиалуронатом синовиальной полости, некробиозом хондроцитов и др., определяет тяжесть биомеханических нарушений при ОА. Хотя ОА в последнее время уже не считается «дегенеративным» заболеванием, этот процесс имеет огромное значение для его прогрессирования [19, 38, 39].

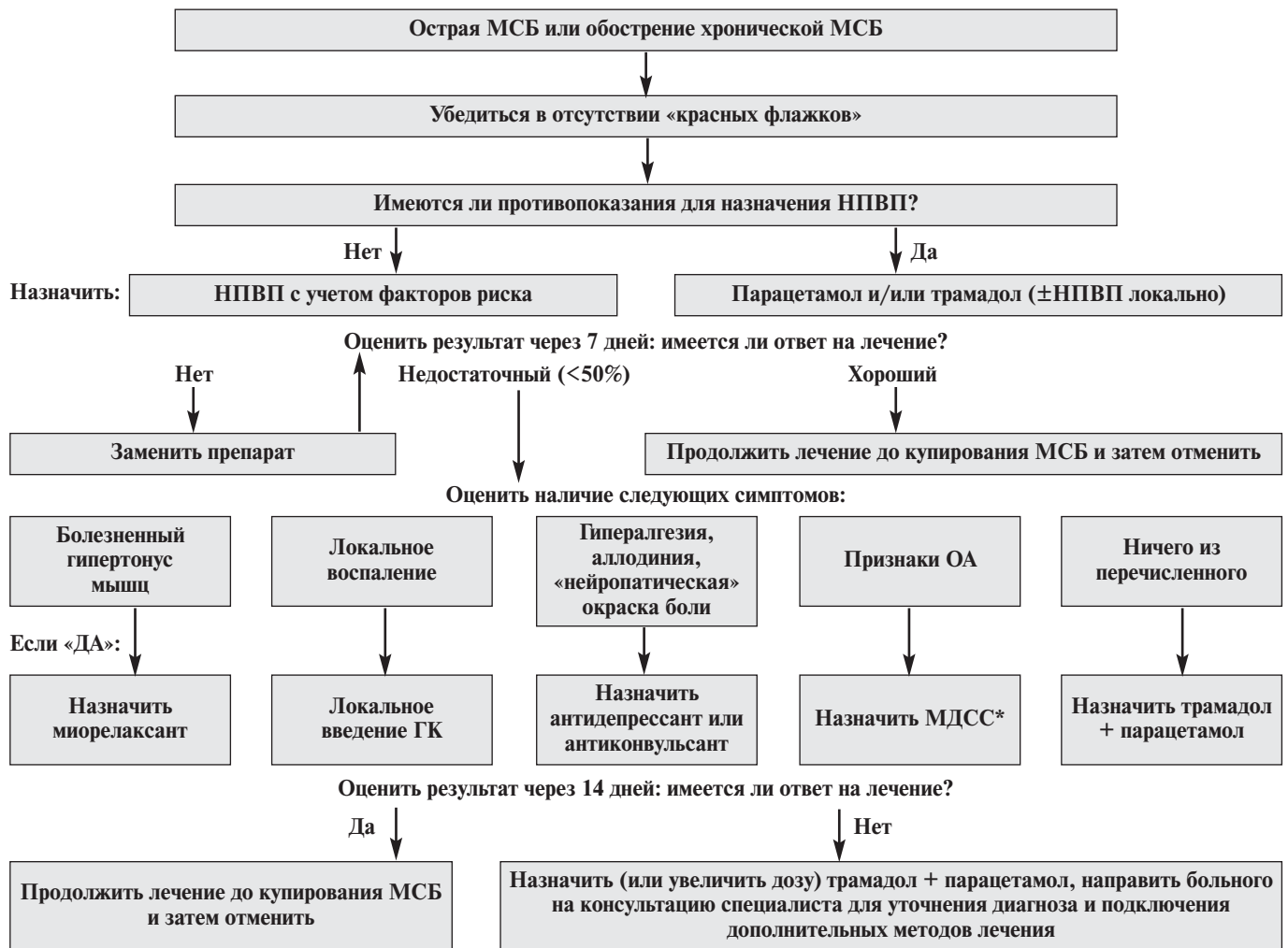
Дегенерация характерна также для элементов связочного аппарата и неизбежно развивается при хронической энтезопатии. Эти изменения нередко можно наблюдать при инструментальном обследовании при хронической боли в плече в виде оссификации связок и фиброза капсулы плечевого сустава [43, 44].

Признаки инволютивных изменений позвоночника — спондилез (неравномерное снижение высоты межпозвоночных дисков, оссификация передней продольной связки, формирование краевых остеофитов), а также ОА дугоотростчатых суставов — очень часто выявляются у лиц пожилого возраста, страдающих НБНЧС. Хотя клиническое значение этих находок неясно, многие авторы считают дегенеративные изменения позвоночника, особенно спондилоартроз, одним из важных факторов развития хронической боли [45–49].

*Дисфункция ноцицептивной системы* в последние годы рассматривается как важная составляющая формирования синдрома хронической МСБ. На присутствие данного фе-



АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



\* Эффективность МДСС оценивается не ранее чем через 1–2 мес после начала приема

Алгоритм лечения МСБ

номена указывает частое несоответствие между умеренными структурными изменениями (например, при ОА крупных суставов) и выраженными болевыми ощущениями. По разным данным [50–54], до 30% пациентов с хронической МСБ имеют признаки центральной сенситизации – повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для невропатической боли жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.). Разумеется, речь не идет об истинной нейропатической боли, которая возникает при органическом поражении нервной ткани, в частности при сдавлении седалищного нерва (люмбоишалгия). Люмбоишалгия имеет характерную клиническую картину и в ряде случаев (около 5%) сопровождается острой НБНЧС [1]. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической МСБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом – СД).

Итак, *развитие хронической МСБ, независимо от этиологии, обусловлено пятью основными взаимосвязанными патогенетическими механизмами: локальным воспалением; энтезопатией; мышечным спазмом; дегенеративными изменениями и дисфункцией ноцицептивной системы* (см. схему). Их выде-

ление имеет принципиальное значение для выбора основных «мишеней» фармакотерапии.

*Конечно, симптоматическое лечение МСБ не заменяет патогенетическую терапию основного заболевания.* Купирование боли должно проводиться параллельно с обследованием. При этом принципиальное значение имеет выделение тревожных симптомов («красные флажки»), которые могут свидетельствовать о наличии угрожающего жизни заболевания или патологического состояния, при котором приоритетной должна быть патогенетическая или этиотропная, а не симптоматическая терапия (табл. 2).

Основными средствами воздействия на МСБ являются НПВП, парацетамол, опиоидные анальгетики (трамадол), миорелаксанты, а также местные анестетики и ГК (для локального применения). Список этих препаратов может быть расширен за счет лекарств, применяемых при невропатической боли и дисфункции ноцицептивной системы (некоторые антидепрессанты, антиконвульсанты), а также МДСС (хондропротекторы), применяемых для терапии ОА. С помощью этих средств врач может успешно купировать острую и контролировать хроническую МСБ; однако применение этих лекарств, как и их комбинаций, должно быть обоснованным и соответствовать клинической ситуации и ин-

## А Л Г О Р И Т М Ы Д И А Г Н О С Т И К И И Л Е Ч Е Н И Я Р Е В М А Т И Ч Е С К И Х З А Б О Л Е В А Н И Й

Таблица 2. «Красные флажки» при острой и хронической МСБ

Признак	Возможная причина
Появление острой МСБ непосредственно после травмы	Переломы костей и позвоночника, разрыв связок
Наличие клинической картины системного воспаления (лихорадка, гипертермия, повышение СОЭ, уровня СРБ)	Септический процесс; системное ревматическое заболевание
Выраженная локальная воспалительная реакция	Септический процесс; системное ревматическое заболевание
Постоянная, постепенно усиливающаяся боль	Онкологические заболевания
Отчетливый воспалительный характер боли (появление или усиление боли ночью или утром), общая утренняя скованность	Системное ревматическое заболевание
Боль в нескольких отделах опорно-двигательной системы, не связанных функционально	То же
Наличие признаков висцеральной патологии (заболевания органов малого таза, ЖКТ, гепатобилиарной системы и др.)	Онкологические заболевания; отраженный характер боли при висцеральных заболеваниях (при боли в области спины); воспалительные заболевания кишечника

*Примечание.* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

дивидуальным особенностям пациента. Последнее касается прежде всего наличия коморбидных заболеваний и факторов, способствующих развитию лекарственных осложнений [1, 55, 56].

**НПВП** – большая группа препаратов, основной фармакологический эффект которых определяется блокадой ЦОГ2 и снижением синтеза ПГ в области тканевого повреждения и воспаления. НПВП обладают обезболивающей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью и являются наиболее удобным и действенным средством для купирования симптомов, связанных с поражением органов опорно-двигательного аппарата [57, 58].

Симптоматический эффект НПВП доказан при всех БКМС, их применение входит в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ОА и НБНЧС [58]. Однако значительное улучшение при использовании этих лекарств достигается далеко не всегда, особенно при лечении хронической МСБ. Это подтверждают данные метаанализа R.A. Moore и соавт. [59], оценивавших результаты применения НПВП при ОА по данным серии 12-недельных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших 3554 больных. Пациенты получали эторикоксиб 30 и 60 мг, целекоксиб 200 мг, напроксен 1000 мг, ибупрофен 2400 мг/сут или плацебо. К моменту завершения курса лечения число больных, у которых на фоне приема НПВП отмечалось минимальное улучшение, т. е. уменьшение боли >15% от исходно-

го уровня, составило 60–80%, в то время как значительное улучшение (>50%) наблюдалось у 40–50% пациентов, а очень хороший эффект (>75%) – лишь у 20–30%. На фоне приема плацебо аналогичное снижение выраженности болевых ощущений отмечено у 45, 25 и 15% больных соответственно.

Терапевтическую ценность НПВП снижает опасность развития серьезных «класс-специфических» побочных эффектов, прежде всего со стороны ЖКТ и ССС [58, 60, 61]. Для их предупреждения российскими и зарубежными экспертами рекомендуется использовать НПВП в минимальных эффективных дозах и короткими курсами. Однако, как показывают клинические испытания, эти лекарства хорошо действуют лишь в средних и максимальных терапевтических дозах, а курс лечения всегда должен определяться временем сохранения МСБ. Абсурдной представляется ситуация, когда в дебюте лечения пациенту с НБНЧС или гонартрозом назначают заведомо низкую дозу НПВП, например диклофенак 25 мг 1–2 раза в сутки или целекоксиб 100 мг 1 раз в сутки. Не менее странным будет выглядеть прерывание успешного курса терапии НПВП, если боль значительно уменьшилась, но все еще присутствует, из-за опасения, что пациент получает НПВП «слишком долго».

*Оптимизация терапии НПВП должна определяться не ограничениями, а учетом риска возможных осложнений и проведением соответствующих мер профилактики* [58]. Факторы риска хорошо известны (табл. 3). Для более точной оцен-

Таблица 3. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС, ИМ, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН, СД 2-го типа, ХБП С подсчетом SCORE: SCORE ≥ 5%
Умеренный	Пожилые возраст (>65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE < 1% и отсутствие заболеваний ССС

*Примечание.* ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИИ – ишемический инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ки вероятности развития осложнений со стороны ССС целесообразно использовать шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Этот простой инструмент позволяет рассчитать 10-летнюю вероятность гибели от сердечно-сосудистых осложнений, оперируя такими данными, как пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления (АД) и общего холестерина. У больных с ревматическими заболеваниями на увеличение показателя SCORE влияют серопозитивность по ревматоидному фактору, повышенный уровень СРБ и СОЭ. Однако при наличии клинически выраженной патологии ССС риск следует считать очень высоким и без расчета SCORE.

Все НПВП делятся на две большие группы в зависимости от фармакологических особенностей — селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП) ингибиторы ЦОГ2. К первым относятся так называемые коксибы: целекоксиб и эторикоксиб; среди н-НПВП выделяют подгруппу с умеренной селективностью: ацеклофенак, диклофенак, мелоксикам и нимесулид [58].

Эффективность всех НПВП — при условии их применения в адекватных терапевтических дозах, примерно одинакова; основное отличие заключается в переносимости этих препаратов. Так, наименее опасным в отношении ЖКТ, по данным многочисленных масштабных клинических (включая метаанализы), а также популяционных исследований, является целекоксиб. В относительно кратковременных (но не длительных) РКИ показан существенно меньший риск ЖКТ-осложнений для эторикоксиба, чем для н-НПВП. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид характеризуются лучшей переносимостью (меньшей частотой диспепсии) по сравнению с диклофенаком и другими н-НПВП; при этом, по данным метаанализа популяционных исследований, терапия ацеклофенаком ассоциируется с низким риском развития ЖКТ-кровотечений, как и терапия целекоксибом [58].

Наименьшая опасность развития осложнений со стороны ССС признается для напроксена; это подтверждают данные метаанализа РКИ и эпидемиологических исследований. Целекоксиб также демонстрирует относительно низкий риск сердечно-сосудистых катастроф, хотя по этому параметру он, несомненно, уступает напроксену. Данные отдельных клинических и эпидемиологических исследований позволяют говорить о более низкой частоте осложнений со стороны ССС при использовании ацеклофенака, кетопрофена и низких доз (до 1200 мг/сут) ибупрофена по сравнению с диклофенаком и другими НПВП [58].

**Выбирая НПВП для решения конкретной клинической задачи, следует соблюдать баланс между эффективностью, безопасностью и стоимостью лечения.** Этим требованиям отвечает ацеклофенак\*. Обладая низким ЖКТ- и сердечно-сосудистым риском, он представляется «золотой серединой» среди НПВП и подходит большинству больных. Преимущества ацеклофенака подтверждены в ряде крупных исследований: в исследовании E.M. Lemmel и соавт., в котором оценивали эффективность и безопасность ацеклофенака у 23 407 больных в реальной клинической практике; в исследовании SAMM — 12-месячное сравнение ацеклофенака и ибупрофена у 10 142 больных с ревматическими заболеваниями; в проведенном M. Dooley и соавт. метаанализе

13 РКИ (суммарно 3574 больных) и серии когортных и наблюдательных работ (всего 132 746 больных) [62–64].

Немаловажное значение для выбора конкретного препарата может иметь наличие удобной для пациента лекарственной формы. Например, использование НПВП в виде раствора или суспензии для перорального приема способно ускорить наступление обезболивающего эффекта и улучшить переносимость препарата. Так, ацеклофенак\* представлен в нашей стране не только в виде таблеток, но и в виде порошка для приготовления суспензии в форме стика. По данным E.П. Шараповой и соавт. [65], эта лекарственная форма обеспечивает быстрое и значимое снижение боли, и может считаться предпочтительной для пациентов, которые опасаются побочных эффектов НПВП.

Кроме того, снизить риск побочных эффектов можно с помощью фармакологических средств. Для профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ применяются гастропротективные препараты, прежде всего ингибиторы протонной помпы (ИПП), эффективность которых для снижения риска развития язв, кровотечения и диспепсии четко доказана. Имеются также данные, что аналогичное действие оказывают высокие дозы H<sub>2</sub>-блокаторов (фамотидин 80 мг/сут) [58].

К сожалению, не существует специфических методов профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП. Ранее с этой целью предлагалось использовать низкие дозы аспирина (НДА). Но, согласно данным последних исследований, НДА недостаточно эффективны для профилактики сердечно-сосудистых катастроф у лиц, не имевших ранее ИМ и инсульта. При этом комбинация НПВП и НДА значительно увеличивает риск ЖКТ-кровотечений [66–68]. Поэтому назначать НДА с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким сердечно-сосудистым риском для снижения дополнительной опасности, связанной с приемом НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным ИМ или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого риска рецидива угрожающих жизни сердечно-сосудистых осложнений.

НПВП назначают в основном *перорально*. Современные лекарственные формы для приема внутрь характеризуются высокой биодоступностью и хорошим быстрым действием. Пероральный прием при соблюдении правильной его кратности позволяет поддерживать устойчивую равную концентрацию препарата в крови и стабильный эффект, необходимый для длительного контроля хронической МСБ.

*Парентеральное введение* НПВП показано в тех случаях, когда невозможен пероральный прием. Преимущества внутримышечного (в/м) введения по сравнению с пероральным приемом спорны. В некоторых случаях для получения более быстрого эффекта в дебюте терапии МСБ возможно назначение инъекционной формы НПВП; однако инъекции следует использовать не более 1–2 дней, а затем, если необходимо продолжить лечение, переходят на пероральный прием.

*Локальные формы (мази и гели)* можно назначать в комбинации с пероральным приемом НПВП или самостоятельно. Эффективность локальных форм НПВП хорошо доказана при ОА и ревматической патологии околосуставных мягких тканей результатами серии РКИ и соответствующих метаанализов. Хотя локальные формы НПВП могут уступать

\*Аэргал®.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

по терапевтическому действию пероральным и инъекционным формам, их несомненным преимуществом является низкий риск системных осложнений. Поэтому локальные формы НПВП могут быть использованы даже в тех случаях, когда выраженная коморбидная патология делает невозможным системное назначение этих препаратов [58].

**Парацетамол** – анальгетик, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой фермента ЦОГ2 и ЦОГ3 в ткани ЦНС. Он не оказывает значимого противовоспалительного действия, поэтому уступает НПВП при лечении МСБ (в частности, ОА). Основным достоинством парацетамола считается низкий риск развития системных побочных эффектов [69–71]. Однако имеются данные, указывающие на связь между приемом максимальной терапевтической дозы этого препарата (4 г/сут) и развитием серьезных ЖКТ-осложнений [72]. Кроме того, есть указания на негативное влияние парацетамола у пациентов с заболеваниями ССС, в частности артериальной гипертензией [73–75]. Тем не менее российские и зарубежные эксперты рекомендуют использовать парацетамол в качестве препарата «первой линии» для купирования боли при ОА как более безопасное средство по сравнению с НПВП.

Применение парацетамола оправдано при умеренно выраженной боли, особенно, когда есть противопоказания для назначения НПВП (наличие клинически выраженного заболевания ССС). Важной областью применения этого препарата является его назначение в качестве дополнительного анальгетика при недостаточной эффективности НПВП или опиоидов. По данным РКИ и их метаанализа, комбинация с парацетамолом усиливает анальгетический эффект НПВП на 20–50% [76, 77].

**Трамадол** – слабый агонист опиоидных рецепторов, обладающий также свойствами ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина. Сегодня это фактически единственный опиоидный анальгетик, который реально доступен российским врачам для лечения неонкологических больных. Несмотря на серьезные ограничения при его выписке, трамадол в ряде случаев все же может быть назначен больным с МСБ.

Трамадол широко используется в мировой медицинской практике для купирования боли у пациентов с ОА и НБНЧС [78–81]. Однако, по данным серии РКИ [82–84], его анальгетический потенциал (при использовании в дозе 200–400 мг/сут) не выше, чем у НПВП, а переносимость существенно хуже. Примерно у 15–20% больных, получающих трамадол, лечение приходится прерывать из-за побочных эффектов – сонливости, тошноты, головокружения, нарушения сна, запора и т. д. Главным достоинством трамадола является низкий риск развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Это определяет его основную область применения – лечение МСБ в тех случаях, когда имеются противопоказания для назначения НПВП. Кроме того, использование трамадола в качестве дополнительного анальгетика (как в монотерапии или в комбинации с парацетамолом) повышает эффективность анальгезии, если действие НПВП оказывается недостаточным.

**Миорелаксанты** используют для лечения МСБ, вызванной мышечным спазмом. К препаратам этого ряда, зарегистрированным в России, относятся толперизон, тизанидин и баклофен [1]. Основным показанием для их назначения является болезненный мышечный спазм при дорсалгии:

именно при этой патологии получены основные доказательства эффективности миорелаксантов для лечения МСБ [85]. Они могут быть назначены и при других заболеваниях, при которых болевые ощущения обусловлены мышечным гипертонусом. Это относится, в частности, к весьма популярному в нашей стране толперизону\*: его эффективность доказана серией клинических исследований, в том числе при ОА крупных суставов [86–90].

Миорелаксанты целесообразно использовать в комбинации с НПВП, как показывают результаты РКИ, они способны значительно повысить эффективность последних. При этом имеется прямая зависимость между дозой миорелаксанта и выраженностью его клинического действия: наилучший результат достигается при использовании максимальных терапевтических доз. Однако миорелаксанты не лишены побочных эффектов. При их применении, особенно в высоких дозах, нередко появляются такие неприятные симптомы, как головокружение, слабость, сонливость, снижение АД и др. (осложнения чаще возникают при приеме тизанидина). Поэтому миорелаксанты следует назначать лишь при наличии четких показаний.

**Локальное введение ГК и местных анестетиков** является относительно несложной инвазивной методикой, применение которой позволяет добиться быстрого и весьма существенного терапевтического результата, однако лишь в том случае, если эта процедура имеет «точку приложения» и проводится технически правильно. Инъекции ГК используют для подавления выраженного локального воспалительного процесса в ситуации, когда системная терапия НПВП не дает значимого улучшения. Они могут вводиться в область пораженных энтезисов, синовиальных сумок, «tender point» при МФС, а также внутрисуставно. При этом внутрисуставные инъекции требуют специальной подготовки персонала, а в ряде случаев – инструментальной визуализации положения иглы [91–96]. Эффективность локальных инъекций ГК не вызывает сомнений – их использование рекомендовано для лечения ОА крупных суставов российскими и зарубежными экспертами [97, 98].

Однако нужно помнить, что этот метод обеспечивает лишь кратковременное улучшение; кроме того, множественные инъекции могут приводить к атрофии мягких тканей, а также разрыву связок и ускорению прогрессирования ОА. Поэтому не следует выполнять инъекции ГК более 2–3 раз в год в один анатомический объект. Необходимо помнить также про опасные осложнения инъекций, прежде всего септические. Кроме того, системное действие ГК может приводить к повышению АД и уровня глюкозы (что важно для страдающих СД), а также другим нежелательным реакциям [99–102].

**Средства для лечения нейропатической боли** предназначены для купирования симптомов, возникающих на фоне органического поражения нервной ткани, например при диабетической и постгерпетической нейропатии. Кроме этого, доказана эффективность препаратов этого ряда при дисфункциональной боли, основной причины страданий больных фибромиалгией [1]. В последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности их применения при хронической ноцицептивной боли, в патогенезе которой участвует механизм центральной сенситизации [38, 51,

\*Мидокалм®.

## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

56, 103]. В РКИ получены данные об эффективности дулоксетина в дозе 60–120 мг для купирования боли при ОА, что позволило ведущим мировым экспертам внести его в последние рекомендации по лечению данного заболевания [97]. Данные о результатах применения при ОА и НБНЧС прегабалина (зарекондовавшего себя как эффективное и удобное средство для лечения нейропатической боли и фибромиалгии), пока недостаточно. Тем не менее, ряд экспертов обсуждает возможность его применения при хронической МСБ.

**МДСС** (хондропротекторы) — глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин и неомыляемые соединения авакадо и сои (НСАС), широко используются для лечения ОА крупных суставов. По современным представлениям, их фармакологическое действие связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани [104–107]. Особенностью МДСС является постепенное развитие терапевтического эффекта, который становится значимым не ранее чем через 1–2 мес после начала приема. Уменьшение боли, которое достигается при использовании МДСС, относительно невелико и обычно не превышает 20–25% от исходного уровня. Однако их применение в комбинации с быстродействующими анальгетиками, такими как НПВП, позволяет существенно улучшить результаты лечения, снизить дозу последних или отменить их почти у трети больных ОА [108–111]. В настоящее время наметилась тенденция к расширению показаний для использования МДСС. Сегодня эти препараты уверенно входят в число важнейших компонентов терапии хронической МСБ, в частности НБНЧС. Важнейшим достоинством МДСС следует считать хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов, что позволяет назначать их даже пациентам с тяжелыми коморбидными заболеваниями.

**Немедикаментозные методы** должны сопутствовать фармакотерапии. Одним из главных направлений такого воздействия при любых видах МСБ можно считать функциональную разгрузку соответствующей анатомической области при сохранении умеренной физической активности. Доказано эффективное снижение болевых ощущений при применении методик, уменьшающих осевую нагрузку. Так, хорошие результаты дает использование трости у больных коксартрозом и ортезирование при гонартрозе [97, 98]. В настоящее время не вызывает сомнения, что сохранение физической активности при острой НБНЧС обеспечивает лучший терапевтический результат, чем постельный режим [112].

*Целью лечения МСБ следует считать максимальное уменьшение ее выраженности, причем главной задачей должно быть достижение полного прекращения боли. Самым простым методом, позволяющим объективно оценивать эффективность обезболивающей терапии, является использование визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). При этом минимальным улучшением, которое определяется больным и подтверждает, что назначенная терапия действует, является снижение боли на 20% от исходного уровня (>10 мм по 100-миллиметровой ВАШ). Результат терапии оценивается больным как «хороший», если облегчение боли составляет не менее 50% (>25–30 мм по ВАШ) [113–117].*

Лечение МСБ должно быть последовательным и комплексным, причем при назначении тех или иных препаратов нужно учитывать патогенез боли [118]. В любом случае, предпочтительно начинать лечение МСБ с монотерапии и по мере оценки полученных результатов «подключать» другие лекарства.

Первым шагом при лечении МСБ следует считать назначение НПВП, поскольку эти препараты подавляют воспаление — важнейший элемент патогенеза боли. **Обоснованием для назначения НПВП, соответственно, должны служить:**

- выраженная боль (>40 мм по ВАШ);
- наличие «воспалительного» характера боли (появление или сохранение боли в покое, уменьшение боли после «разминочных» движений);
- наличие клинических признаков локального повреждения и воспаления (гипертермия, болезненность при пальпации, видимая деформация анатомического объекта за счет воспалительного отека).

Перед назначением НПВП следует оценить наличие факторов риска и выбрать препарат, соответствующий конкретной клинической ситуации, при помощи приведенного алгоритма (см. табл. 3). В дебюте терапии предпочтительно использовать полную терапевтическую дозу НПВП для достижения более быстрого и сильного эффекта, а затем, при улучшении, перейти на поддерживающую [58]. Если сильная МСБ возникла на фоне острой патологии или связана с выраженным обострением хронического ревматического заболевания, в ряде случаев может быть оправдано назначение НПВП в виде в/м или внутривенных инъекций на 1–3 дня с последующим переходом на пероральный прием. При невозможности перорального приема при длительном лечении НПВП следует использовать ректальные свечи.

Эффективность лечения НПВП должна оцениваться на протяжении не менее 7 дней. В соответствии с полученным результатом следует перейти к следующим шагам. Если боль исчезла, то прием НПВП следует прекратить, если значительно уменьшалась, но все же остается — продолжить использование этих препаратов, снизив дозу до средней терапевтической.

При невозможности системного использования НПВП (например, у пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском) следует прибегнуть к назначению парацетамола, а при неэффективности последнего — трамадола (лучше в комбинации с парацетамолом). Такую терапию целесообразно дополнить локальным применением НПВП в виде мазей или гелей.

Если через 7–14 дней положительный результат системной монотерапии НПВП не достигнут (уменьшение боли <20% от исходного уровня), целесообразно заменить препарат на другой. Аналогично следует поступить в случае индивидуальной непереносимости, например аллергической реакции. Причем в первом случае, если позволяет клиническая ситуация, целесообразно перейти на н-НПВП, а во втором — на с-НПВП.

Если улучшение есть, однако оно недостаточное (<50%), следует, не отменяя НПВП, перейти к комплексному лечению. В этой ситуации необходимо оценить признаки, свидетельствующие о тех или иных элементах патогенеза МСБ — энтезопатии или другого локального воспаления, и мышечного спазма.

## А Л Г О Р И Т М Ы Д И А Г Н О С Т И К И И Л Е Ч Е Н И Я Р Е В М А Т И Ч Е С К И Х З А Б О Л Е В А Н И Й

Для выявления мышечного спазма при физикальном осмотре предлагается оценить тонус мышц, сопряженных с пораженной анатомической областью, например:

- НБНЧС: паравертебральные мышцы;
- гонартроз: четырехглавая мышца бедра;
- боль в плече: мышцы вращающей манжетки плеча, бицепса.

При выявлении болезненного мышечного спазма показано назначение миорелаксанта, начиная с пробной дозы для оценки переносимости, с переходом на полную терапевтическую дозу.

Наличие признаков явно выраженного локального воспаления — синовита при поражении суставов, энтезита и другой воспалительной патологии околосуставных мягких тканей, «tender points» при МФС — должно считаться показанием для локального введения ГК, если предшествующая терапия НПВП не дала значимого улучшения. Внутри- и околосуставные инъекции осуществляются обученным специалистом в асептических условиях процедурного кабинета или малой операционной. При этом следует отдавать предпочтение пролонгированным формам ГК. Количество вводимого препарата зависит от размеров анатомического объекта. Так, при использовании дипроспана (бетаметазон) для внутрисуставного введения в коленный сустав следует использовать 1,0 мл препарата, при бурсите — 0,25–0,5 мл, для инъекций в несколько болезненных точек при МФС — по 0,25 мл.

Инъекция проводится однократно в одну анатомическую область; не рекомендуется использовать более 2–3 инъекций в один объект в течение года, поскольку это может привести к атрофии и повреждению мягкотканых образований. Промежутки между инъекциями в одну область (если требуется повторное введение) должны соответствовать времени действия препарата — например, для бетаметазона око-

ло 4 нед. По данным РКИ и мнению экспертов, если 1–2-кратное введение ГК не приводит к существенному улучшению, повторять инъекции в эту область нецелесообразно.

Наличие признаков центральной сенситизации, которые могут определяться при появлении таких симптомов, как гипералгезия и аллодиния, является показанием для включения в схему терапии антидепрессантов (дулоксетин) или антиконвульсантов (прегабалин) с индивидуальным подбором дозы. При этом эффективность этих препаратов следует оценивать не только по суммарному влиянию на выраженность боли, но и по уменьшению выраженности симптомов, отражающих центральную сенситизацию.

При отсутствии признаков мышечного спазма, локального воспаления и центральной сенситизации терапия НПВП может быть усилена за счет комбинации последних с парацетамолом и/или трамаолом. При этом доза дополнительного анальгетика подбирается индивидуально, с учетом переносимости и клинического ответа.

МДСС следует подключить в том случае, когда имеются признаки ОА — как заболевания, сопровождающегося хронической болью. Препараты данной группы назначают на длительный срок; при этом пациенты должны быть информированы об особенностях их фармакологического действия (постепенное развитие в течение 1–2 мес, умеренный анальгетический потенциал).

Таким образом, лечение МСБ любого генеза может быть представлено в виде системного алгоритма. Несомненно, что преимущество данного подхода по сравнению с эмпирическим назначением препаратов требует серьезной проверки. С этой целью целесообразно проведение соответствующего клинического исследования для сопоставления результатов лечения при использовании настоящего алгоритма и при назначении одной из стандартных комбинаций препаратов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248. doi: 10.1155/2012/371248. Epub 2012 May 23.
4. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 15;37(11):E668–77. doi: 10.1097/BRS.0b013e318241e5de.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287–333. Epub 2005 Aug 10.
6. Friedly J, Chan L, Deyo R. Increases in lumbosacral injections in the Medicare population: 1994 to 2001. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Jul 15;32(16):1754–60.
7. Deyo RA, Von Korff M, Duhrhoop D. Opioids for low back pain. *BMJ*. 2015 Jan 5;350:g6380. doi: 10.1136/bmj.g6380.
8. Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):62–8. doi: 10.3122/jabfm.2009.01.080102.
9. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013 Aug 14;310(6):591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805.
10. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив. 2009;(6):5–10. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the Russian Federation in the beginning of the XXI century through the eyes of statistics. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):5–10. (In Russ.)].
11. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;(4):4–9. [Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of the adult population of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology science and practice*. 2007;(4):4–9. (In Russ.)].
12. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). Consilium medicum. 2013;(9):95–100. [Karateev AE. Diseases of

- the musculoskeletal system in practice of 2102 doctors of different specialties: the structure of pathology and the opinions of experts about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data from CORONA-2 epidemiological survey). *Consilium medicum*. 2013;(9):95–100. (In Russ.).
13. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology science and practice*. 2007;(4):4–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>
14. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091–5.
15. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041–6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86.
16. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):212–8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007.
17. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):549–56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x.
18. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jul;15(7):743–51. Epub 2007 Mar 21.
19. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1237–47.
20. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):998–1005. Epub 2006 Feb 13.
21. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinous muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med*. 2011 Nov;12 Suppl 4:S119–27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x.
22. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991 May;69(5):683–94.
23. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1986 May;1(2):102–9. doi: 10.1016/0268-0033(86)90085-9.
24. Iglesias-Gonzalez JJ, Munoz-Garcia MT, Rodrigues-de-Souza DP, et al. Myofascial trigger points, pain, disability, and sleep quality in patients with chronic nonspecific low back pain. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1964–70. doi: 10.1111/pme.12224. Epub 2013 Aug 15.
25. Ramsook RR, Malanga GA. Myofascial low back pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Oct;16(5):423–32. doi: 10.1007/s11916-012-0290-y.
26. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med*. 1997 Dec;29(4):213–21.
27. Arokoski MH, Arokoski JP, Haara M, et al. Hip muscle strength and muscle cross sectional area in men with and without hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002 Oct;29(10):2185–95.
28. Blume C, Wang SS. Comparison of changes in supraspinatus muscle thickness in persons with subacromial impingement syndrome and asymptomatic adults. *Physiother Theory Pract*. 2014 Nov;30(8):544–51. doi: 10.3109/09593985.2014.902522. Epub 2014 Mar 28.
29. Silldorff MD, Choo AD, Choi AJ, et al. Effect of supraspinatus tendon injury on supraspinatus and infraspinatus muscle passive tension and associated biochemistry. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Oct 15;96(20):e175. doi: 10.2106/JBJS.M.01315.
30. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanisms of tendon injury and repair. *J Orthop Res*. 2015 Jan 29. doi: 10.1002/jor.22806. Epub ahead of print.
31. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010 Oct;38(10):2085–91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
32. McGonagle D, Benjamin M. Enteses, enthesitis and enthesopathy. Report of rheumatic diseases, series 6, autumn 2009, №4. На сайте: [www.arc.org.uk/arthritisinfo/rdr.asp](http://www.arc.org.uk/arthritisinfo/rdr.asp)
33. Benjamin M., McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enteseal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3601–9.
34. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, et al. Interleukin-1-induced glenohumeral synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1365–71.
35. Voloshin I, Gelinis J, Maloney MD, et al. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy*. 2005 Sep;21(9):1076.e1–1076.e9.
36. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr Med Assoc J*. 2013 Apr;15(4):178–81.
37. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan;21(1):10–5. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012. Epub 2012 Oct 4.
38. Edmonds S. Therapeutic targets for osteoarthritis. *Maturitas*. 2009 Jul 20;63(3):191–4. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.015. Epub 2009 May 6.
39. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Sep;17(5):624–8.
40. Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Dec;13(6):513–20. doi: 10.1007/s11926-011-0206-6.
41. Tsao H, Tucker KJ, Coppieters MW, Hodges PW. Experimentally induced low back pain from hypertonic saline injections into lumbar interspinous ligament and erector spinae muscle. *Pain*. 2010 Jul;150(1):167–72. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.023. Epub 2010 May 26.
42. Panjabi MM. A hypothesis of chronic back pain: ligament subfailure injuries lead to muscle control dysfunction. *Eur Spine J*. 2006 May;15(5):668–76. Epub 2005 Jul 27.
43. Longo UG, Berton A, Khan WS, et al. Histopathology of rotator cuff tears. *Sports Med Arthrosc*. 2011 Sep;19(3):227–36. doi: 10.1097/JSA.0b013e31818213bccb.
44. Ko JY, Wang FS. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management. *Chang Gung Med J*. 2011 Jul-Aug;34(4):331–40.
45. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):571–85. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.006. Epub 2014 Dec 8.
46. de Schepper EI, Damen J, van Meurs JB,

- et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Mar 1;35(5):531–6. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181aa5b33.
47. Scheele J, de Schepper EI, van Meurs JB, et al. Association between spinal morning stiffness and lumbar disc degeneration: the Rotterdam Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Sep;20(9):982–7. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.011. Epub 2012 Jun 12.
48. Beresford ZM, Kendall RW, Willick SE. Lumbar facet syndromes. *Curr Sports Med Rep*. 2010 Jan-Feb;9(1):50–6. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181caba05.
49. Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):591–614.
50. Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):438–44. [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Current ideas about the pathogenetic mechanisms of pain in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology science and practice*. 2014;52(4):438–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-438-444>
51. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1546–51. doi: 10.3899/jrheum.100759. Epub 2011 Jun 1.
52. Hochman JR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1019–23. doi: 10.1002/acr.20142.
53. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2014 Jan;15(1):4–15. doi: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.
54. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *Clin J Pain* 2012;28:595–601.
55. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):766–72.
56. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 May-Jun;31(3):206–19. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
57. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105–18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
58. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клиническое применение «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
59. Moore RA, Moore OA, 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 Feb;69(2):374–9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
60. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31–41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
61. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47.
62. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146–53.
63. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–78.
64. Haskinsson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 2000;17:1–7.
65. Шарাপова ЕП, Кашеварова НГ, Аникин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;(1):73–6. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Anikin SG,
- et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):73–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-73-76>
66. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510–20. doi: 10.1001/jama.2014.15690.
67. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Dec 12. Epub ahead of print.
68. Hennekens CH, Dalen JE. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: Current knowledge and future research needs. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Nov;24(8):360–6. doi: 10.1016/j.tcm.2014.08.006. Epub 2014 Sep 1.
69. Day RO, Graham GG, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Ther*. 2000 Mar;7(2):51–4.
70. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *Am J Ther*. 2000 Mar;7(2):143–7.
71. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257.
72. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001 Sep;12(5):570–6.
73. Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1578–87. Epub 2006 Mar 13.
74. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002 Nov;40(5):604–8; discussion 601–3.
75. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):394–9.
76. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1170–9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c9281. Epub 2010 Feb 8.
77. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003;28:19–22.



## А Л Г О Р И Т М Ы Д И А Г Н О С Т И К И И Л Е Ч Е Н И Я Р Е В М А Т И Ч Е С К И Х З А Б О Л Е В А Н И Й

78. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):543–55.
79. Rosenberg MT. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract*. 2009 Oct;63(10):1531–43. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02161.x.
80. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2454–63.
81. Perrot S, Krause D, Crozes P, et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1592–606.
82. Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, Hägg S. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Dec;18(12):1192–8. doi: 10.1002/pds.1838.
83. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802.
84. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag*. 2008 Mar-Apr;13(2):103–10.
85. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004252.
86. Гурак СВ, Парфенов ВА, Борисов КН. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. *Боль*. 2006;(3):27–30. [Gurak SV, Parfenov VA, Borisov KN. Mydocalm in complex therapy of acute low back pain. *Bol'*. 2006;(3):27–30. (In Russ.)].
87. Ласло Х, Мелинда М, Жолт С, Иштван З. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Русский медицинский журнал*. 2003;(5):246–9. [Laslo Kh, Melinda M, Zholt S, Ishtvan Z. Treatment of acute lumbar pain with Mydocalm. The results of an international multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical studies. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(5):246–9. (In Russ.)].
88. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2–3):417–25.
89. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Consilium medicum*. 2013;(2):89–94. [Kukushkin ML. A modern view of the mechanism of action of Mydocalm. *Consilium medicum*. 2013;(2):89–94. (In Russ.)].
90. Шарاپова ЕП, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*. 2008;(2):30–2. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al. The use of muscle relaxants in the treatment of osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2008;(2):30–2. (In Russ.)].
91. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. *PMR*. 2012 May;4(5 Suppl):S75–81. doi:10.1016/j.pmrj.2012.02.010.
92. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):347–56. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y. Epub 2010 Jan 26.
93. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. Risks and Benefits of Glucocorticoid Treatment for Tendinopathy: A Systematic Review of the Effects of Local Glucocorticoid on Tendon. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):570–6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
94. Tallia AF, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the shoulder region. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 15;67(6):1271–8.
95. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1751–67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61160-9. Epub 2010 Oct 21.
96. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005328.
97. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
98. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
99. Farooq MA, Devitt AT. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci*. 2005 Jan-Mar;174(1):26–32.
100. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intraarticular glucocorticoid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular glucocorticoid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003 Dec;22(6):386–90. Epub 2003 Oct 15.
101. Younes M, Neffati F, Touzi M, et al. Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine*. 2007 Oct;74(5):472–6. Epub 2007 Jul 6.
102. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, et al. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intraarticular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 May;93(5):372–8. doi: 10.1097/PHM.0000000000000001.
103. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. Efficacy and Safety of Neuromodulators in Inflammatory Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:28–33. doi: 10.3899/jrheum.120339.
104. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. *Русский Медицинский Журнал*. 2012;(7):389–94. [Alekseeva LI. The slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2012;(7):389–94. (In Russ.)].
105. Imagawa K, de Andres MC, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-κB) inhibitor on primary human chondrocytes—implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Feb 18;405(3):362–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007. Epub 2011 Jan 8.
106. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
107. Au R, Au A, Rashmir-Raven A, Frondoza C. Inhibition proinflammatory gene expression in chondrocytes, monocytes, and fibroblasts by combination of avocado soybean unsaponifiables, glucosamine and chondroitin sulfate. *FASEB*. 2007;21(6):702–7.
108. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
109. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M,

- et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007 Apr 17;146(8):580–90.
110. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD005117.
111. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Apr;16(4):399–408. Epub 2007 Nov 26.
112. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
113. Englbrecht M, Turner IH, van der Heijde DM, et al. Measuring Pain and Efficacy of Pain Treatment in Inflammatory Arthritis: A Systematic Literature Review *J Rheumatol Suppl.* 2012 Sep;90:3–10. doi: 10.3899/jrheum.120335.
114. Ostelo RW, de Vet HC. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005 Aug;19(4):593–607.
115. Stauffer ME, Taylor SD, Watson DJ, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflamm.* 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926. Epub 2011 May 5.
116. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain.* 2004 Aug;8(4):283–91.
117. Cepeda MS, Africano JM, Polo R, et al. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain.* 2003 Sep;105(1–2):151–7.
118. Maigne JY, Cornelis P, Chatellier G. Lower back pain and neck pain: is it possible to identify the painful side by palpation only? *Ann Phys Rehabil Med.* 2012 Mar;55(2):103–11. doi: 10.1016/j.rehab.2012.01.001. Epub 2012 Feb 2.

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.

# Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлен анализ данных литературы о механизмах действия устекинумаба (УСТ) – нового препарата для лечения активного псориатического артрита (ПсА) и псориаза. УСТ – препарат человеческих моноклональных антител (мАТ) класса IgG1κ. Описан механизм действия препарата, показано, что УСТ эффективно нейтрализует опосредованные интерлейкином (ИЛ) 12 и 23 реакции в организме человека, но не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью. Рассмотрены результаты клинических исследований УСТ, посвященных лечению псориаза и ПсА, в частности PSUMMIT-1 и 2, в которые было включено 615 больных активным ПсА. Отмечена возрастающая клиническая эффективность длительного лечения УСТ: к 52-й неделе терапии у всех больных ответ по ACR20 составил 58%, по ACR50 – 34,2%, по ACR70 – 19,6%, а PASI75 – 69%. Приведены данные о том, что терапия УСТ вызывает замедление рентгенологического прогрессирования в суставах у пациентов с активным ПсА. Представлены сравнительные результаты динамики индекса массы тела (ИМТ) у больных псориазом при использовании УСТ, при этом применение препарата способствовало существенно меньшему увеличению ИМТ по сравнению с другим препаратом на основе мАТ – инфликсимабом, что актуально для пациентов с ПсА, у которых ожирение снижает клинический эффект антицитокиновой терапии.

Сделан вывод, что результаты применения УСТ подтверждают возможность успешной таргетной терапии препаратами на основе мАТ, которые эффективно уменьшают выраженность клинических проявлений псориаза и ПсА, предположительно путем локальных изменений экспрессии цитокинов в коже или синовию, однако необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования этого класса лекарственных средств, направленных на блокирование биологических эффектов определенных цитокинов.

**Ключевые слова:** псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; устекинумаб.

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева; [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**Для ссылки:** Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственно-го средства для лечения псориатического артрита и псориаза. Современная ревматология. 2015;9(2):51–56.

## *Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis*

*Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.*

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

*The paper analyzes the data available in the literature on the mechanisms of action of ustekinumab (UST), a new medication to treat active psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis. UST is a human IgG1κ monoclonal antibody (mAb). The mechanism of action of the drug is described; UST is shown to effectively neutralize interleukin 12- (IL12) and IL-23-mediated responses in humans, but not to affect the immune response mediated by cytokines or cellular activity. The paper considers the results of clinical trials of UST used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, among them there are PSUMMIT-1 and 2 which included 615 patients with active PsA. Long-term treatment with UST is noted to exhibit an increasing clinical efficacy. At week 52 of treatment, all the patients are shown to have 58% ACR20 responses, 34.2% ACR50 responses, 19.6% ACR70 responses, and 69% PASI75 responses. There is evidence that UST therapy slows down joint radiographic progression in patients with active PsA. Trends in the body mass index (BMI) of psoriatic patients treated with UST are comparatively analyzed; at this time the use of the drug contributes to a significantly smaller increase in BMI than that the other mAb-based drug infliximab, which is relevant in patients with PsA, whose obesity lowers the clinical effect of anticytokine therapy.*

*It is concluded that the results of UST administration confirm successful targeted therapy with mAb-based drugs that effectively reduce the severity of clinical manifestations in psoriasis and psoriatic arthritis presumably through local changes in the expression of cytokines in the skin or synovium; however, but it is necessary to perform further fundamental studies and clinical trials of this class of drugs aimed at blocking the biological effects of certain cytokines.*

**Key words:** psoriatic arthritis; biological agents; ustekinumab.

**Contact:** Tatiana Viktorovna Korotaeva; [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

**For reference:** Korotaeva TV, Loginova EYu. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):51–56.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-51-56>

Исследования последних лет способствовали разработке и внедрению в клиническую практику новых, высокоэффективных таргетных лекарственных средств для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА), при этом основными направлениями стали анти-Т-клеточная и анти-циткиновая стратегии. Признание важной роли фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител (мАТ), направленных на ингибицию этого цитокина, что положило начало широкому применению биологических агентов, или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в терапии хронических воспалительных заболеваний суставов, в том числе ПсА [1–6]. ГИБП характеризуются высокой специфичностью, обеспечивающей селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, и минимальным влиянием на физиологические механизмы функционирования иммунной системы. К настоящему времени в Российской Федерации для лечения псориаза и ПсА зарегистрированы следующие ГИБП – ингибиторы ФНО $\alpha$ : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП), причем последние два препарата рекомендованы только для терапии ПсА [1–11]. Несмотря на активное применение препаратов данной группы при ПсА, в последние годы показано, что у 39% пациентов они неэффективны либо их эффективность снижается, наблюдается так называемая первичная или вторичная неэффективность [7–10]. Это требует назначения другого ингибитора ФНО $\alpha$  или ГИБП с иным таргетным механизмом действия.

Большие надежды возлагаются на препараты с отличным от ингибиторов ФНО $\alpha$  механизмом действия, в частности на устекинумаб (УСТ) – моноклональные антитела (мАТ) к интерлейкину (ИЛ) 12/23 [5, 7, 12–15]. Следует отметить, что УСТ зарегистрирован в Российской Федерации для лечения как псориаза средней и тяжелой степени, так и активного ПсА с предшествующей неэффективностью небиологических (синтетических) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Эффективность УСТ в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [12–15].

Настоящая статья посвящена анализу современных данных о механизмах действия УСТ, нового препарата для лечения активного ПсА и псориаза.

**Лекарственные средства на основе мАТ.** По последним оценкам, в настоящее время более 300 препаратов мАТ находятся в разработке и приблизительно 30 препаратов мАТ одобрены FDA (Food and Drug Administration) США для применения [16]. Большая часть уже одобренных и еще находящихся на стадии клинических исследований препаратов мАТ предназначена для лечения онкологических заболеваний, однако показание к применению этих лекарств включают в себя и хронические иммуноопосредованные, респираторные и метаболические заболевания.

В настоящее время одним из самых больших классов терапевтических мАТ и Fc-гибридных белков являются антитела, связывающие и нейтрализующие ФНО $\alpha$ , – провоспалительный цитокин, который выделяется макрофагами. ФНО $\alpha$  запускает экспрессию таких цитокинов, как ИЛ1 $\beta$ , 6 и 8, что приводит к быстрому привлечению нейтрофилов в очаг воспаления в ходе инфекционного процесса [17]. Предполагае-

мый механизм действия ФНО $\alpha$  в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний заключается в ингибировании нейтрофилов, продуцирующих матриксные металлопротеиназы, в синовиальной жидкости пораженных суставов. К этой группе препаратов относятся химерные мАТ класса IgG1 (ИНФ), рекомбинантные человеческие мАТ класса IgG1 (ГЛМ и АДА), пегилированные Fab-фрагменты гуманизированных мАТ к ФНО $\alpha$  (ЦЗП) и растворимые димерные Fc-гибридные белки с массой 75 кДа внеклеточной лиганд-связывающей фракции (p75) человеческих рецепторов ФНО (ЭТЦ) [18].

Все эти препараты связываются с ФНО $\alpha$  и подавляют взаимодействие растворимой формы этого цитокина с рецепторами на клеточной поверхности, ингибируя таким образом биологические реакции, которые запускаются или опосредуются ФНО $\alpha$ . При этом ФНО $\alpha$  может существовать также в форме молекулы, находящейся на поверхности клетки. Вследствие этого механизм действия некоторых антагонистов ФНО $\alpha$  включает в себя непосредственное связывание с клеточной поверхностью. Ингибиторы ФНО $\alpha$  одобрены для лечения многих ревматических, гастроэнтерологических и дерматологических заболеваний.

УСТ\* – препарат человеческих мАТ класса IgG1 $\kappa$ . У использованных при создании препарата мышей четыре отдельных локуса, отвечающих за синтез определенных иммуноглобулинов, были замещены трансгенами человеческих антител [19, 20]. Технология производства человеческих иммуноглобулинов трансгенными мышами позволяет получать различные высокоаффинные и высокоспецифичные мАТ при низком уровне иммунных реакций в ответ на введение препарата, что отличает их от ранее использовавшихся мАТ, полученных от грызунов.

**Механизм действия УСТ.** ИЛ12 представляет собой гетеродимерный цитокин, состоящий из двух белковых субъединиц p40 и p35, названных в соответствии с их приблизительной молекулярной массой. Анализ связывающей способности субъединиц выявил, что УСТ связывается с субъединицей ИЛ12 p40, что было подтверждено в дальнейших исследованиях после определения структуры комплекса, образующегося при связывании Fab-фрагмента УСТ и ИЛ12 [21].

Механизм действия препарата представлен на рисунке. ИЛ12 связывается со сложным гетеродимерным рецептором, состоящим из цепей  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 рецептора ИЛ12, которые экспрессируются на поверхностях Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [22]. Цепь  $\beta$ 1 рецептора ИЛ12 связывается с субъединицей p40 самого ИЛ12, в то время как комплекс, образующийся при связывании его субъединицы p35 с цепью  $\beta$ 2 рецептора ИЛ12, участвует во внутриклеточных сигнальных каскадах. ИЛ12-опосредованный сигналинг включает в себя процесс сигнальной трансдукции путем внутриклеточного фосфорилирования в ходе активации транскрипционных факторов STAT4 и STAT6 и осуществление функционального ответа клетки, например экспрессии молекул на клеточной поверхности, стимуляции литической активности натуральных килле-

\* Препарат разработан Centocor Research & Development, отделением Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, LLC, с использованием трансгенных мышей компании GenPharm, поглощенной впоследствии Medarex и являющейся в настоящее время частью Bristol-Meyers Squibb of Princeton, New Jersey.

О Б З О Р Ы

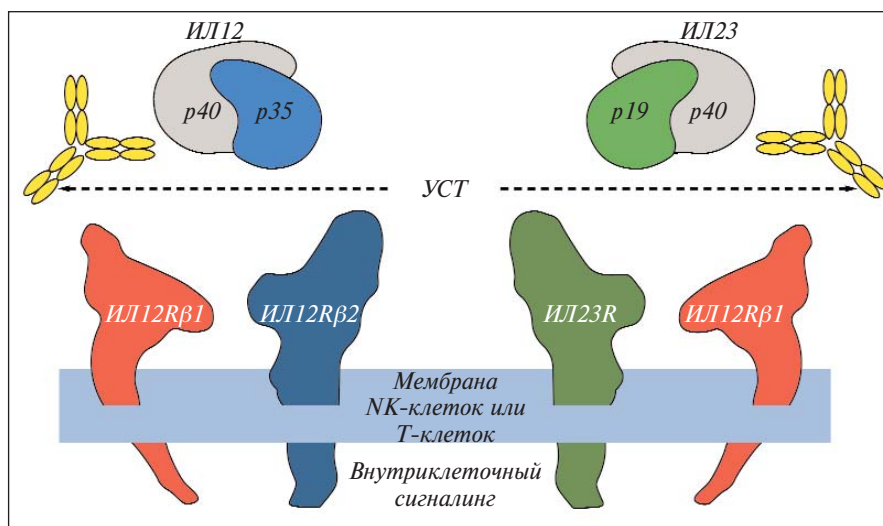
ров и продукции ими цитокинов, таких как интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ).

Субъединица p40 ИЛ12, связываясь с субъединицей p19, образует молекулу ИЛ23 [23]. Как ИЛ12, так и ИЛ23 существуют только в виде секретированных гетеродимерных цитокинов, кроме того, ни субъединица p35 ИЛ12, ни субъединица p19 ИЛ23 не секретируются в свободном виде, будучи не связанными ковалентно с субъединицей p40. ИЛ23 также использует  $\beta$ 1-цепь рецептора ИЛ12 для связывания на поверхности эффекторных клеток. Однако обнаружена возможность ассоциации субъединицы p19 молекулы ИЛ23 со вторым компонентом рецепторного комплекса ИЛ23, что указывает на наличие процесса специфичного для ИЛ23 внутриклеточного сигналинга, компонентами которого являются внутриклеточное фосфорилирование STAT3, активация лимфоцитов и стимуляция продукции цитокинов, таких как ИЛ17А [24]. Так как в составе молекулы ИЛ23 также имеется субъединица p40, УСТ характеризуется связывающей и нейтрализующей способностью, направленной против человеческого ИЛ23. Следует отметить, что ИЛ23 был описан после разработки и проведения клинического исследования УСТ [25].

Субъединица p40, которая содержится в составе молекул человеческих ИЛ12 и ИЛ23, в свою очередь состоит из трех доменов (D): D1–D3 – два из которых (D2 и D3) вовлечены в процесс связывания субъединицы p35 ИЛ12 или субъединицы p19 ИЛ23 [26]. Основываясь на кристаллической структуре комплекса Fab-фрагмента УСТ и человеческого ИЛ12, можно сказать, что связывающий эпитоп УСТ располагается в D1 субъединицы p40, который находится на определенном расстоянии от субъединицы p35 в составе ИЛ12 или субъединицы p19 в составе ИЛ23 [21]. Результаты анализа подтвердили, что последовательность аминокислотных остатков, способная связываться с УСТ, содержится в составе D1.

В исследованиях была точно установлена специфичность УСТ и изучены молекулярные взаимодействия между УСТ и субъединицей p40, входящей в состав ИЛ12 и ИЛ23. Показано, что препарат предупреждает связывание человеческих ИЛ12 и ИЛ23 с  $\beta$ 1-цепью, находящейся в составе рецепторов ИЛ12 и ИЛ23, на поверхности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. В то же время препарат не может связаться с эндогенными ИЛ12 и ИЛ23, которые уже связались с рецептором на клеточной поверхности.

Таким образом, для УСТ не характерно влияние на функции, опосредуемые Fc-рецепторами, такие как компонент-зависимая цитотоксичность и антителозависимая клеточная цитотоксичность. *In vitro* УСТ нейтрализует ИЛ12-опосредованные реакции, включая внутриклеточное фосфорилирование STAT4, экспрессию маркеров на поверхности клеток и продукцию ИФН $\gamma$ . ИЛ23-опосредованные реакции также нейтрализуются, при этом подавляются



*Механизм действия УСТ. УСТ связывается с субъединицей p40 ИЛ12 и ИЛ23 и тем самым предупреждает их взаимодействие с  $\beta$ 1-цепью рецептора ИЛ12. Таким образом, происходит подавление ИЛ12- и ИЛ23-опосредованного внутриклеточного сигналинга, активации клеток и продукции цитокинов (рисунок приведен не в масштабе; адаптировано из [25]). p40, p35 – субъединицы ИЛ12; p19, p40 – субъединицы ИЛ23; ИЛ12R $\beta$ 1 – цепь  $\beta$ 1 рецептора ИЛ12; ИЛ12R $\beta$ 2 – цепь  $\beta$ 2 рецептора ИЛ12; ИЛ23R – цепь рецептора ИЛ23*

внутриклеточное фосфорилирование STAT3 и продукция ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22. Все эти данные указывают на то, что, предотвращая связывание ИЛ12 и ИЛ23 с  $\beta$ 1-цепью их рецепторов, УСТ может эффективно нейтрализовать влияние ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов в клетках организма человека, а также предупреждать активацию иммунных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов. В то время как УСТ эффективно нейтрализует ИЛ12- и ИЛ23-опосредованные реакции в организме человека, он не влияет на иммунный ответ, опосредованный другими цитокинами или клеточной активностью.

В ряде исследований продемонстрировано наличие связи между уровнем субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 и развитием хронических иммуноопосредованных заболеваний. Известно, что гистологическое поражение кожи характеризуется утолщением эпидермиса вследствие aberrантной пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также инфильтрацией дермы CD3+ Т-лимфоцитами и дендритными клетками [27]. Установлено, что ИЛ12, ИЛ23 и связанные с ними цитокины экспрессируются в избыточных количествах в очагах поражения [28], а уровень некоторых из этих цитокинов коррелирует с тяжестью клинических проявлений псориаза [29, 30].

**Клинические исследования УСТ.** В настоящее время опубликованы результаты трех клинических исследований УСТ, посвященных лечению псориаза средней и тяжелой степени тяжести [13, 31, 32]. УСТ вводили подкожно на старте и на 4-й неделе лечения, а затем каждые 12 нед, что позволяло быстро достичь устойчивого клинического эффекта, который оценивали по уменьшению на 50/75/90% индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI). Это позволяет считать УСТ эффективным средством лечения данного заболевания. В недавнем РКИ АССЕРТ, в котором проводили прямое сравнение клинической эффективности УСТ и ингибитора ФНО $\alpha$  ЭТЦ у пациентов, стра-

дающих псориазом средней или тяжелой степени тяжести, было показано, что к 12-й неделе терапии УСТ оказывал большее влияние на псориаз, чем ЭТЦ [32].

В РКИ РНОENIX I и II обнаружено, что период полужизни УСТ составляет приблизительно 3 нед [13, 31]. Частота развития иммунных реакций (нейтрализующих антител) в ответ на введение УСТ достигает 3–9%. Кроме того, обнаруженные нежелательные реакции были незначительны, отмечена повышенная чувствительность к легко протекающим инфекционным процессам – назофарингиту и другим воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. Однако их частота на фоне лечения в течение 12 нед в группе УСТ и плацебо (ПЛ) достоверно не различалась. В то же время показано, что такие заболевания встречались достоверно чаще в группе пациентов, получавших высокие дозы УСТ – 90 мг, по сравнению с больными, получавшими УСТ в дозе 45 мг. Отмечено, что частота серьезных инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, реакций, развивающихся в месте инъекции, и злокачественных новообразований при применении УСТ была ниже ожидаемой [13, 31].

Результаты клинических исследований УСТ у пациентов с псориазом и ПсА подтвердили фундаментальную роль ИЛ12 и ИЛ23 в патогенезе этих заболеваний. Так, в РКИ, в котором оценивали эффективность УСТ при болезни Крона и ПсА, установлено, что блокирование субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 вызывает клинический эффект также и при данных заболеваниях [33]. Лечение УСТ приводило к значительному уменьшению клинических проявлений ПсА в дополнение к уменьшению активности псориаза [7].

Результаты 6 крупных РКИ свидетельствуют о высокой эффективности УСТ у больных активным ПсА и псориазом. В частности, это относится к недавним РКИ III фазы PSUMMIT-1 и 2, которые включали 615 больных активным ПсА ( $\geq 5$  болезненных и  $\geq 5$  припухших суставов, уровень СРБ  $\geq 0,3$  мг/дл) без предшествующего приема ингибиторов ФНО $\alpha$  и 312 пациентов также с активным ПсА ( $\geq 5$  болезненных и  $\geq 5$  припухших суставов, уровень СРБ  $\geq 0,3$  мг/дл), причем 180 из них ранее лечились ингибиторами ФНО $\alpha$ . В PSUMMIT-1 и 2 показана эффективность УСТ в отношении артрита, дактилита, энтезита, спондилита и псориаза [34], независимо от сопутствующего лечения метотрексатом, который применяли около половины больных, включенных в исследование. В исследованиях PSUMMIT-1 и 2 среди пациентов, исходно имевших энтезит ( $n=425$ ) или дактилит ( $n=286$ ), заметное улучшение показателей активности этих проявлений ПсА по сравнению с ПЛ наблюдалось уже к 24-й неделе терапии. Интересно, что значимое уменьшение счета энтезита (-83,3, -74,2 и -87,5) и дактилита (-100 для всех) сохранялось вплоть до 52-й недели наблюдения как в группе пациентов, получавших УСТ в дозе 45 мг, так и в группе пациентов, получавших УСТ в дозе 90 мг, а также среди больных, которые до 24-й недели получали ПЛ, а затем в течение последующего наблюдения – реальный препарат. I. McInnes и соавт. [14] отметили возрастающую клиническую эффективность длительного лечения УСТ. Показано, что к 52-й неделе терапии у всех больных ( $n=404$ ) ответ по ACR20 составил 58%, по ACR50 – 34,2%, по ACR70 – 19,6%, а PASI75 – 69%.

**Влияние УСТ на рентгенологическое прогрессирование заболевания.** Известно, что примерно у 2/3 больных ПсА от-

мечаются прогрессивное эрозирование и повреждение суставов, которые часто ассоциируются с существенными нарушениями функциональной активности [35]. В течение 2 лет после начала заболевания у 47% больных наблюдается  $>1$  эрозии, через 10 лет у 55% пациентов обнаруживается эрозирование  $>5$  суставов [36]. При этом патогенез этого процесса при ПсА во многом остается невыясненным. В последнее время получены данные исследований *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие о роли ИЛ23 и ИЛ17 в снижении минеральной плотности костной ткани (резорбция кости) и развитии эрозий при ПсА, обусловленных нарушениями иммунных регуляции процессов обмена в костной ткани.

В частности, установлено увеличение количества предшественников остеокластов у больных ПсА [37]. Показано, что ИЛ17, воздействуя на хондроциты, может привести к деградации хряща [38]. ИЛ23, зависящий от Th17-пути активации, также оказывает непосредственное влияние на патологические проявления ПсА, в том числе энтезит. J.P. Sherlock и соавт. [39] продемонстрировали наличие ИЛ23R+ энтезиальных лимфоцитов – клеток, активирующихся с помощью ИЛ23, который в свою очередь продуцирует ИЛ22 и может влиять на формирование энтезиальной и костной ткани.

A. Kavanaugh и соавт. [40] провели комплексный анализ объединенных рентгенологических данных, полученных в исследованиях PSUMMIT-1 и 2 (РКИ, фаза III), для оценки влияния УСТ на рентгенологическое прогрессирование ПсА. В эти исследования были включены больные активным ПсА:  $\geq 5$ /из 66 припухших и  $\geq 5$ /из 68 болезненных суставов, уровень СРБ  $\geq 0,3$  мг/дл. В исследовании PSUMMIT-1 участвовали 615 больных, PSUMMIT-2 – 312. Больные получали УСТ в дозе 45 или 90 мг либо ПЛ, оценка их состояния проводилась до лечения, через 4 нед и далее каждые 12 нед. На 16-й неделе пациенты, у которых отмечалось менее чем 5% улучшение по числу припухших суставов, были выведены из исследования.

Рентгенологические изменения суставов кистей и стоп до лечения и через 24 и 52 нед лечения оценивали с помощью шкалы ван дер Хейде–Шарпа (VDH–S), модифицированной для ПсА. Было установлено, что терапия УСТ (независимо от дозы) приводила к значительно меньшему рентгенологическому прогрессированию через 24 нед по сравнению с группой ПЛ (изменения показателя шкалы VDH–S у больных, получавших препарат в этот срок, были значимыми по сравнению с группой ПЛ,  $p<0,02$ ). На 24–52-й неделе УСТ продолжал сдерживать рентгенологическую деструкцию суставов. Рентгенологическое прогрессирование в суставах существенно затормозилось также у тех больных, которые сначала получали ПЛ, а затем (начиная с 16-й или 24-й недели) – УСТ. Авторы делают заключение о том, что применение УСТ в дозах 45 и 90 мг значительно тормозит рентгенологическое прогрессирование в суставах у пациентов с активным ПсА.

Результаты, представленные A. Kavanaugh и соавт. [40], подтверждают роль ИЛ23 и Th17-каскада в нарушении RANKL-зависимого остеокластогенеза и повреждении костной ткани – появлении эрозий, которые обнаруживают у 20–30% пациентов с ПсА даже в ранней стадии. При этом данные исследования PSUMMIT-1 согласуются с аналогичными результатами, полученными в других исследованиях [41–44] в отношении применения ингибиторов ФНО $\alpha$  у

больных ПсА. Однако, как отмечают авторы, чтобы подтвердить эти выводы, необходимо оценить рентгенологическое прогрессирование через 2 года после начала применения УСТ в исследовании PSUMMIT-1.

Комплексный анализ данных, полученных у пациентов в РКИ PSUMMIT-1 и 2, показал менее выраженное прогрессирование структурных повреждений суставов на фоне ожирения, что ранее отмечено и у больных с ревматоидным артритом, хотя механизмы этого явления неясны [45, 46].

Таким образом, у больных активным ПсА уже через 1 год терапии УСТ в дозах 45 и 90 мг наблюдается выраженное и устойчивое сдерживание рентгенологического прогрессирования. Данные РКИ подтверждают роль ИЛ23 и Th17 в развитии рентгенологических признаков поражения суставов при ПсА. Блокирование этого механизма — еще одна возможность (помимо воздействия на ФНО $\alpha$ ) повлиять на RANKL-зависимый остеокластогенез и предупредить возникновение эрозий у больных ПсА.

**Влияние УСТ на массу тела.** Установлено, что ожирение оказывает существенное воздействие на результаты лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ . Ожирение — независимый предиктор того, что минимальная активность ПсА на фоне терапии не будет достигнута. В то же время длительное лечение препаратами этой группы само по себе способствует повышению индекса массы тела (ИМТ). В 2013 г. P. Gisondi и соавт. [47] оценили влияние УСТ на изменение ИМТ у больных псориазом в проспективном многоцентровом исследовании. Динамику ИМТ и массы тела сопоставляли в двух когортах больных псориазом в период 7-месячного лечения УСТ (n=79) или ИНФ (n=3). У больных, получавших ИНФ, было отмечено значительное (p<0,001) увеличение ИМТ (в среднем на 2,1 $\pm$ 4,5%) и массы тела (на 2,5 $\pm$ 3,3 кг) по сравнению с пациентами, принимавшими УСТ, (в среднем на 0,1 $\pm$ 3,3% и 0,6 $\pm$ 1,1 кг соответственно). У получавших ИНФ, увеличение ИМТ более чем на 2% выявлено в 45%

случаев, в то время как у принимавших УСТ — только в 11% (p=0,01). Интересно, что ответ на терапию по индексу тяжести псориаза PASI75 был значимо ниже у больных с превышением ИМТ по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [47].

**Заключение.** УСТ является первым препаратом человеческих МАТ к субъединице p40 ИЛ12 и ИЛ23, одобренным для лечения активного ПсА и псориаза средней и тяжелой степени выраженности. Эти МАТ связываются с молекулами субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23, предупреждая взаимодействие обоих цитокинов с  $\beta$ 1-цепью, которая присутствует в составе рецепторов как ИЛ12, так и ИЛ23 на поверхности клеток.

Препарат ингибирует реализацию ИЛ12- и ИЛ23-опосредованных сигнальных каскадов, активацию определенных генов и продукцию ряда цитокинов. Установлены биологический период полужизни препарата в организме человека и относительно низкая частота развития иммунной реакции в ответ на его введение в ходе 12-недельного лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза.

Положительные клинические результаты применения УСТ наблюдаются не только при псориазе, но и при болезни Крона, ПсА, анкилозирующем спондилите, что позволяет предположить важнейшую роль Th1 и Th17 в сходных иммунных механизмах развития этих заболеваний.

УСТ подтверждает возможность успешной таргетной терапии препаратами на основе МАТ, которые эффективно снижают выраженность клинических проявлений псориаза и ПсА, предположительно путем локальных изменений экспрессии цитокинов в коже или синовии. Поскольку роль ИЛ12 и ИЛ23 в развитии иммунной патологии воспалительных заболеваний полностью не выяснена, необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования ГИБП, направленных против определенных цитокинов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of ixilimumab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the ixilimumab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227–36.
2. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702–9. doi: 10.1136/ard.2008.092767. Epub 2008 Aug 6.
3. Gladman DD; ACCLAIM Study Investigators, Sampalis JS, Illouz O, Guertte B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol.* 2010 Sep;37(9):1898–906. doi: 10.3899/jrheum.100069. Epub 2010 Jul 1.
4. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golumumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403.
5. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71:107.
6. Menter A, Gottlieb A, Fedman S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826–50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.039.
7. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009 Feb 21;373(9664):633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9. Epub 2009 Feb 11.
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136–46.
9. Sieper J, der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis — Results From a Phase 3 Study. 2011 *Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology* (Presentation 2486A).
10. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):385–90.
11. Inman RD, Davis JC Jr, 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 Nov;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969.
12. Leonardi C, Kimball A, Papp K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008 May

- 17;371(9625):1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
13. Papp K, Langley R, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6.
14. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
15. Ritchlin C, Gottlieb A, McInnes I, et al. Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1080–1.
16. Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *MAbs*. 2010 Jan-Feb;2(1):84–100. Epub 2010 Jan 16.
17. Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, et al. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF alpha) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55-kD but not the 75-kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol*. 1993 Nov;94(2):354–62.
18. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26.
19. Fishwild DM, O'Donnell SL, Bengoechea T, et al. High-avidity human IgG(kappa) monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 1996 Jul;14(7):845–51.
20. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nat Biotechnol*. 2005 Sep;23(9):1117–25.
21. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural basis for dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol*. 2010 Oct 8;402(5):797–812. doi: 10.1016/j.jmb.2010.07.046. Epub 2010 Aug 4.
22. Presky DH, Yang H, Minetti LJ, et al. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996 Nov 26;93(24):14002–7.
23. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000 Nov;13(5):715–25.
24. Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol*. 2002 Jun 1;168(11):5699–708.
25. Renson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*. 2011 Jul;29(7):615–24. doi: 10.1038/nbt.1903.
26. Lupardus PJ, Garcia KC. The structure of interleukin-23 reveals the molecular basis of p40 subunit sharing with interleukin-12. *J Mol Biol*. 2008 Oct 17;382(4):931–41. doi: 10.1016/j.jmb.2008.07.051. Epub 2008 Jul 25.
27. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899–1912.
28. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273–9.
29. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008 May;128(5):1207–11. doi: 10.1038/sj.jid.5701213. Epub 2008 Jan 17.
30. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2003 Oct;12(5):309–13.
31. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.
32. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118–28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
33. Yeilding N, Szapary P, Brodmerkel C, et al. Development of IL-12/23 antagonist ustekinumab: past, present and future perspectives. *Ann NY Acad Sci*. 2011 Mar;1222:30–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05963.x.
34. Gottlieb A, Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Oct;5(5):277–85. doi: 10.1177/1759720X13501021.
35. Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Mar 21;14:101. doi: 10.1186/1471-2474-14-101.
36. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14–7.
37. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(6):821–31.
38. Koshy PJ, Henderson N, Logan C, et al. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):704–13.
39. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069–76. doi: 10.1038/nm.2817.
40. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1000–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741. Epub 2014 Feb 19.
41. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):476–88.
42. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264–72.
43. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2698–707.
44. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IM, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2504–17. doi: 10.1002/art.34436.
45. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3575–82.
46. Baker JF, George M, Baker DG, et al. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):2100–7. doi: 10.1093/rheumatology/ker294. Epub 2011 Sep 2.
47. Gisondi P, Conti A, Galdo G, et al. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013 May;168(5):1124–7. doi: 10.1111/bjd.12235.

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.



# Системная красная волчанка и витамин D

Клюквина Н.Г.

Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В обзоре представлены данные литературы о частоте гиповитаминоза D при системной красной волчанке (СКВ), проанализирована ассоциация клинико-лабораторных параметров заболевания и уровня витамина D, рассмотрены возможности терапевтического применения его метаболитов.

Дефицит витамина D является весьма распространенным патологическим состоянием, создающим предпосылки для развития широкого круга болезней. Низкий сывороточный уровень витамина D может быть связан с недостаточной солнечной экспозицией, генетической предрасположенностью (полиморфизм рецепторов витамина D) и алиментарными факторами, а также сопутствовать аутоиммунным заболеваниям. Выявленные иммуномодуляторные свойства витамина D представляют интерес с точки зрения возможного участия данного гормона в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Ряд исследователей предлагает рассматривать витамин D как модифицируемый фактор окружающей среды, участвующий в развитии аутоиммунных заболеваний.

Имеются данные о связи низкого сывороточного уровня 25(OH)D с риском развития, активностью, тяжестью и прогнозом некоторых ревматических заболеваний (в первую очередь ревматоидного артрита и СКВ), что требует дальнейшего изучения. Антирезорбтивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие метаболитов витамина D обосновывает целесообразность их применения при хронических воспалительных заболеваниях в комбинации с традиционными базисными средствами.

**Ключевые слова:** витамин D; системная красная волчанка; гиповитаминоз D.

**Контакты:** Наталья Геннадьевна Клюквина; [nataklykvina@yandex.ru](mailto:nataklykvina@yandex.ru)

**Для ссылки:** Клюквина НГ. Системная красная волчанка и витамин D. Современная ревматология. 2015;9(2):57–65.

## Systemic lupus erythematosus and vitamin D

Klyukvina N.G.

Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The review presents the data available in the literature on the rate of hypovitaminosis D in systemic lupus erythematosus (SLE), analyzes the associations between the clinical and laboratory parameters of the disease and the levels of vitamin D, and considers the possibilities of the therapeutic use of its metabolites.

Vitamin D deficiency is a very common pathological condition that creates prerequisites for the development of a wide range of diseases. The low serum level of vitamin D may be associated with insufficient solar exposure, genetic predisposition (vitamin D receptor polymorphism), and alimentary factors and may accompany autoimmune diseases. The very recently revealed immunomodulatory properties of vitamin D are of interest with respect to the possible implication of this hormone in the pathogenesis of autoimmune (including rheumatic) diseases. A number of investigators propose to regard vitamin D as a modifying environmental factor involved in the development of autoimmune diseases.

There is evidence for the association of low serum 25(OH)D levels with a risk for some rheumatic diseases (primarily rheumatoid arthritis and SLE), their activity, severity, and prognosis, which calls for further investigation. The antiresorptive, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects of vitamin D metabolites substantiate that the latter should be used in combination with traditional disease-modifying agents to treat chronic inflammatory diseases.

**Key words:** vitamin D; systemic lupus erythematosus; hypovitaminosis D.

**Contact:** Natalia Gennadyevna Klyukvina; [nataklykvina@yandex.ru](mailto:nataklykvina@yandex.ru)

**For reference:** Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus and vitamin D. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):57–65.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-57-65>

В последнее десятилетие все больший интерес проявляется к потенциальной роли витамина D при аутоиммунных заболеваниях и возможности его терапевтического применения. Результаты многочисленных исследований сформировали стойкое убеждение в том, что витамин D – не просто витамин, а стероидный гормон, играющий огромную роль в биологии человека и имеющий не меньшее значение для метаболизма кости, чем кальций [1]. Витамин D существует в двух формах: витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) и витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Источниками витамина D для организма являются пища и эндогенный синтез. Витамин D<sub>2</sub> вырабатывается некоторыми видами грибов под влиянием ультра-

рафиолета из эргостерола [2]. У людей синтезируется витамин D<sub>3</sub>, его наиболее естественная форма. Основная часть витамина D (более 80%) образуется в организме путем синтеза в коже под влиянием солнечных лучей – ультрафиолетового облучения (УФО). Ультрафиолетовые волны длиной 290–315 нм (В) при попадании на кожу превращают 7-дегидрохолестерол путем разрыва одного из циклопентанпергидрофенантренового кольца в провитамин D<sub>3</sub>, который конвертируется в витамин D<sub>3</sub>. С пищей поступает только 20% витамина D, необходимого организму [3]. Витамин D, синтезированный в коже или поступивший с пищей и лекарственными препаратами, метаболизируется в печени и

Таблица 1. Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови и ассоциированные состояния

Статус	Содержание	
	нмоль/л	нг/мл
Дефицит (рахит, остеопороз)	<30	< 12
Недостаточность	30–50	12–20
Норма	>50	>20
Избыток	>125	>50
Интоксикация витамином D	>374	>150

25(ОН)-витамин D (кальцитриол), сывороточное содержание которого определяет статус пациента по витамину D [4, 5]. Затем 25(ОН)D в комплексе с витамином D-связывающим белком транспортируется в почки, где происходит конечная фаза активации витамина D в 1,25-дигидроксивитами D (кальцитриол). 1,25(ОН)2D взаимодействует с органическими мишенями в тканях организма путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), который относится к суперсемейству лиганд-активируемых факторов транскрипции [6, 7].

Основная функция витамина D – осуществление взаимодействия между процессами резорбции/формирования костной ткани и кальциевым гомеостазом [8]. В последние годы открыты дополнительные эффекты витамина D, не связанные с регулированием кальциевого гомеостаза, в первую очередь – влияние на дифференцировку и пролиферацию клеток. Установлено, что 1 $\alpha$ -гидроксилирование 25(ОН)D происходит не только в почках, но и в других тканях, при этом внепочечно продуцируемый 1,25(ОН)D<sub>2</sub> функционирует аутокринно. На внепочечную активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы оказывают влияние цитокины и факторы роста, оптимизирующие уровень 1,25(ОН)D<sub>2</sub> для их клеточно-специфического действия. Внепочечная 1,25(ОН)D<sub>2</sub>-1 $\alpha$ -гидроксилазная активность напрямую связана с сывороточным уровнем 25(ОН)D. Большинство биологических эффектов 1,25(ОН)D<sub>2</sub> обусловлено взаимодействием с VDR, экспрессированным на клеточных и ядерных мембранах различных эпидермальных, гемопоэтических клеток и клеток иммунной системы [9, 10].

Лучшим показателем для оценки статуса витамина D считается его активный компонент – сывороточный 25-гидроксивитамин D. Консенсус в отношении оптимального содержания 25(ОН)D в сыворотке крови пока не достигнут. По мнению большинства экспертов, дефициту витамина D соответствует его уровень в сыворотке крови <20 нг/мл (табл. 1). Уровень 12–20 нг/мл расценивают как недостаточный, поскольку он является неадекватным для кости и не соответствует понятию «полного здоровья». Недостаточность витамина D приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, следствием чего является потеря минеральной плотности кости (МПК). Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, необходимый для поддержания нормальной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), должен быть  $\geq 75$  нмоль/л [11].

По данным ВОЗ, недостаточность витамина D встречается примерно у 50% населения земного шара, т. е. около 1 миллиарда людей во всем мире, всех национальностей и

всех возрастных групп, страдает от гиповитаминоза D [12, 13]. Такая «пандемия» в основном связана с образом жизни (длительное пребывание в закрытых помещениях) и влиянием факторов окружающей среды (загрязненность воздуха и др.), которые снижают экспозицию солнечного света, необходимого для выработки витамина D в коже под влиянием УФО. Эта проблема приобретает огромное социальное значение, так как получены убедительные свидетельства возможной роли витамина D в развитии злокачественных новообразований, сердечно-сосудистой патологии, аутоиммунных заболеваний, гриппа, сахарного диабета (СД) 2-го типа и депрессии [14].

Доказана связь гиповитаминоза D с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, фибромиалгия, рассеянный склероз, аллергический ринит и астма у детей, болезнь Грейвса [15]. Обнаружено, что гиповитаминоз D является независимым фактором риска общей летальности в популяции [16, 17]. Первое исследование, посвященное витамину D при СКВ, появилось в 1995 г., а к 2013 г. было опубликовано уже около сотни таких работ [18]. В большинстве из них в основном затрагивались проблемы частоты гиповитаминоза при СКВ, связи уровня витамина D с параметрами активности и повреждения [19, 20]. Однако открытым остается вопрос о влиянии витамина D на течение и прогноз у больных СКВ.

#### Уровень и роль витамина D при СКВ

По современным данным, недостаточность витамина D встречается у 2/3, а его дефицит – у каждого 5-го больного СКВ [21]. Хорошо известно, что инсоляция является важнейшим триггером СКВ. Отказ от инсоляции и использование солнцезащитных кремов – компонент терапии СКВ, поэтому неудивительно наличие дефицита витамина D при этом заболевании. Другими важными факторами, способствующими развитию гиповитаминоза D при СКВ, являются почечная недостаточность, длительное использование некоторых лекарств (глюкокортикоиды – ГК, противовоспалительные препараты), а также наличие антител к витамину D, усиливающих его клиренс [22–24]. В литературе приводятся противоречивые сведения о взаимосвязи СКВ и витамина D (табл. 2).

D.L. Kamen и соавт. [32] обнаружили у 123 пациентов с небольшой продолжительностью СКВ высокую частоту дефицита витамина D по сравнению с контролем (n=140). В целом 67% больных СКВ имели недостаточность витамина D, при этом его средний уровень был достоверно ниже у афроамериканцев (16 нг/мл) по сравнению с кавказоидами (31 нг/мл). У 22 больных СКВ выявлен критически низкий уровень витамина D (<10 нг/мл), в основном это были пациенты с поражением почек и фотосенсибилизацией. Аналогичные изменения отмечены и у больных с длительным анамнезом СКВ [18, 40]. A.M. Husiman и соавт. [41] изучали статус витамина D (уровень гидроксивитамина, дигидроксивитамина и ПТГ) у 25 больных СКВ и у 25 пациентов с фибромиалгией. Гиповитаминоз D регистрировался у каждого 2-го пациента обеих групп, однако статистических различий в гормональном профиле у больных СКВ и фибромиалгией не обнаружено [41]. В то же

## О Б З О Р Ы

Таблица 2. Значение витамина D при СКВ

Источник	Дизайн исследования	Результаты
I. Ben-Zvi и соавт. [25]	198 больных с достоверным диагнозом СКВ	Средний уровень витамина D ниже у афроамериканцев (14,2 нг/мл) и испанцев (20,5 нг/мл) по сравнению с азиатами (22 нг/мл) и кавказоидами (29 нг/мл). Выраженный гиповитаминоз D (<10 нг/мл) у 29,3% афроамериканцев и 11,8% испанцев. Отмечена обратная корреляция между уровнем витамина D и активностью заболевания по шкале SLEDAI
H. Amital и соавт. [26]	378 больных СКВ (Европа и Израиль), 92% – женщины, средний возраст – 40,2 года, средняя длительность болезни – 9,7 года	Обратная корреляция между активностью заболевания и сывороточным уровнем гидрокси Витамина D
E. Cutillas-Marco и соавт. [27]	55 испанцев с СКВ с поражением кожи: 76% – женщины, средний возраст – 47 лет, средняя длительность болезни – 8,2 года	Уровень 25(OH)D у больных СКВ достоверно ниже по сравнению с контролем (у 95% <30 нг/мл, у 11% <10 нг/мл)
H.A. Kim и соавт. [28]	104 женщины с СКВ, средний возраст – 36,2 года	У 16% больных уровень 25(OH)D <30 нг/мл. Не выявлено корреляции с активностью (SLEDAI), уровнем антител к ДНК и антихроматиновых антител
P. Szodoray и соавт. [29]	177 больных СКВ: 90% – женщины, средний возраст – 44,9 года, средняя длительность болезни – 12 лет	У 45% больных уровень 25(OH)D – 15–30 нг/мл, у 37% <15 нг/мл. Обратная корреляция с активностью заболевания (SLEDAI). У больных с низким уровнем 25(OH)D выявлены более высокий уровень антител к ДНК, анти-Sm и IgG, более высокая частота перикардита и нейропсихиатрических проявлений
S.M. Toloza и соавт. [30]	124 женщины с СКВ, средний возраст – 48,3 года, 65% – кавказоиды, 15% – негроидной расы	У 67% больных уровень 25(OH)D <32, у 18% <16 нг/мл. Ассоциации с активностью заболевания не обнаружено
C. Cusack и соавт. [31]	52 больных СКВ с поражением кожи: 90% – женщины, средний возраст – 43 года	У 65% больных – недостаточность витамина D, у 10% – дефицит витамина D. Низкий уровень 25(OH)D ассоциировался с использованием солнцезащитных кремов и поражением почек
D.L. Kamen и соавт. [32]	121 больной СКВ	У 67% больных уровень 25(OH)D <30 нг/мл, у 18% <10 нг/мл. Низкий уровень 25(OH)D ассоциировался с дискоидным поражением (только у представителей белой расы), фотосенсибилизацией и поражением почек
G. Ruiz-Irastorza и соавт. [33, 34]	2006 г. – измерение сывороточного уровня 25(OH)D у 92 больных СКВ; 2008 г. – повторное обследование 80 больных с последующим назначением витамина D <sub>3</sub> внутрь в среднем в течение 24 мес	Высокая частота недостаточности и дефицита витамина D, которая сочеталась со слабостью. Статистически достоверных различий активности заболевания и повреждений в зависимости от уровня витамина D не обнаружено. Увеличение среднего уровня гидрокси Витамина D на фоне лечения, однако у 71% больных уровень витамина D сохранялся <30 нг/мл. Снижение слабости по ВАШ у больных, принимавших витамин D внутрь. Значительной ассоциации между динамикой SLEDAI и SLICC и уровнем 25(OH)D не обнаружено
P.W. Wu и соавт. [35]	181 женщина с достоверным диагнозом СКВ: 62% – кавказоиды, 26,5% – афроамериканцы. Средний возраст – 43,2 года, средняя длительность болезни – 11,9 года; 40% получали терапию ГК, 72% – АП	Высокая частота недостаточности (62,2%) и дефицита (20%) витамина D у женщин с СКВ. Снижение уровня 25(OH)D ассоциировалось с факторами риска кардиоваскулярных заболеваний (АГ, гиперлипидемией, СД, повышенным ИМТ), уровнем фибриногена, СРБ, более высокими индексами тяжести и активности СКВ
J.A. Reynolds и соавт. [36]	Первое исследование ассоциации субклинических признаков атеросклероза и статуса витамина D: 75 женщин с достоверным диагнозом СКВ, средняя длительность болезни – 16 лет, 92% – кавказоиды; 38,7% получали терапию ГК в средней суточной дозе 7,5 мг; 48% больных, получавших добавки витамина D и кальция, имели гиповитаминоз D	Дефицит витамина D у 52% больных СКВ. Сывороточный уровень 25(OH)D был достоверно выше в летние месяцы. Больные с недостаточностью витамина D имели более высокий ИМТ и инсулинорезистентность по сравнению с больными с уровнем 25(OH)D >20 нг/мл. При наличии признаков активности СКВ отмечен достоверно более низкий уровень гидрокси Витамина D. Не выявлено ассоциации между уровнем 25(OH)D и лабораторными маркерами активности СКВ. Содержание витамина D не различалось в зависимости от наличия нефрита и терапии ГК. Дефицит витамина D ассоциировался с повышенной жесткостью артериальной стенки

## О Б З О Р Ы

Источник	Дизайн исследования	Результаты
С.С. Мок и соавт. [22, 37]	290 больных СКВ: 95% – женщины, средний возраст – 38,9 года, средняя длительность болезни – 7,7 года; 78% больных на момент исследования крови имели клинические и серологические признаки активности СКВ, 59% – поражение почек	У 95% больных – недостаточность витамина D (<30 нг/мл), у 27% – его дефицит (<15 нг/мл). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем 25(ОН)D и клинико-лабораторными параметрами активности СКВ. Уровень 25(ОН)D был достоверно ниже у больных СКВ с развитием обострений по сравнению с больными без обострений. Чувствительность и специфичность в отношении активного почечного процесса оказались одинаковыми для низкого уровня 25(ОН)D и антител к С1q. Дефицит витамина D ассоциировался с менопаузой, дислипидемией, наличием аФЛ. Не выявлено ассоциации между субклиническими признаками атеросклероза и уровнем 25(ОН)D. Корреляции гиповитаминоза D и развития необратимого органного повреждения не обнаружено
Birmingham D.J. и соавт. [38]	106 больных с рецидивирующей активностью СКВ: 36% – афроамериканцы, 59% – кавказоиды, 5% – азиаты и испанцы; 67% имели активное поражение почек до или на момент исследования. Средняя длительность наблюдения – 44 мес, интервал между визитами – 2 мес, комплаентность >90%. 201 обострение за период наблюдения, в том числе 46 почечных	Уровень гидроксивитамина D оценивали при каждом визите, учитывали расовую принадлежность и сезон исследования крови (месяцы с высокой и низкой солнечной экспозицией). При обострении уровень 25(ОН)D сравнивали с таковым за 4 и 2 мес до обострения. Максимально низкий уровень 25(ОН)D зарегистрирован у не афроамериканцев на момент обострения по сравнению с таковым за 2 и 4 мес до его развития, причем обострения регистрировались в месяцы с низкой инсоляцией. Отмечена тенденция к более высокой в целом частоте обострений у не афроамериканцев в месяцы с недостаточной инсоляцией по сравнению с сезонами нормальной инсоляции
M. Mandal и соавт. [39]	129 больных СКВ: 97% – женщины, средний возраст – 28 лет, средняя длительность болезни – 2,9 года; 79 больных не получали иммуносупрессивной терапии	Выявлены обратная корреляция сывороточного уровня 25(ОН)D с параметрами активности СКВ (SLEDAI) независимо от статуса лечения; обратная корреляция с уровнем антител к дсДНК, уровнем $\alpha$ -ИФН, экспрессией гена $\alpha$ -ИФН. Уровень $\alpha$ -ИФН был выше у больных СКВ, не получавших иммуносупрессивную терапию на момент обследования

время имеются данные о более низком уровне сывороточного витамина D у больных СКВ по сравнению с больными РА и остеоартрозом [42].

Представляет интерес анализ корреляций между сывороточным уровнем 25(ОН)D и клинико-лабораторными параметрами СКВ. A. Thudі и соавт. [43] сообщили о недостаточном содержании витамина D у 65% больных СКВ женского пола, при этом у 20% из них показатели были предельно низкими. Связь между уровнем гидроксивитамина D и активностью СКВ оказалась неоднозначной: максимальная высокая активность СКВ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) регистрировалась у больных с гиповитаминозом D, тогда как уровень аутоантител был максимально высоким при нормальной концентрации 25(ОН)D. С.С. Мок и соавт. [22] обследовали 290 больных с достоверным диагнозом СКВ, обратившихся за амбулаторной или стационарной помощью с апреля по июнь (солнечные месяцы) 2008 г. Выявлена высокая частота недостаточности и дефицита витамина D, которая ассоциировалась с негативными клинико-лабораторными параметрами СКВ: поражением кожи и слизистых оболочек, почек, ЦНС, наличием серозита, гиперпродукцией антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и анти-С1q. Связи с развитием органного повреждения не обнаружено. Авторами высказано предположение о возможности использования уровня 25(ОН)D в качестве маркера ренальной и экстраренальной активности СКВ.

Четкая связь с показателями активности СКВ обнаружена M. Mandal и соавт. [39] у 129 больных индийцев. Особенностью этой группы обследованных был высокий процент (79 из 129) больных в дебюте заболевания, не получавших иммуносупрессивной терапии. Установлена обратная

связь между уровнем 25(ОН)D и активностью заболевания по шкале SLEDAI ( $r=-0,42$ ), уровнем антител к дсДНК ( $r=-0,39$ ), уровнем  $\alpha$ -интерферона – ИФН ( $r=-0,43$ ) и экспрессией гена  $\alpha$ -ИФН ( $r=-0,45$ ) независимо от проводимого лечения. Основным источником  $\alpha$ -ИФН у больных СКВ являются активированные дендритные клетки. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность витамина D ингибировать созревание/активацию дендритных клеток и выработку ИФН, поэтому обнаруженная негативная корреляция между содержанием ИФН и 25(ОН)D может отражать участие этого витамина в развитии и активизации СКВ [44, 45].

Высокая частота гиповитаминоза D отмечена G. Ruiz-Irastorza и соавт. [33]. Недостаточность и дефицит витамина D имелись у 75 и 15% больных СКВ соответственно. Более высокий уровень 25(ОН)D зарегистрирован у больных женского пола, получавших аминоксинолиновые препараты (АП) и добавки кальция с витамином D. Предикторам недостаточности витамина D оказалась фотосенсибилизация, а предиктором дефицита – фотопротекция. Не обнаружено связи гиповитаминоза D с длительностью заболевания, но отмечена более высокая частота слабости, оцениваемой по ВАШ. Больным было рекомендовано принимать витамин D внутрь, этой рекомендации последовали 75% из них: средний уровень витамина D значительно повысился, однако в большинстве случаев он не достиг оптимального показателя. Нарастание уровня дигидроксивитамина D в сыворотке крови у пациентов с СКВ не сопровождалось снижением активности и повреждения, определяемых стандартными методами, однако регистрировалось достоверное уменьшение слабости [34].

В исследовании SOLVABLE (Study of Lupus Vascular and Bone Long-Term Endpoints) проанализирована связь между уровнем витамина D и факторами риска кардиоваскулярной патологии у больных СКВ (181 женщина с достоверным диагнозом СКВ, средний возраст – 43 года). 35% больных находились в постменопаузе, 30% имели поражение почек, 11% курили. Недостаточность витамина D (уровень 25(ОН)D <30 нг/мл) зарегистрирована у 62,2% больных, а его дефицит (<15нг/мл) – у 20%. Снижение уровня гидроксивитамина D достоверно ассоциировалось с высоким индексом массы тела (ИМТ), артериальной гипертензией (АГ), СД, уровнем фибриногена, СРБ, а также с более высокими показателями тяжести и активности СКВ [35].

Эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что гиповитаминоз D является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, при этом имеется связь между сниженным уровнем 25(ОН)D и субклиническими проявлениями атеросклероза, такими как утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), кальцификация коронарных артерий и эндотелиальная дисфункция [46–53]. Давно высказывается точка зрения, что 50-кратное превышение частоты кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) при СКВ нельзя объяснить только традиционными факторами риска, поэтому особое внимание уделяется изучению атерогенного влияния самого заболевания, коморбидных состояний и проводимой терапии [54, 55].

J.A. Reynolds и соавт. [36] оценивали возможность ассоциации гиповитаминоза D с ранним атеросклерозом у больных СКВ (75 женщин 18–70 лет), в основном кавказоидов. У большинства пациенток регистрировалась ремиссия СКВ. Недостаточность витамина D имелась у 52% больных. У больных активной СКВ отмечен достоверно более низкий уровень 25(ОН)D по сравнению с больными, у которых наблюдалась ремиссия, однако ассоциации между уровнем витамина D и серологическими маркерами активности заболевания (антитела к dsDNA, С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>-компоненты комплемента) не обнаружено. Также содержание витамина D не различалось в зависимости от терапии ГК и наличия нефрита. Получена статистически достоверная ассоциация снижения уровня витамина D с некоторыми факторами риска КВЗ (высокий ИМТ, инсулинорезистентность), а также с тенденцией к повышению диастолического артериального давления (АД). Что касается субклинических проявлений атеросклероза, то связи между уровнем витамина D и утолщением КИМ и наличием бляшек не выявлено. В то же время дефицит витамина D (независимо от ИМТ и уровня инсулина) ассоциировался с артериальной ригидностью. Утолщение КИМ и развитие атеросклеротических бляшек происходят на протяжении ряда лет, тогда как сосудистая резистентность – динамическое состояние и может изменяться под влиянием терапии в течение относительно короткого времени [56]. Повышенная артериальная ригидность является предиктором кардиоваскулярных исходов в популяции [57]. Высказано предположение, что определение артериальной ригидности (резистентности сосудистой стенки) может служить более ранним и динамичным маркером и требуются дальнейшие исследования связи гиповитаминоза D с данным показателем, а также возможной предикторной роли сывороточного уровня 25(ОН)D в развитии раннего атеросклероза и КВЗ у больных СКВ [36]. С.С. Мок и соавт. [37] при анализе уровня витамина D и факторов ри-

ска развития КВЗ у 290 больных активной СКВ получили противоречивые результаты. Была обнаружена ассоциация низкого уровня 25(ОН)D с клинико-лабораторными параметрами активности СКВ, пременопаузой, дислипидемией, наличием антител к фосфолипидам (аФЛ), однако отсутствовала статистически достоверная связь с субклиническими признаками атеросклероза, оцененными по толщине КИМ. Также обнаружен более низкий уровень гидроксивитамина D у больных с обострением СКВ.

В 2014 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования больных из Северной Америки, Европы и Азии, в котором рассматривалась связь уровня витамина D, параметров активности СКВ и факторов риска развития КВЗ. На основании данных 6-летнего наблюдения были сделаны выводы об обратной связи между уровнем 25(ОН)D и активностью СКВ, уровнем АД, гиперлипидемией. Высокий уровень витамина D оказывал протективное действие в отношении развития ишемической болезни сердца и инсульта [58].

Участие витамина D в развитии и активизации СКВ вызывает особый интерес. В первую очередь закономерен вопрос о роли УФО при СКВ: вред или польза? С одной стороны, инсоляция может приводить к развитию и обострению заболевания, с другой – повышение синтеза витамина D под влиянием солнечных лучей может снижать активность СКВ [59].

Представители негроидной расы в 3 раза чаще болеют СКВ, при этом болезнь у них дебютирует в более раннем возрасте и характеризуется более высокой летальностью по сравнению с кавказоидами [60]. Различия в частоте СКВ между чернокожими пациентами и кавказоидами нельзя объяснить только генетическими факторами, так как заболевание у представителей негроидной расы в Западной Африке встречается редко. Высказано предположение, что более высокая частота СКВ у чернокожих пациентов в западных странах связана с низкой экспозицией солнечных лучей и снижением пенетрации ультрафиолета через сверхпигментированную кожу, что обуславливает более низкий уровень витамина D.

Также необходимо понимание причинно-следственной связи между уровнем витамина D и активностью СКВ. Находки, демонстрирующие ассоциацию низкого уровня гидроксивитамина D с клинико-лабораторными проявлениями заболевания, не отвечают на вопрос: первичны или вторичны нарушения? Не исключено, что причиной обострения СКВ может оказаться не столько низкий уровень витамина D, сколько большая склонность к дефициту витамина D у больных активной СКВ вследствие отказа от инсоляции, фотопroteкции, почечной недостаточности и приема лекарств, которые нарушают метаболизм данного гормона. Интересны результаты Ohio SLE Study (OSS), которое проводилось по принципу регулярного мониторинга (включая клиническую оценку, регистрацию обострений и лабораторные тесты) 106 больных с рецидивирующим течением СКВ различной этнической принадлежности (36% – представители негроидной, 59% – европеоидной расы и 5% – азиаты и испанцы) [61]. Дизайн исследования позволил рассмотреть один из важных аспектов – временную связь между сывороточным уровнем гидроксивитамина D и обострениями СКВ у больных с рецидивирующим течением заболевания с поправкой на сезонную солнечную экспозицию и расовую принадлежность (т. е. естественную пигментацию

кожи). Основной находкой оказался максимально низкий уровень гидроксивитамина D на момент обострения (как почечного, так и непочечного) у не афроамериканцев по сравнению с уровнем витамина D за 4 и 2 мес до развития вспышки заболевания. Данный феномен особенно отчетливо проявился при обострениях, развившихся в месяцы с низкой инсоляцией, при этом снижение уровня гидроксивитамина D было примерно в 3 раза значительнее по сравнению с обычным снижением концентрации 25(OH)D в данный сезон. Таким образом, авторы подтвердили гипотезу о том, что в зимние месяцы выраженное снижение уровня витамина D может привести к развитию обострения СКВ. При анализе 201 зарегистрированного обострения в когорте была отмечена тенденция к более высокой в целом частоте обострений у не афроамериканцев в месяцы с недостаточной инсоляцией по сравнению с сезонами нормальной инсоляции. У афроамериканцев указанных закономерностей не обнаружено, возможно, из-за исходно более низкого уровня гидроксивитамина D и относительной нечувствительности этого параметра к сезонным колебаниям вследствие физиологической кожной гиперпигментации. Высказано предположение, что роль витамина D в активации СКВ может зависеть от расовой принадлежности [38].

Однако расовые различия являются не единственным объяснением возможного участия витамина D в патогенезе СКВ. Так, недостаточность витамина D часто наблюдается у пациентов в Индии независимо от социального статуса [62]. В то же время СКВ у индийцев встречается редко (примерно 3 случая на 100 тыс населения), но показатели выживаемости больных значительно ниже по сравнению с европейскими [63–65]. Известно, что витамин D необходим для нормального функционирования фагоцитов. Установлено, что низкий уровень 25(OH)D вызывает нарушение клиренса апоптотных клеток, что может повлечь за собой индукцию или обострение СКВ вследствие активации классического пути комплемента [66].

Изучался еще один возможный механизм развития гиповитаминоза D – гиперпродукция аутоантител к витамину D. Однако J.F. Carvalho и соавт. [23] при обследовании 171 больного СКВ обнаружили повышенный уровень антител к витамину D только у 4%, при этом гиперпродукция этих антител не ассоциировалась со снижением сывороточного уровня 25(OH)D. Полиморфизм гена *VDR* (*BsmI*) рассматривается как возможный генетический маркер СКВ. При генетическом исследовании 58 японцев было обнаружено, что ВВ-генотип может служить триггером развития СКВ, а вв-генотип – волчаночного нефрита [67, 68]. В Тайване при анализе 47 больных обнаружено повышение частоты ВВ-генотипа *VDR* при СКВ, однако значимых ассоциаций между аллельными вариациями *VDR* и клинико-лабораторными проявлениями не выявлено [69].

Таким образом, нельзя исключить прямую связь между низким уровнем витамина D и возникновением и активацией СКВ, хотя нельзя и отрицать развития гиповитаминоза D вследствие самого заболевания.

### Применение витамина D при СКВ

Для оценки статуса витамина необходимо определение сывороточного уровня 25(OH)D, снижение этого показателя <20 нг/мл (50 нмоль/л) расценивается как гиповитами-

ноз D [70]. В 2011 г. Институтом медицины США были сформулированы рекомендации, в которых указано на необходимость приема от 400 до 600 МЕ витамина D в день для людей в возрасте от 1 года до 70 лет и 800 МЕ для людей старше 70 лет [71]. Нет единого мнения о тактике применения витамина D при ревматических заболеваниях. В ряде исследований высказывается предположение о целесообразности приема более высоких доз витамина D (>800 МЕ/сут) больными РА для достижения оптимального уровня этого гормона [72, 73].

Данных об эффективности витамина D у больных СКВ нет. Экспериментальные исследования свидетельствуют об увеличении выживаемости и снижении протеинурии у мышей линии MRL/lpr на фоне введения добавок с витамином D [74]. Около 30 лет назад было обнаружено, что применение дигидроксивитамина D у экспериментальных моделей люпуса приводило к регрессу alopecii, снижению протеинурии и уровня антител к dsDNA. Введение 1,25(OH)D<sub>3</sub> до появления симптомов могло даже оказывать профилактическое действие в отношении развития заболевания [75, 76]. Также отмечено, что у мышей со спонтанным развитием волчаночноподобного заболевания эффективность профилактического назначения витамина D была сопоставима с таковой при назначении высоких доз ГК [77, 78]. Продемонстрировано положительное действие агонистов витамина D в отношении профилактики экспрессии заболевания и выраженности симптомов на мышинных моделях коллаген-индуцированного артрита [79]. На экспериментальных моделях аутоиммунного энцефаломиелиита (прообраз рассеянного склероза) показан защитный эффект аналогов 1,25(OH)D<sub>3</sub> в отношении развития заболевания, особенно в случае комбинированного применения с другими иммуносупрессивными препаратами [80].

A. Abou-Raya и соавт. [81] оценили влияние добавок витамина D на клинико-лабораторные параметры СКВ: 267 больных с субоптимальным (69%) и недостаточным (39%) уровнем 25(OH)D были рандомизированы в соотношении 2:1 (холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут или плацебо в течение 12 мес). Через 12 мес терапии в группе больных, получавших холекальциферол, отмечено статистически достоверное снижение параметров активности заболевания.

Динамика сывороточного уровня 25(OH)D и ее связь с активностью заболевания прослежены в течение более 2 лет у 1006 больных СКВ. Больным с низким уровнем гидроксивитамина D (<40 нг/мл) назначали витамин D<sub>2</sub> в дозе 50 000 МЕ еженедельно в сочетании с 200 МЕ кальция/витамина D<sub>3</sub> 2 раза в день. К окончанию исследования установлено, что нарастание уровня 25(OH)D на 20 нг/мл сопровождалось снижением риска развития обострения заболевания на 21% и протеинурии на 15% [82].

Ранее отмечалось, что назначение бисфосфонатов больным с постменопаузальным остеопорозом давало лучший результат при более высоком уровне 25(OH)D (увеличение МПК и снижение числа переломов) [83, 84]. Первое аналогичное исследование у 38 больных СКВ проведено малайзийскими исследователями: динамика МПК оказалась лучше у больных с более высоким уровнем 25(OH)D [85]. Отмечена разница терапевтического эффекта в зависимости от выбора антиостеопоретического препарата: бисфосфонаты оказались наиболее эффективны у больных с нормальным уровнем витамина D, тогда как на результаты терапии анаболиками (те-

## О Б З О Р Ы

рипаратид) или селективными модуляторами рецепторов эстрогена (ралоксифен) уровень витамина D не влияли [86–88].

Обнаружено, что больные СКВ, принимающие гидроксихлорохин, имеют более высокий уровень 25(OH)D и у них реже встречается критически низкий уровень витамина D. АП ингибируют 1 $\alpha$ -гидроксирование гидроксивитамина D, что ведет к снижению содержания наиболее активной формы витамина [89]. Это хорошо известное свойство лежит в основе терапии гидроксихлорохином 1,25(OH)D-зависимой гиперкальцемии при гранулематозе (например, при саркоидозе) [90]. У больных СКВ выявлен повышенный уровень 1,25(OH)D на фоне лечения АП, при этом содержание гидроксивитамина D у леченных и нелеченных больных не различалось. Авторы предположили, что АП иллюзорно повышают уровень 25(OH)D в результате снижения содержания метаболически активной формы 1,25(OH)D [91]. Имеются данные о схожем терапевтическом действии витамина D и АП, например о положительном влиянии на МПК, риск развития злокачественных новообразований и КВЗ. Синергизм положительных свойств витамина D и АП нуждается в дальнейшем изучении [34].

Получены данные о связи низкого уровня витамина D с В-клеточной реактивностью, вследствие чего у больных с гиповитаминозом может снижаться эффективность анти-В-клеточной терапии. Была высказана гипотеза о целесообразности комбинированного назначения ритуксимаба (РТМ) и витамина D. Обследовано 111 больных РА с высокой степенью активности (средний DAS 5,2 $\pm$ 1,3), получавших стандартную терапию РТМ и предшествующую терапию ГК (85%) и добавками витамина D (64%) в течение 6 мес до начала исследования [92]. В соответствии с критериями EULAR 24,3% больных имели хороший ответ на терапию, 38,7% – умеренный. Ремиссия заболевания была дос-

тигнута у 20,7% пациентов. Исходный уровень 25(OH)D и 1,25(OH)D не коррелировал с динамикой DAS28 через 6 мес терапии. Однако отмечена тенденция к более высокой частоте не ответивших на терапию (52,2%) в группе больных с дефицитом витамина D по сравнению с группами больных с недостаточностью витамина D (32,7%) или нормальным его уровнем (33,3%). Необходимо отметить, что терапию РТМ назначали в разные сезоны: 23 больным – осенью, 33 – зимой, 31 – весной и 24 – летом, что могло повлиять на результаты исследования.

Таким образом, дефицит витамина D является весьма распространенным патологическим состоянием, создающим предпосылки для развития широкого круга болезней. Низкий сывороточный уровень витамина D может быть связан с недостаточной солнечной экспозицией, генетической предрасположенностью (полиморфизм рецепторов витамина) и алиментарными факторами, а также сопровождать аутоиммунные заболевания. Выявленные не так давно иммуномодуляторные свойства витамина D представляют интерес с точки зрения его возможного участия в патогенезе аутоиммунных (в том числе ревматических) заболеваний. Ряд исследователей предлагает рассматривать витамин D как модифицируемый фактор окружающей среды, участвующий в развитии аутоиммунных заболеваний.

Имеются данные о связи низкого сывороточного уровня 25(OH)D с риском развития, активностью, тяжестью и прогнозом некоторых ревматических заболеваний (в первую очередь РА и СКВ), что требует дальнейшего исследования. Антирезорбтивное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие метаболитов витамина D обосновывает целесообразность их применения при хронических воспалительных заболеваниях в комбинации с традиционными базисными средствами.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Mar;25(2):184–91. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cfc16.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
- Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):210–2. doi: 10.1093/rheumatology/ken394. Epub 2008 Oct 17.
- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ, et al, editors. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. P. 129–137.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S–96S.
- Торопцова НВ, Аникин СГ. Витамин D и ревматоидный артрит: что мы знаем сегодня? Научно-практическая ревматология. 2011;(3):46–51. [Tоропцова NV, Anikin SG. Vitamin D and rheumatoid arthritis: What do we know today? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(3):46–51. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-573>
- Ibrahim MH, Bakheet MS, Abdel-Safer KA, Shakoor MA. Relationship between vitamin D and disease activity in some rheumatic diseases. *Int J Nutr Metab* 2013;5(7):114–27. DOI: 10.5897/IJNAM2013.0153
- Насонов ЕЛ. Кальций и витамин D: роль в профилактике и лечении остеопороза и других заболеваний человека. *Consilium medicum*. 1999; 1(5):212–4. [Nasonov EL. Calcium and vitamin D: role in the prevention and treatment of osteoporosis and other diseases. *Consilium medicum*. 1999; 1(5):212–4. (In Russ.)].
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005 Aug;26(5):662–87. Epub 2005 Mar 29.
- Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002 Apr;8(4):174–9.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):713–6. Epub 2005 Mar 18.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jun;158(6):531–7.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1629–37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
- Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008 Jan;17(1):6–10.
- Nair R, Maseeh A. Vitamin D: the «sunshine» vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Apr;3(2):118–26. doi: 10.4103/0976-500X.95506.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 10;167(16):1730–7.
- Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D<sub>3</sub> metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1995 Jul;14(4):397–400.
- Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006–2007. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jul;19(4):383–8.

20. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Sep;20(5):532–7. doi: 10.1097/BOR.0b013e32830a991b.
21. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Feb;5(2):114–7. Epub 2005 Jun 21.
22. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, et al. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus*. 2012 Jan;21(1):36–42. doi: 10.1177/0961203311422094. Epub 2011 Oct 12.
23. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:550–7.
24. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20–50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *Eur J Gen Pract*. 2011 Sep;17(3):146–52. doi: 10.3109/13814788.2011.560663. Epub 2011 Feb 25.
25. Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, et al. The impact of vitamin D on Dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010 Feb 16;5(2):e9193. doi: 10.1371/journal.pone.0009193.
26. Amital H, Szekanez Z, Szij cs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1155–7. doi: 10.1136/ard.2009.120329. Epub 2010 May 3.
27. Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010 Jun;19(7):810–4. doi: 10.1177/0961203309360807. Epub 2010 Mar 19.
28. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, et al. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011 Sep;31(9):1189–94. doi: 10.1007/s00296-010-1442-1. Epub 2010 Mar 30.
29. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, et al. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol*. 2011 Mar;40(2):122–6. doi: 10.3109/03009742.2010.507220. Epub 2010 Oct 26.
30. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):13–9. doi: 10.1177/0961203309345775. Epub 2009 Nov 6.
31. Cusack C, Danby C, Fallon JC, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Oct;24(5):260–7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00373.x.
32. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006 Feb;5(2):114–7. Epub 2005 Jun 21.
33. Ruiz-Irastorza G, Egutide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920–3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
34. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: effects on fatigue, disease activity and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1160–5. doi: 10.1002/acr.20186.
35. Wu PW, Rhew EY, Dyer AR, et al. 25-Hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1387–95. doi: 10.1002/art.24785.
36. Reynolds JA, Hague S, Berry JL, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):544–51. doi: 10.1093/rheumatology/ker352. Epub 2011 Nov 24.
37. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, et al. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):644–52. doi: 10.1093/rheumatology/ker212. Epub 2011 Jun 29.
38. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):855–64. doi: 10.1177/0961203312439640. Epub 2012 Mar 20.
39. Mandal M, Tripathy R, Panda AK, et al. Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 10;16(1):R49. doi: 10.1186/ar4479.
40. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduced serum 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand*. 1979 Jan;68(1):109–11.
41. Husiman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001 Nov;28(11):2535–9.
42. Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R191. doi: 10.1186/ar3161. Epub 2010 Oct 14.
43. Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2008 Feb;335(2):99–104. doi: 10.1097/MAJ.0b013e328318134eeb6.
44. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987 May;84(10):3385–9.
45. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, et al. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Apr 21;270(3):701–8.
46. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D Levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1340–9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
47. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. 1990 Sep;19(3):559–63.
48. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503–11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127. Epub 2008 Jan 7.
49. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):63–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929. Epub 2010 Nov 29.
50. Pilz S, Henry R, Snijder M, et al. 25-Hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcif Tissue Int*. 2009 May;84(5):423–4. doi: 10.1007/s00223-009-9238-6. Epub 2009 Mar 24.
51. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):585–90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.030. Epub 2009 Jun 6.
52. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):4023–30. doi: 10.1210/jc.2008–1212. Epub 2009 Jul 7.
53. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1755–60.
54. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159–67.
55. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001 Oct;44(10):2331–7.
56. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):333–8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143982. Epub 2009 Dec 28.
57. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial



- stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318–27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
58. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Aug;66(8):1167–76. doi: 10.1002/acr.22291.
59. Luong K, Nguyen LT. The beneficial role of vitamin D in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2012 Oct;31(10):1423–35. doi: 10.1007/s10067-012-2033-1. Epub 2012 Jul 17.
60. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*. 1999;8(3):197–209.
61. Birmingham DJ, Hebert LA, Song H, et al. Evidence that abnormally large seasonal declines in vitamin D status may trigger SLE flare in non-African Americans. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):855–64. doi: 10.1177/0961203312439640. Epub 2012 Mar 20.
62. Vijay J, Kapil U. Vitamin D deficiency and its health consequences – a review. *Indian J Community Health*. 2012;24:232–236.
63. Malaviya AN, Singh RR, Singh YN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1993 Apr;2(2):115–8.
64. Kumar A, Malaviya AN, Singh RR, et al. Survival in patients with systemic lupus erythematosus in India. *Rheumatol Int*. 1992;12(3):107–9.
65. Murali R, Jeyaseelan L, Rajaratnam S, et al. Systemic lupus erythematosus in Indian patients: prognosis, survival and life expectancy. *Natl Med J India*. 1997 Jul-Aug;10(4):159–64.
66. Munoz LE, Schiller M, Zhao Y, et al. Do low vitamin D levels cause problems of waste removal in patients with SLE? *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):585–7. doi: 10.1093/rheumatology/ker334. Epub 2011 Oct 27.
67. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006 May;7(5):423–31.
68. Ozaki Y, Namura S, Nagahama M, et al. Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*. 2000 May;85(1):86–91.
69. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(1):31–4.
70. Holick MF, Binkley NC, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
71. Institute of Medicine. Institute of Medicine dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academics Press; 2011.
72. Rossini M, Bongi SM, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R216. doi: 10.1186/ar3195. Epub 2010 Nov 29.
73. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):18–28.
74. Abe J, Nakamura K, Takita Y, et al. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D: 22-oxa-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990 Feb;36(1):21–31.
75. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009 Feb;5(2):99–105. doi: 10.1038/ncprheum0989.
76. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol*. 2005 Feb;233(2):115–24.
77. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*. 1992;12(2):143–8.
78. Koizumi T, Nakao Y, Matsui T, et al. Effects of corticosteroid and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-lpr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1985;77(4):396–404.
79. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000 Mar;223(3):230–3.
80. van Etten E, Branisteanu DD, Verstuyf A, et al. Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation*. 2000 May 15;69(9):1932–42.
81. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmi M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):265–72. doi: 10.3899/jrheum.111594. Epub 2012 Dec 1.
82. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1865–71. doi: 10.1002/art.37953.
83. Adami S, Giannini S, Bianchi C, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20(2):239–44. doi: 10.1007/s00198-008-0650-y. Epub 2008 Jun 13.
84. Geller JL, Hu B, Reed S, et al. Increase in bone mass after correction of vitamin D insufficiency in bisphosphonate-treated patients. *Endocr Pract*. 2008 Apr;14(3):293–7.
85. Yeap SS, Othman AZ, Zain AA, Chan SP. Vitamin D levels: its relationship to bone mineral density response and disease activity in premenopausal Malaysian systemic lupus erythematosus patients on corticosteroids. *Int J Rheum Dis*. 2012 Feb;15(1):17–24. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01653.x. Epub 2011 Aug 31.
86. Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int*. 2009 Nov;85(5):398–404. doi: 10.1007/s00223-009-9295-x. Epub 2009 Oct 1.
87. Dawson-Hughes B, Chen P, Krege JH. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4630–6. Epub 2007 Oct 2.
88. Antonucci DM, Vittinghoff E, Blackwell T, et al. Vitamin D insufficiency does not affect bone mineral density response to taloxifene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4566–72. Epub 2005 May 17.
89. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920–3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
90. Cusack C, Danby C, Fallon JC, et al. Photoprotective behaviour and sunscreen use: impact on vitamin D levels in cutaneous lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008 Oct;24(5):260–7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00373.x.
91. Cutillas-Marco E, Morales-Suarrez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus*. 2010 Jun;19(7):810–4. doi: 10.1177/0961203309360807. Epub 2010 Mar 19.
92. M'Barek RB, Dupre T, Tubach F, et al. 25-hydroxyvitamin D status does not affect the clinical rituximab response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1):96–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.017. Epub 2013 Jun 21.

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

# Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов

Чичасова Н.В.<sup>1</sup>, Имаметдинова Г.Р.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

<sup>1</sup>119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Основная цель лечения остеоартроза (ОА) — рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов.

Проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста сдерживается наличием сопутствующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Группой экспертов создан алгоритм ведения больных ОА, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению нестероидных противовоспалительных препаратов, подтверждается эффективность медленнодействующих средств (хондроитина сульфата — ХС и глюкозамина), внутрисуставного введения гиалуроната. Эксперты заключили, что в качестве базисной терапии ОА более безопасным и действенным является использование SYSADOA (симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА), при необходимости в комбинации с короткими курсами парацетамола. В рекомендациях EULAR 2003 г. ХС и глюкозамин были выделены как препараты с хондропротективным эффектом.

Согласно результатам многочисленных исследований, ХС и глюкозамин оказывают умеренное или значительное действие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА, являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов. В качественных многолетних рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность ХС и глюкозамина замедлять прогрессирование сужения суставной щели при ОА. Показано также, что использование комбинации глюкозамина и ХС позволяет предотвратить потерю хряща.

**Ключевые слова:** остеоартроз; алгоритм лечения; медленнодействующие препараты; глюкозамин; хондроитин сульфат.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ, Имаметдинова ГР. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов. Современная ревматология. 2015;9(2):66–74.

## Treatment in patients with osteoarthritis at different sites: Place of slow-acting drugs

Chichasova N.V.<sup>1</sup>, Imametdinova G.R.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048;

<sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The main goal of osteoarthritis (OA) treatment is to perform rational analgesic and anti-inflammatory therapy, to slow down the progression of the disease, and to preserve quality of life in patients.

The performance of analgesic therapy in the elderly is impeded by the presence of a concomitant disease, primarily that of the cardiovascular system and gastrointestinal tract. A group of experts has elaborated the algorithm for managing OA patients, which tracks a careful approach to using nonsteroidal anti-inflammatory drugs and confirms the efficacy of slow-acting agents (chondroitin sulfate (CS) and glucosamine) and intraarticular hyaluronate. The experts have concluded that the use of symptomatic slow-acting drugs for the treatment of OA (SYSADOA), if need be, in combination with short-term paracetamol cycles as basic therapy for this condition is safer and more effective. The 2003 EULAR guidelines identify CS and glucosamine as chondroprotectors.

Many studies have shown that CS and glucosamine have a moderate or significant effect on joint pain syndrome and functional mobility in OA; they are safe and characterized by minimal side effects. Long-term qualitative randomized controlled trials have demonstrated that CS and glucosamine are able to slow down the progression of joint space narrowing in OA. It is also shown that the use of a combination of glucosamine and CS allows cartilage loss to be prevented.

**Key words:** osteoarthritis; treatment algorithm; slow-acting drugs; glucosamine; chondroitin sulfate.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**For reference:** Chichasova NV, Imametdinova GR. Treatment in patients with osteoarthritis at different sites: Place of slow-acting drugs. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(2):66–74.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-66-74>

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое поражение суставов, сопровождающееся нарушением функции [1, 2]. Клинические симптомы ОА наблюдаются более чем у 10–20% населения мира. Наиболее частая локализация ОА — коленные суставы, распространенность симптоматического гонартроза в общей популяции составляет 24% [3]. По влиянию на состояние здоровья среди всех заболеваний ОА занимает 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. Риск утраты трудоспособности у больных гонартрозом сравним с таковым у больных пожилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов. Проблема ОА актуальна и для нашей страны. Так, по данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации в рамках межрегиональной программы «Социальные и экономические последствия ревматических заболеваний» (обследовано 76 136 человек), распространенность ОА составила 13,3% [4].

Ежегодная частота артропластических операций у пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1 тыс. населения, что указывает на высокую инвалидизацию больных ОА коленных суставов [5]. Сложности ведения больных ОА связаны в первую очередь с наиболее частым развитием заболевания у лиц пожилого возраста, причем частота симптоматического ОА нарастает с каждым годом жизни. В крупном длительном популяционном исследовании, включавшем 5500 пациентов 65 лет и старше с ОА тазобедренных или коленных суставов, показано, что к началу наблюдения предъявляли жалобы на боль 40,7% пациентов, а через 1 год — уже 82,1% [2].

Основная цель лечения больных ОА — рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации, препараты для лечения ОА [6] подразделяют на следующие группы:

1) симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды — ГК и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.);

2) модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои — *SYSADOA\**), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами быстрого действия и продолжается после окончания их применения. Эти препараты оказывают хондромодифицирующее действие, предупреждая дегенерацию суставного хряща.

Боль при ОА — независимый предиктор прогрессирования болезни. Но проведение анальгетической терапии у лиц пожилого возраста ограничивается наличием сопутствующей патологии, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7, 8]. НПВП следует назначать с осторожностью больным, имеющим повышенный риск развития осложнений. Их применяют короткими курсами, хотя и это не предотвращает развития осложнений со

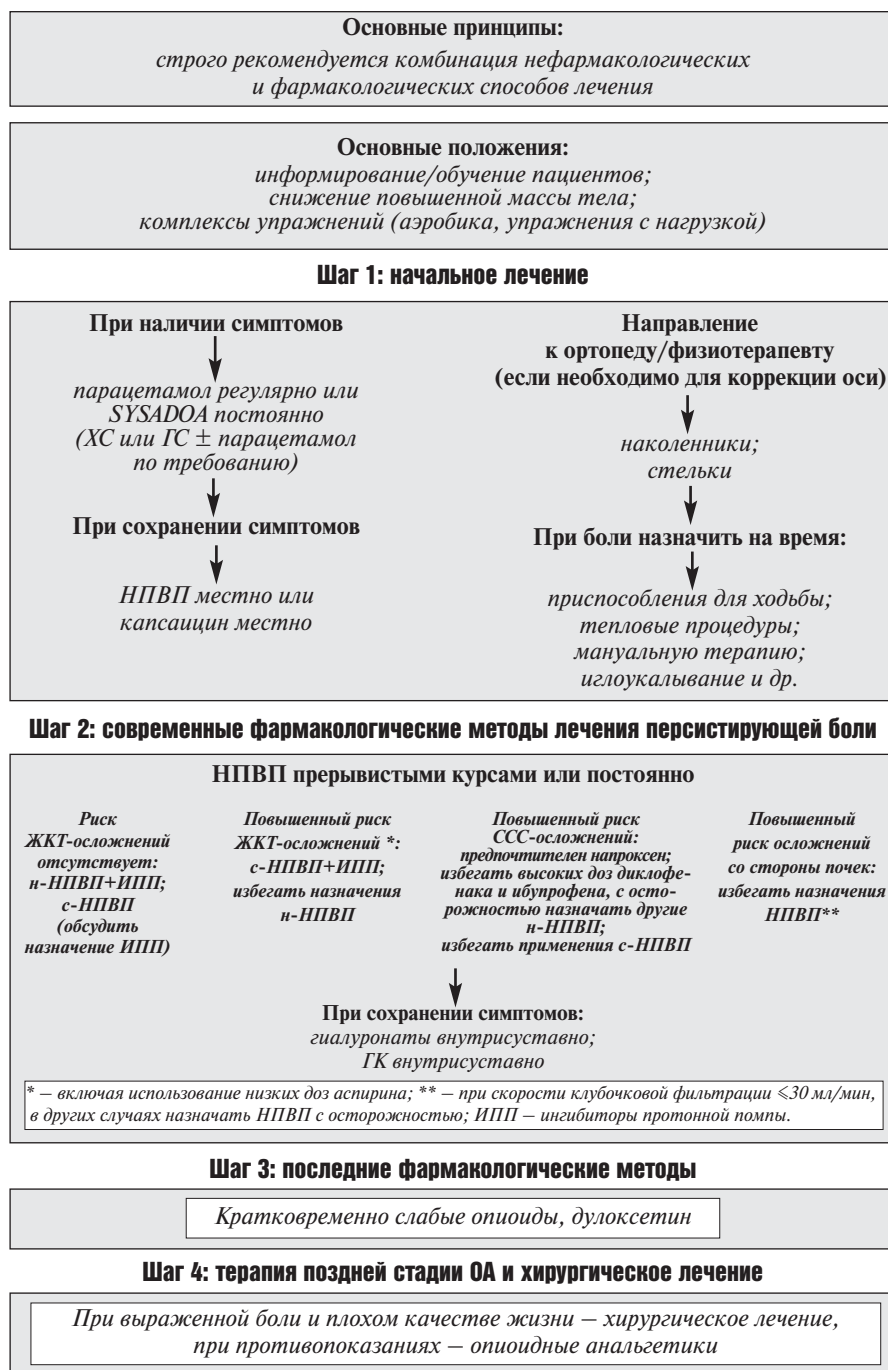
стороны ЖКТ [9] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. С учетом «хондронегативного» действия большинства неселективных НПВП (н-НПВП) на метаболизм суставного хряща [10, 11] предпочтительнее использовать селективные НПВП (с-НПВП), что не всегда возможно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ацетаминофена (парацетамол) ограничено у пациентов пожилого возраста, нередко имеющих заболевания печени.

В последние годы разработано много рекомендаций по ведению больных ОА: такие рекомендации предложены Европейской антиревматической лигой (EULAR) [6], Американской коллегией ревматологов (ACR) [12], Международным научным обществом по изучению остеоартроза (OARSI) [13–16]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [17]. Необходимость создания консенсуса связана с разными подходами к лечению ОА на разных континентах. Не всегда, подчас преднамеренно, рекомендовались способы лечения (в частности, медленнодействующими препаратами), подтвержденные клиническими исследованиями и данными метаанализов. Например, в рекомендациях ACR применение хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) является условно рекомендуемым, а внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты не рекомендуется. ESCEO собрал 13 экспертов: 11 ревматологов (8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады), 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник, которые специализируются на проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих средств (ХС и глюкозамина), внутрисуставного введения гиалуроната. При этом эксперты считают, что медленнодействующие препараты (хондропротекторы) следует назначать уже на первых этапах лечения ОА, а НПВП — в случае недостаточного симптом-модифицирующего действия ХС и глюкозамина. Предлагают начинать обезболивание с назначения парацетамола, авторы основываются на данных о его безопасности, хотя последний метаанализ [18] показал, что подавляющее большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) оценки роли парацетамола при хронической боли продолжались не более 6 мес, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [19]. Данные этого метаанализа согласуются с рекомендациями OARSI, в которых отмечен незначительный обезболивающий эффект парацетамола [15]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск ЖКТ-осложнений и достоверного повышения уровня аминотрансфераз [13].

Эксперты заключили, что в качестве базисной терапии ОА более безопасным и действенным является использование *SYSADOA*, при необходимости в комбинации с короткими курсами парацетамола. В рекомендациях EULAR 2003 г. ХС и глюкозамин были выделены как препараты с хондропротективным действием [6]. В заключительном перечне 10 рекомендаций специальной комиссии EULAR по лечению ОА коленных суставов, основан-

\**SYSADOA* — симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА.

О Б З О Р Ы



прогрессирование сужения суставной щели при ОА [23–27].

Результаты исследований были обобщены в обзорах и метаанализах [23, 28–31] В метаанализе F. Richy и соавт. [31] показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при 3-летнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, ХС – симптоматическим (оказывает положительное влияние на индекс Лекена, показатели визуальной аналоговой шкалы – ВАШ). При этом безопасность терапии как глюкозамин, так и ХС была превосходной.

Механизм действия ХС и глюкозамина не полностью идентичен. Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамина-6-фосфата (ГК6-Ф), является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, глюкозаминогликаны, гиалуронат и протеогликаны. ХС – относится к важному классу гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов суставного хряща [32]. И глюкозамин, и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрекиназы, подавлять стимулированный интерлейкином 1 (ИЛ1) синтез простогландинов фибробластами [33–37]. В то же время имеются некоторые принципиальные различия, касающиеся в первую очередь воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Считается, что способность нормализовать костный обмен свойственна ХС, как и возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов [36]. Это послужило предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего влияния ХС и глюкозамина, а также реализации всего спектра их действия. По экспериментальным данным [38], совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГХ) увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо ГС другой субстанции – ГХ – связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [39].

Преимущество использования комбинации ХС и ГС перед монотерапией этими субстанциями было продемонстрировано в 2-летнем РКИ [40], включавшем 605 пациентов с медиальным тибιοфemorальным гонартрозом, сопровож-

**Рис. 1.** Алгоритм ведения больных ОА ESCEO-2014

ном на данных доказательной медицины и мнения экспертов, указывается на необходимость включения в комплексную терапию у таких пациентов SYSADOA, обладающих способностью модифицировать структуру хряща [6]. Согласно результатам многочисленных исследований, ХС и глюкозамин оказывают умеренное или значительное действие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо (ПЛ); данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов [20–22]. Качественные многолетние РКИ продемонстрировали, помимо симптоматического действия, способность ХС и ГС замедлять

## ОБЗОРЫ

давшимися хронической болью, ширина суставной щели у этих больных была составляла более 2 мм. Больные были рандомизированы в 3 группы (1:1:1): получавшие ГС (n=152), ХС (n=151) или их комбинацию (n=151) либо ПЛ (n=151). Через 2 года оценивали динамику ширины суставной щели, что являлось первичной конечной точкой. Вторичными конечными точками были: оценка пациентом каждые 2 мес максимальной боли в колене в течение последовательных 7 дней (табл. 1), индекса WOMAC (боль, скованность, функция), качества жизни по краткому опроснику SF-12v2, а также времени прохождения 50 футов\*. Полностью закончили исследование 81–84% больных в каждой группе. У пациентов всех групп отмечалось улучшение по всем вторичным конечным точкам, но не достоверное ( $p > 0,05$ ). После корректировки групп по полу, индексу массы тела (ИМТ), исходному состоянию суставной щели и наличию узелков Гебердена (факторы риска прогрессирования ОА) в группе, получавшей комбинацию ГС и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за 2 года, чем в группе ПЛ ( $p = 0,046$ ): среднее изменение ширины суставной щели – 0,10 мм (95% ДИ 0,002–0,20). Достоверного влияния на структурное повреждение в группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность ГС и ХС: только в 6% случаев лечение было прекращено из-за нежелательных реакций (НР), возможно, связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [41] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации глюкозамина и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в 4 медицинских центрах в течение 24 мес. Пациентам выполняли рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) коленных суставов в начале исследования, через 12 мес и в конце исследования. Оценивали ширину суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Большинство больных имели высокий уровень боли по индексу WOMAC к началу наблюдения. Все пациенты были разделены на 2 группы по 300 человек, в зависимости от того, получали они НПВП либо анальгетики или нет.

Клиническая характеристика групп представлена в табл. 2. Пациентам назначали НПВП/анальгетики в связи с достоверно большей выраженностью боли ( $p < 0,001$ ), скованности ( $p < 0,001$ ) и функциональных нарушений ( $p < 0,001$ ) по индексу WOMAC; в этой группе отмечались меньшая величина суставной щели ( $p = 0,01$ ) и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава ( $p = 0,01–0,005$ ). Таким образом, в группе больных, принимавших НПВП/анальгетики, наблюдалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп затем была разделена на 2 подгруппы (рис. 2): получающие или не получающие комбинацию глюкозамина и ХС. Подгруппы больных, не получавших НПВП/анальгетики, не различались по возрасту, полу, ИМТ, показателям индексов WOMAC и KOOS и данным рентгенологического исследования и МРТ. У больных, получавших НПВП/анальгетики и глюкозамин + ХС, достоверно меньше были ИМТ, показатели шкалы боли и теста WOMAC,

Таблица 1. Максимальная боль в колене (по ВАШ) в группах больных ОА (средние величины – SD; 95% ДИ)

Показатель	ПЛ	Глюкозамин	Глюкозамин +ХС	ХС
Исходно	4,75 (2,43)	4,72 (2,37)	4,71 (2,25)	4,61 (2,38)
1-й год	4,14 (2,46)	4,02 (2,75)	3,94 (2,57)	4,01 (2,63)
р		0,9	0,92	0,5
2-й год	4,03 (2,61)	3,86 (2,52)	3,58 (2,60)	3,75 (2,66)
р	0,53	0,57		0,19

достоверно выше индекс KOOS по всем 3 шкалам. Ширина суставной щели и объем хряща достоверно не различались во всех подгруппах.

Через 24 мес в подгруппе больных, которым не назначали НПВП/анальгетики, но которые получали глюкозамин + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ( $p = 0,007$ ). В подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА, получавших НПВП/анальгетики и комбинацию глюкозамина и ХС, также отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 мес ( $p = 0,05$ ) и в центре плоскости через 24 мес ( $p = 0,05$ ), чем в группе больных, не получавших глюкозамин и ХС. При этом во всех 4 подгруппах достоверных различий в изменении величины суставной щели при рентгенографии не обнаружено ( $p = 0,65–0,99$ ). Это исследование показало, что использование комбинации глюкозамина и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Препарат терафлекс представляет собой комбинацию двух солей – ХС (400 мг) и ГХ (500 мг) в одной капсуле. Существует также форма препарата для перорального приема – терафлекс аванс, содержащая ХС 200 мг, ГС 250 мг и ибупрофена 100 мг. Выбор именно ибупрофена в данной комбинации не случаен и основан на данных, полученных при изучении эффекта глюкозамина в комбинации с разными НПВП [42]. При создании комбинированных препаратов всегда желателен синергизм (взаимодействие) составляющих комбинацию веществ, в результате чего эффект применяемых вместе препаратов превышает их суммарное действие. Кроме синергизма, возможен аддитивный эффект – взаимодействие, в результате которого эффект применяемых вместе препаратов равен их суммарному действию. Под субаддитивным эффектом подразумевается взаимодействие, в результате которого эффект применяемых вместе препаратов меньше ожидаемого суммарного действия. Комбинация ибупрофена и глюкозамина характеризуется синергичным эффектом. Диклофенак, напроксен и индометацин в комбинации с глюкозамином продемонстрировали аддитивный эффект. При исследовании пироксикама, ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты в комбинации с глюкозамином отмечен субаддитивный эффект. При использовании комбинации глюкозамина с ибупрофеном анальгезирующий эффект обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена, чем при применении только ибупрофена ( $p < 0,01$ ). Хорошо известно, что анальгетический эффект наблюдается и при использовании низких доз НПВП, а частота НР нарастает с увеличением дозы

\* 50 футов равно примерно 15 м.

О Б З О Р Ы

Таблица 2. Демографическая и клинико-инструментальная характеристика групп больных к началу исследования (средние величины – SD)

Показатель	Получающие НПВП/анальгетики	Не получающие НПВП/анальгетики	p
Возраст, годы	61 (9)	62 (9)	0,32
Мужчины, n (%)	164 (55)	119 (40)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29 (4)	31 (5)	<0,001
Индекс WOMAC:			
боль (0–20)	3,4 (3,1)	6,0 (4,4)	<0,001
функция (0–68)	11,0 (10,2)	19,3 (13,0)	<0,001
скованность (0–8)	2,0 (1,6)	3,1 (1,7)	<0,001
Индекс KOOS:			
боль (0–100)	77,1 (16,4)	64,3 (20,8)	<0,001
качество жизни (0–100)	61,7 (18,2)	47,3 (19,2)	<0,001
симптомы (0–100)	80,1 (15,0)	68,0 (18,9)	<0,001
Размер суставной щели, мм	3,80 (1,70)	3,43 (1,89)	<0,01
Смещение мениска, n (%)	145 (48)	168 (56)	0,06
Объем хряща, мм <sup>3</sup> :			
коленный сустав общий	10 451 (2775)	10 219 (2874)	0,25
мышелки	6578 (1771)	6640 (1882)	0,27
плоскость	3693 (1180)	3580 (1176)	0,17
центр плоскости	1715 (552)	1644 (544)	0,08
периферия плоскости	1978 (643)	1935 (654)	0,31
<b>медиальный отдел</b>	<b>5020 (1553)</b>	<b>4728 (1682)</b>	<b>0,01</b>
мышелок	3376 (1035)	3201 (1115)	0,02
плоскость	1644 (635)	1528 (672)	0,01
центр плоскости	743 (229)	680 (287)	0,005
периферия плоскости	901 (368)	847 (401)	0,02
латеральный отдел	5431 (1579)	5491 (1615)	0,97
мышелок	3382 (986)	3439 (1037)	0,69
плоскость	2049 (737)	2052 (727)	0,58
центр плоскости	972 (362)	964 (353)	0,58
периферия плоскости	1077 (389)	1088 (390)	0,86

Примечание. Достоверность различий оценена по тесту Манна–Уитни и тесту Пирсона; KOOS – счет повреждения коленного сустава (0 – наихудший счет; 100 – наилучший).

профен аккумулируется в синовиальной жидкости с достижением широких пиков концентрации через 2–6 ч. Таким образом, ибупрофен сохраняется в синовиальной жидкости намного дольше после достижения пиковых концентраций в плазме. Установлено, что после приема препарата время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) в синовиальной жидкости больше, чем в плазме. Отмечен замедленный и длительный период проникновения препарата в синовиальную жидкость. Это свойство препарата объясняет, почему, даже несмотря на быстрое снижение концентрации вещества в плазме, ибупрофен сохраняет эффективность при приеме каждые 12 ч.

Отечественными авторами были проведены многочисленные исследования терафлекса у пациентов с ОА. Л.И. Алексеева и соавт. [37] при оценке эффективности и переносимости терафлекса у 50 больных достоверным гонартрозом получили результаты, послужившие основанием для модификации дозы препарата. В течение 4 мес больные получали терафлекс (2 капсулы в сутки первые 3 нед, далее по 1 капсуле в сутки) и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы), а затем 2 мес наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC отмечалось к концу приема препарата у 37; 42 и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг/сут, а у 3 пациентов – отменить НПВП. Однако у 11 больных при снижении дозы терафлекса с 2 до 1 капсулы в сутки отмечалось нарастание боли в суставах, поэтому у них доза препарата вновь была увеличена до 2 капсул в сутки, что позволило добиться эффекта. Общая эффективность 4-месячной терапии терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение. Через 2 мес после отмены терапии улучшение сохранялось у 85,2% больных. В настоящее время рекомендуется доза терафлекса 3 капсулы в сутки в течение первых 3 нед, далее по 2 капсулы в сутки 3 мес и более. Отмечена высокая безопасность препарата.

Аналогичные данные получены в другом исследовании [39] при оценке эффективности и переносимости терафлекса у больных гонартрозом и спондилоартрозом (рис. 3). Уже через 1 мес терапии отмечено уменьшение боли, сопоставимое



Рис. 2. Исследование структурно-модифицирующего действия комбинации глюкозамина и ХС: характеристика групп больных [41]

НПВП. Синергизм глюкозамина и ибупрофена позволяет достичь необходимого обезболивания без увеличения риска развития НР. Помимо этого, короткий период полувыведения ибупрофена (около 2 ч) также способствует относительно низкой токсичности и частоте НР. При этом ибу-

О Б З О Р Ы

с наблюдаемым при использовании диклофенака. При продолжении лечения выраженность анальгетического эффекта у получавших терафлекс нарастала, в то время как у получавших диклофенак, дальнейшего нарастания эффекта не зафиксировано. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ( $p < 0,05$ ), а к концу исследования степень достоверности различий увеличилась ( $p < 0,01$ ).

Применение терафлекса у женщин (средний возраст  $54,2 \pm 7,6$  года) в постменопаузе в течение 6 мес позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА, потребность в НПВП (снижение дозы у 21% больных и отказ от приема НПВП у 14%) [43]. Авторы оценили также возможность комбинированного приема терафлекса с гормонально-заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту НР.

Исследована возможность назначения терафлекса постоянным и прерывистым курсом [44]: 50 больных получали препарат по обычной схеме в течение 9 мес и 50 – в течение 3 мес, затем следовал 3-месячный перерыв в лечении, после чего больные этой группы возобновляли прием препарата. К 9 мес исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах не получено, хотя выраженность эффекта была выше при непрерывном приеме препарата (рис. 4). В обеих группах по 34% больных прекратили прием НПВП. При УЗИ в динамике улучшение (уменьшение воспаления синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, которым назначали его прерывисто. Эти данные указывают на возможность использования повторных относительно коротких курсов лечения терафлексом, что может иметь значение при наличии нескольких коморбидных состояний и необходимости приема большого количества лекарственных средств.

Назначение повторных курсов терафлекса в течение 2–3 лет у больных с длительностью ОА не более 36 мес (в среднем 11,5 мес) позволяет достоверно улучшить качество жизни, что проявляется через 1–2 года. Проводилось длительное лечение терафлексом по следующей схеме: 1-й месяц – 3 капсулы в сутки, со 2-го по 6-й месяц – 2 капсулы в сутки и повторные курсы по 2 мес с интервалом в 1 мес по 2 капсулы в сутки [45].

Исследование терафлекса аванс по сравнению с обычной формой препарата и монотерапией ибупрофеном (600–1200 мг/сут) показало равную эффективность обеих форм препарата, явно превышающую эффективность ибупрофена в отношении

боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC). Достоверное уменьшение боли отмечено во всех 3 группах пациентов, но у больных, получавших только ибупрофен, оно было достоверно меньше, чем в двух других группах. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме терафлекса аванс значительно снижались через 1 мес лечения, при приеме терафлекса – через 2 мес и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена (рис. 5). Есть данные, что при приеме терафлекса аванс (по 2 капсулы 2 раза в сутки) анальгетический эффект развивался уже через 2 нед лечения, а при приеме обычной формы терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) – через 2 мес [46]. Эти данные позволяют рекомендовать начало терапии ОА с терафлекса аванс для более быстрого достижения анальгетического эффекта в течение 1-го месяца терапии с последующим переходом на прием обычной формы препарата еще в течение 4–6 мес.

Помимо эффективности при ОА, имеются данные [47] о хороших результатах терапии терафлексом при остеохондрозе. Препарат применяли в комплексном лечении 40 пациентов (средний возраст 48,5 года) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, сопровождавшимися острой и хронической болью разной интенсивности. При рентгенологическом исследовании у всех пациентов в зоне поражения выявлены снижение высоты межпозвоночных дисков, субхондральный склероз позвонков, сужение сус-

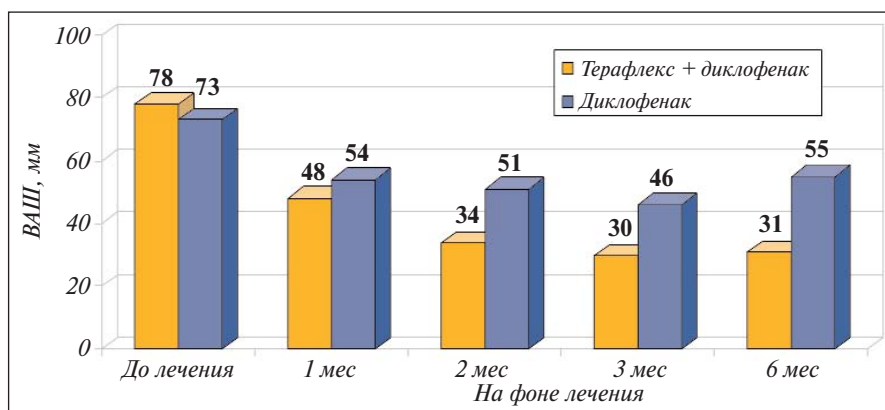


Рис. 3. Динамика боли в коленном суставе при ходьбе [39]

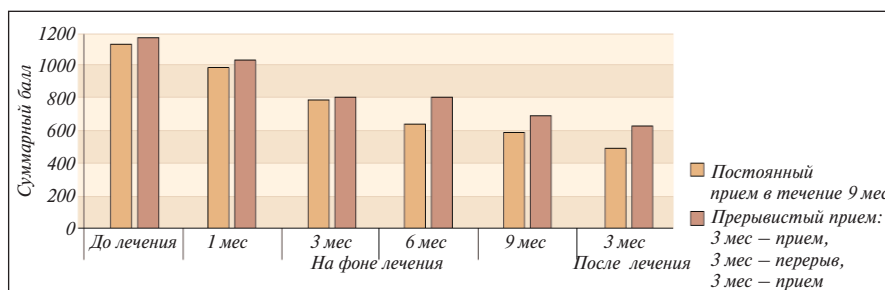
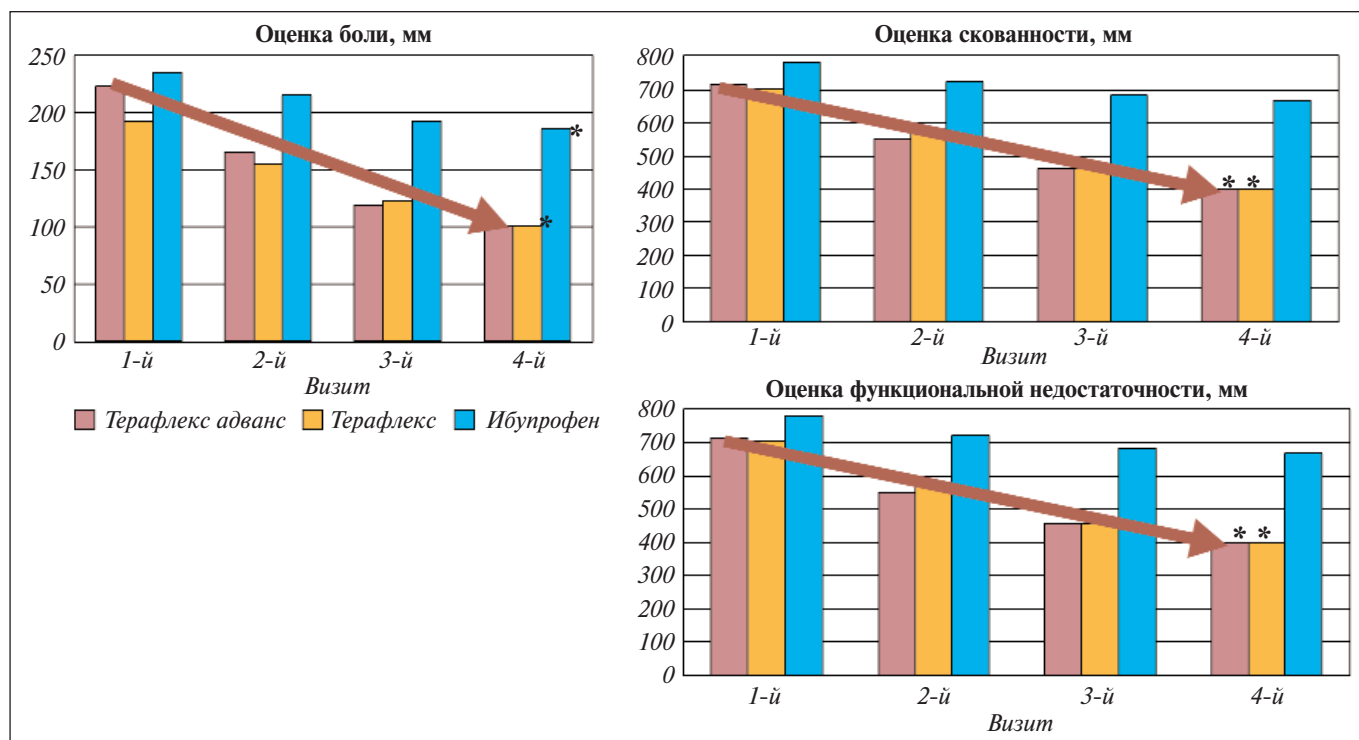


Рис. 4. Динамика показателей эффективности лечения (шкала WOMAC) у пациентов с гонартрозом при постоянном и прерывистом приеме терафлекса. Длительность лечения хондропротекторами должна быть не менее 3 мес, хорошие результаты наблюдаются при терапии, продолжающейся 1–3 года. Прерывистая схема обладает равной эффективностью в отношении болевого синдрома, функции суставов, снижения дозы НПВП [44]



**Рис. 5.** Эффективность терафлекса адванс по сравнению с терафлексом и ибупрофеном [29]. \* – достоверность различий показателей внутри каждой группы по сравнению с началом лечения ( $p < 0,05$ )

тавной щели, неконгруэнтность суставных поверхностей, формирование остеофитов. Контролируемое ограничение функции позвоночника констатировано у 100% пациентов. Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и опроснику Освестри нарушения жизнедеятельности при боли в спине [48] до применения препарата, на 7, 14 и 21-й день исследования и ежемесячно до окончания 4-месячного курса терапии. Показано значительное улучшение состояния: купирование болевого синдрома и положительная динамика неврологической симптоматики у 75% больных, преимущественно молодого возраста. У 20% больных уменьшалась интенсивность болевого синдрома, эффект отсутствовал только в 5% случаев. Динамика восстановления объема движений соответствовала степени уменьшения болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошей.

Обобщая данные международных и отечественных исследований, можно заключить:

- терафлекс оказывает достоверное симптом-модифицирующее действие при ОА крупных суставов и позвоночника;

- многолетнее использование комбинации глюкозамина и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими субстанциями в отношении замедления прогрессирования ОА по данным рентгенологического исследования и МРТ;

- препарат может применяться при необходимости прерывистыми курсами в течение 3 мес с 3-месячным перерывом;

- последовательный прием терафлекса адванс с переходом на терафлекс позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и улучшить приверженность пациента курсовому лечению;

- применение препарата уменьшает потребность в НПВП;

- длительное (в течение 2–3 лет) повторное назначение курсов терафлекса позволяет добиться стабильного эффекта в отношении симптомов ОА и функционального состояния больного;

- имеются данные об эффективности препарата при остеохондрозе;

- терафлекс характеризуется хорошей переносимостью при длительном применении.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun 15;53(3):368–74.
3. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J, et al. The

- effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270–85. doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009. Epub 2011 Aug 24.
4. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*.

- 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
5. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee



- replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Apr;42(4):516–21.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145–55.
7. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(7):33–7. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in the practice of the therapist. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):33–7. (In Russ.)].
8. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
9. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Aug;42(8):923–32.
10. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
11. Чичасова НВ. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):539–42. [Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: influence on the cartilage of various anti-inflammatory drugs. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):539–42. (In Russ.)].
12. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
13. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Sep;15(9):981–1000. Epub 2007 Aug 27.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
15. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476–99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
17. Bruyer O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
18. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl. 2):S250.
19. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555–67.
20. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Feb;26(1):1–11, vii.
21. Houpt JB, McMillan R, et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1999 Nov;26(11):2423–30.
22. Mazieres B, Combe B, Phan Van V, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):173–81.
23. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3029–35. doi: 10.1185/03007990802434932. Epub 2008 Oct 2.
24. Kahan A, Uebelhart D, DeVathaire F, et al. Long-term effects of chondroitin 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524–33. doi: 10.1002/art.24255.
25. Wildi IM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982–9. doi: 10.1136/ard.2010.140848. Epub 2011 Mar 1.
26. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251–6.
27. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113–23.
28. Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:e4675. doi: 10.1136/bmj.e4675.
29. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469–75.
30. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205–11.
31. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1514–22.
32. Поворожнюк ВВ. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;14(4):1–5. [Povoroznyuk VV. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: evidence from the literature and the results of own research. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;14(4):1–5. (In Russ.)].
33. Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interact*. 1984 Sep 1;51(1):1–11.
34. Lippiello L, Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59 (Suppl. 1):266.
35. Yaron I, Shirasi R, Judovich R, Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E<sub>2</sub> production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59 (Suppl. 1):265.
36. Reveliere D, Mentz F, Merie-Beral H, et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes – preliminary results. In: Mautone G, Tajana E, Rovati S, Vacher D, editors. New approaches in OA. Zurich: *Litera Rheumatologica* 24, EULAR;1999:15–20.
37. Беневоленская ЛИ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):525–27. [Benevolenskaya LI, Alekseeva LI, Zaitseva EM. Teraflex effectiveness in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints (open randomized trial). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):525–27. (In Russ.)].
38. Lippiello L, Woodward J, Karpman D, et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arth Rheum*. 1999; Suppl. 42: 256.
39. Лиля АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ,

- Шостак МС. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования). *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(24):1618–22. [Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak MS. Teraflex in the complex therapy of osteoarthritis of the knee and spine (the results of clinical studies). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(24):1618–22. (In Russ.)].
40. Fransen M, Agaliotis M, Nairin L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
41. Martin-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547–56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.
42. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity, and sub-additivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Nov;307(2):699–704. Epub 2003 Sep 9.
43. Маличенко СБ, Колосова ИР. Отчет: изучение клинической эффективности препарата Терафлекс компании «Сагмел» при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе. *Здоров'я України*. 2005;(6):7–21. [Malichenko SB, Kolosova IR. Report: study of clinical efficacy of Teraflex by «Sagmel» with articular syndrome in women in physiological and surgical menopause. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2005;(6):7–21. (In Russ.)].
44. Алексеева ЛИ. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2 схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(5):316–19. [Alekseeva LI. The results of open comparative randomized trial of efficacy and safety of 2 treatment schemes with Teraflex in patients with osteoarthritis of the knee. Clinical study. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(5):316–19. (In Russ.)].
45. Светлова МС. Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза. *Современная ревматология*. 2010;(2):47–53. [Svetlova MS. Impact of long-term teraflux therapy on symptoms and quality of life in patients with early stages of gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;(2):47–53. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-60246>.
46. Поворознюк ВВ. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоров'я України*. 2007;(1):3. [Povoroznyuk VV. Efficacy of Teraflex in the treatment pain in osteoarthritis of the knee. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2007;(1):3. (In Russ.)].
47. Орлова СП, Любарский ЕА, Термала-ян НВ, Хозин АА. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертебральных болей. *Медицинская панорама*. 2005;(11):77–78. [Orlova SP, Lyubarskii EA, Termalayan NV, Khozin AA. Report on the use of Teraflex in the treatment of vertebral pain. *Meditsinskaya panorama*. 2005;(11):77–78. (In Russ.)].
48. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy*. 1980 Aug;66(8):271–3.

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.

# Нимесулид при ревматоидном артрите

Лучихина Е.Л.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

У многих больных ревматоидный артритом (РА) сохраняется потребность в приеме симптоматических обезболивающих препаратов, несмотря на успехи в лечении этого заболевания, связанные с совершенствованием методов его ранней диагностики и патогенетической терапии. Основным классом анальгетиков, используемых при РА, остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются важным компонентом лечения РА и должны применяться во всех случаях суставной боли. Особое значение имеет их назначение в дебюте болезни и при недифференцированном артрите, когда ведется диагностический поиск и выбирается концепция применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Терапия НПВП уменьшает страдания и улучшает качество жизни больных до того момента, когда проявится действие БПВП и будет достигнуто значительное снижение активности болезни, в том числе исчезновение боли.

В настоящем обзоре рассмотрены важные аспекты применения НПВП при РА. Одним из наиболее популярных представителей НПВП является нимесулид, представлены достоинства и недостатки, этого препарата, особое внимание уделено проблеме его безопасности. Как показал анализ данных литературы, гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. Хотя проблема развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида продолжает изучаться, ни в одном из крупных исследований нимесулида, проведенных в последнее время, не зафиксировано значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне его длительного приема.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; симптоматическая терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; нимесулид.

**Контакты:** Елена Львовна Лучихина; [eleluch@yandex.ru](mailto:eleluch@yandex.ru)

**Для ссылки:** Лучихина Е.Л. Нимесулид при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(2):75–82.

## *Nimesulide in rheumatoid arthritis*

*Luchikhina E.L.*

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

Many patients with rheumatoid arthritis (RA) continue symptomatic treatment with anesthetics despite the progress in treating this disease, which is associated with improved methods for its early diagnosis and pathogenetic therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain a main class of analgesics used in RA. NSAIDs are an important component of RA treatment and should be administered in all cases of joint pain. Their administration at disease onset and in undifferentiated arthritis when carrying out a diagnostic search and selecting a concept of use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is of basic importance. NSAID therapy reduces patients' distress and quality of life before DMARDs show their activity, considerably reduce disease activity, and relieve pain.

This review considers the important aspects of using NSAIDs in RA. Nimesulide is one of the most popular NSAID representatives; its advantages and disadvantages are shown; particular emphasis is placed on its safety. Analysis of the data available in the literature has shown that the hepatotoxicity of nimesulide is not higher than that of many other representatives of the NSAID class. Although the fact that nimesulide may be responsible for menacing cardiovascular events is being investigated, none of the recent large trials of nimesulide has recorded a significant increase in the rate of cardiovascular events during its long-term use.

**Key words:** rheumatoid arthritis; symptomatic therapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficiency; safety; nimesulide.

**Contact:** Elena Lvovna Luchikhina; [eleluch@yandex.ru](mailto:eleluch@yandex.ru)

**For reference:** Luchikhina E.L. Nimesulide in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):75–82.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-75-82>

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) основывается на принципе целенаправленного применения лекарственных средств, влияющих на основные звенья патогенеза и способных останавливать развитие болезни. Главной целью терапии считается достижение ремиссии или очень низкой активности. С этой целью применяются различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), как синтетические (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.), так и генно-

инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела или растворимые рецепторы, блокирующие действие основных провоспалительных цитокинов и активацию клеток воспалительного ответа [1].

Однако комплексное лечение РА обязательно включает применение лекарств, облегчающих основные симптомы болезни, прежде всего боль. Ведь эффект БПВП развивается не сразу: значимое улучшение состояния больных после

назначения синтетических препаратов наступает не ранее чем через 1–2 мес. Применение ГИБП также не позволяет отказаться от проведения симптоматической терапии у всех пациентов [2].

Основным классом анальгетиков, используемых для симптоматической терапии РА, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Хотя НПВП не замедляют прогрессирования РА, тем не менее они существенно улучшают качество жизни пациентов [3–6]. Это подтверждает данные Т.К. Kvien и соавт. [7], которые оценивали уровень боли и результаты 12-недельного лечения у 761 больного РА, получавшего БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП или без них. Независимо от применения базисной терапии у пациентов сохранялась потребность в обезболивающих средствах (их отмена приводила к обострению), а лучшая оценка результатов терапии отмечалась на фоне комбинации БПВП и НПВП.

НПВП имеют очевидные достоинства по сравнению с другими анальгетиками – парацетамолом и опиоидами. Это преимущество определяется противовоспалительным действием НПВП, что имеет принципиальное значение для развития обезболивающего эффекта при РА. Ведь боль при этом заболевании связана с наличием синовита и гиперпродукцией провоспалительных медиаторов – интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) и др.

Хотя парацетамол нередко рекомендуют в качестве «дополнительного обезболивающего» при РА, информации о его реальной эффективности при этом заболевании мало. Однако имеющийся опыт сравнения лечебного действия НПВП и парацетамола при остеоартрозе (ОА) демонстрирует преимущество НПВП [8–10].

Опиоиды нередко используются в США и Западной Европе как симптоматическое средство при РА; однако в России, из-за жестких ограничений при выписке этих препаратов, сегодня они фактически не применяются в терапевтической практике.

Основное фармакологическое действие НПВП связано с подавлением активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2). Как известно, этот фермент обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина (ПГ) Н<sub>2</sub>, который становится субстратом для синтеза одного из центральных медиаторов боли и воспаления – ПГЕ<sub>2</sub>. К ЦОГ2-зависимыми процессами относятся появление и усиление боли вследствие любого повреждения ткани, развитие хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катаболические процессы, неопластический и т. д. Относительно мало изученным аспектом действия НПВП является их способность влиять на центральные механизмы передачи болевого импульса. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывают реакцию со стороны глиальных клеток, сопровождающуюся выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего ПГЕ<sub>2</sub>. Этот процесс, с которым связывают феномены «взвинчивания» (нарастающее повышение чувствительности спинальных нейронов) и «центральной сенситизации», хорошо известен как одно из важнейших звеньев патогенеза хронического болевого синдрома. Синтез ПГЕ<sub>2</sub> является ЦОГ2-зависимым процессом, следовательно, может быть мишенью для НПВП [11, 12].

В настоящее время доказано, что НПВП способны проникать в ткань ЦНС. По данным ряда исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, концентрация этих препаратов в цереброспинальной жидкости после перорального приема или парентерального введения близка к соответствующей концентрации в плазме и вполне достаточна для подавления активности ЦОГ2 [13, 14].

Подтверждением центральных эффектов НПВП являются экспериментальные данные, полученные М. Bianchi и соавт. [15], которые оценивали уровень ПГЕ<sub>2</sub> и ФНО $\alpha$  в ликворе крыс после периферической болевой стимуляции. Концентрация обеих субстанций при развитии боли резко возрастала: ПГЕ<sub>2</sub> с 30 до 180 пг/мл и ФНО $\alpha$  с 12 до 40 пг/мл. Но если до болевой стимуляции животным вводили НПВП (в эксперименте использовали нимесулид) или парацетамол, концентрация ПГЕ<sub>2</sub> не повышалась по сравнению с контрольной. Близкий, хотя и несколько менее выраженный, эффект давал трамадол. Иная ситуация была в отношении ФНО $\alpha$ : лишь прием НПВП и комбинации парацетамол + трамадол снижал концентрацию этого вещества до контрольного уровня; ни парацетамол, ни трамадол по отдельности такого действия не оказывали. Таким образом, НПВП влияют и на периферический, и на центральный механизм развития боли, обеспечивая при этом значимый противовоспалительный эффект.

К сожалению, применение НПВП связано с риском развития класс-специфических побочных эффектов, в первую очередь так называемой НПВП-гастропатии, патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая проявляется развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» (кровотечения и перфорации). Опасность развития ЖКТ-гастропатии у пациентов, получающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП больные погибают от ЖКТ-кровотечений и перфорации язв в 3–4 раза чаще, чем те, кто не получает НПВП [16, 17].

И сегодня осложнения со стороны ЖКТ продолжают оставаться серьезной проблемой. Это подтверждают данные исследования EVIDENCE, проведенного А. Lanas и соавт. [18]. В этом исследовании изучали частоту осложнений, возникших у 4144 больных, начавших прием НПВП по поводу ОА, РА или анкилозирующего спондилита (АС). Частота развития «неосложненной» патологии ЖКТ составила 18,5, а серьезных осложнений (кровотечения и др.) – 0,7 на 100 пациентов в год.

Вероятность появления НПВП-гастропатии можно существенно снизить. Ведь эта патология достаточно предсказуема – в подавляющем большинстве случаев она развивается у больных, имеющих факторы риска, наиболее важными из которых являются язвенный анамнез, возраст старше 65 лет и прием лекарств, влияющих на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антиагрегационные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Эта категория пациентов нуждается в активной профилактике, которая заключается в переходе на использование более безопасных селективных ЦОГ2-ингибиторов (с-НПВП) или назначении гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы). Эти меры снижают риск развития опасных осложнений на 40–60% [16, 17].

Проблема побочных эффектов НПВП не исчерпывается только возможностью развития патологии ЖКТ. Не меньшую тревогу вызывает опасность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизация артериальной гипертензии (АГ), прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и повышение риска кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда и ишемического инсульта [17, 19].

Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно показывают, что частота кардиоваскулярных осложнений не только не уступает, но и превышает аналогичные показатели для НПВП-гастропатии. Это демонстрируют результаты наиболее крупного на сегодняшний день проспективного исследования безопасности НПВП — программы MEDAL. В этом исследовании 34 700 больных ОА или РА в течение 1,5 лет принимали с-НПВП эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг/сут (в качестве контроля). Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1,0% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе (причем частота кровотечения и перфорации — по 0,45%). При этом серьезные кардиоваскулярные осложнения возникли у 1,9 и 1,9%, цереброваскулярные нарушения — у 0,53 и 0,48% больных соответственно [20].

Как в случае НПВП-гастропатии, подавляющее большинство кардиоваскулярных катастроф на фоне приема НПВП возникает у больных, имеющих специфические факторы риска. Для сердечно-сосудистых осложнений это наличие диагностированных кардиологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и высокий расчетный уровень кардиоваскулярного риска [17, 19].

В то же время влияние приема НПВП на развитие кардиоваскулярной патологии при РА носит многоплановый характер. Не все исследователи оценивают его как однозначно негативное — ведь уменьшение боли и активности РА под действием этих лекарств способно замедлить прогрессирование коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы. Это подтверждают отдельные популяционные и когортные исследования [20–23].

**Выбор НПВП основывается на наличии у конкретного лекарственного средства благоприятного соотношения эффективности, безопасности и невысокой стоимости.** Вероятно, одним из наиболее удачных препаратов, обладающих этими свойствами, является нимесулид [24–27]. Препарат удобно использовать для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли. Молекула нимесулида, в отличие от многих других представителей лекарственной группы НПВП, имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, тем самым уменьшая возможность контактного раздражения. При этом благодаря своим биохимическим особенностям нимесулид легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите), накапливаясь там в большей концентрации, чем в плазме крови [26, 27].

Вследствие высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает примерно 50% пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата, а соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [26, 27].

Как и все другие НПВП, нимесулид подавляет активность ЦОГ2 в очагах воспаления. Помимо основного фармакологического действия, он демонстрирует ряд эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез ПГ и во многом определяющих его терапевтическое своеобразие. Это способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокировать фермент фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), а также оказывать антигистаминное действие [27–29].

Данные РКИ подтверждают мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. Так, при лечении острой патологии околосуставных мягких тканей нимесулид оказался более эффективным, чем диклофенак. Об этом свидетельствуют результаты исследования W. Wober [30], в котором 122 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом 14 дней получали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. «Хороший» или «отличный» эффект на момент окончания исследования несколько чаще отмечался у получавших нимесулид (82,3%), чем диклофенак (78,0%). Еще более значимое преимущество нимесулида показала оценка пациентами переносимости лечения. Так, 96,8% больных считали, что нимесулид переносится «хорошо» или «отлично», и лишь 72,9% дали аналогичную оценку диклофенаку ( $p < 0,05$ ).

Имеются данные, подтверждающие эффективность нимесулида при острой боли в нижней части спины. В Финляндии проведено РКИ, в котором 102 больных с этой патологией в течение 10 дней получали нимесулид 100 мг 2 раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника, нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Остерверсти в среднем составила 23 балла (с 38 до 15 баллов), в то время как на фоне приема ибупрофена — 16 баллов (с 35 до 20 баллов;  $p = 0,02$ ). За период терапии побочные эффекты со стороны ЖКТ у получавших нимесулид возникли лишь в 7% случаев, а у принимавших ибупрофен — в 13% [31].

Интересны результаты отечественных исследований, которые показали высокую эффективность нимесулида при лечении острого и хронического подагрического артрита. Его применение позволяло добиться хорошей динамики даже у тех пациентов, у которых предшествующая терапия диклофенаком в высоких дозах оказалась недостаточно эффективной [32].

Нимесулид — действенное средство для симптоматической терапии РА. Так, несколько лет назад мы провели 4-недельное исследование эффективности нимесулида в суточной дозе 400 и 200 мг у 268 больных ранним РА [33]. В качестве активного контроля был использован диклофенак в дозе 200 мг и 100 мг/сут. Согласно полученным данным, у пациентов всех групп отмечалось статистически достоверное уменьшение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Однако нимесулид оказался несколько эффективнее: уменьшение боли  $> 50\%$  (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) зарегистрировано у 44,8% больных, получавших нимесулид, и у 40,8% больных, получавших диклофенак. У 5 больных на фоне монотерапии НПВП симптомы артрита полностью купировались.

Нимесулид обладает хорошей переносимостью, выгодно отличающей его от многих других представителей группы НПВП, имеющих на российском фармакологическом рынке. Это подтверждает ряд российских и зарубежных исследований. Так, F. Bradbury [34] изучил частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ( $n=3553$ ), нимесулида ( $n=3807$ ) и ибупрофена ( $n=1470$ ) в реальной клинической практике. Суммарная частота этой патологии при использовании нимесулида оказалась существенно меньше, чем при назначении диклофенака (12,1%), и не отличалась от таковой при приеме ибупрофена (соответственно 8,1 и 8,6%).

Итальянские ученые A. Conforti и соавт. [35] провели анализ 10 608 сообщений о серьезных нежелательных реакциях (НР), связанных с приемом различных НПВП, собранных за период с 1988 по 2000 г. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, число «жалоб» на нимесулид составляло 10,4%, а на диклофенак — 21,2%, кетопрофен — 21,7%, пироксикамом — 18,6%.

Сравнительный риск ЖКТ-кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J.R. Larote и соавт. [36], в котором было проанализировано 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Соответствующую по полу и возрасту контрольную группу составили 7193 пациента без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид продемонстрировал большую безопасность, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, для мелоксикама — 5,7, а для рофекоксиба — 7,2.

В нашей стране также активно изучалась безопасность нимесулида. В 2003 г. О.Н. Минушкин [37] представил анализ данных многоцентрового исследования эффективности и безопасности нимесулида. Препарат был назначен 600 пациентам с ревматическими заболеваниями в дозе 200 мг/сут, длительность непрерывного приема составляла от 1 до 3 мес. Какие-либо осложнения со стороны ЖКТ были выявлены лишь приблизительно у 9% больных. Хотя не менее 10% больных в исследуемой группе имели язвенный анамнез, не отмечено ни одного эпизода ЖКТ-кровотечения или перфорации язвы.

В другом российском исследовании [38] оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида, который назначали в дозе 200 мг/сут 20 пациентам, непосредственно перед этим закончившим курсовое лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, возникших при использовании других НПВП. Соответствующую по полу, возрасту и основному заболеванию контрольную группу составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Согласно полученным данным, через 2 мес наблюдения рецидив язвы возник лишь у 1 (5,6%) больного, принимавшего нимесулид и у трети (33,3%) больных, получавших свечи с диклофенаком ( $p<0,05$ ).

Проблема развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида изучена недостаточно. Видимо, риск инфаркта миокарда при приеме этого

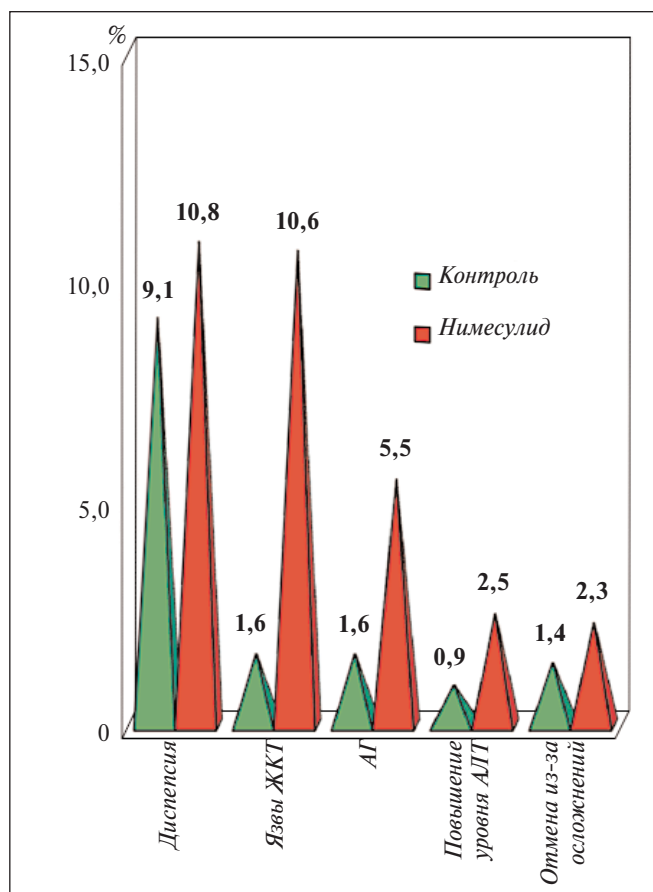
препарата оценивался лишь в одном эпидемиологическом исследовании, проведенном финскими учеными [39]: проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту, включала 138 949 лиц. Как показали результаты статистического анализа, относительный риск инфаркта миокарда для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующим показателям для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП (н-НПВП).

По данным НИИР, у больных подагрой, в том числе имеющих АГ, использование нимесулида не сопровождалось значимым повышением артериального давления (АД) [40].

Принципиальное значение для оценки безопасности нимесулида имеет опыт его длительного применения. Так, в исследовании P.W. Lüskeg и соавт. [41], в котором 199 больных ОА получали нимесулид 200 мг или этодолак 600 мг в течение 3 мес, терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: действие нимесулида оценили как «хорошее» или «превосходное» 80% больных, а препарата сравнения — лишь 68%. При этом, хотя этодолак относится к с-НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число побочных эффектов в обеих группах не различалось. В масштабном исследовании E. Huskisson и соавт. [42] нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут принимали 279 пациентов с ОА, причем длительность терапии составила 6 мес. Эффективность препаратов, которую оценивали по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости — появление побочных эффектов со стороны ЖКТ отмечалось у 36 и 47% больных соответственно ( $p<0,05$ ).

На сегодняшний день наиболее длительное и крупное РКИ нимесулида проведено W. Kriegel и соавт. [43]: определяли эффективность и безопасность нимесулида 200 мг и напроксена 750 мг у 370 больных ОА в течение 12 мес. Как и в исследовании E. Huskisson, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило -22,5 и -19,9%. Число лекарственных осложнений при использовании нимесулида также оказалось ниже: суммарно — 47,5%, а при использовании напроксена — 54,5%. Очень важно, что ни в одной из трех представленных работ не зафиксировано значимого повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне длительного приема нимесулида.

В России оценка терапевтического потенциала и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 15 лет. Имеется обзор отечественных клинических исследований, в которых оценивали сравнительную эффективность и безопасность этого препарата. С 1995 по 2009 г. в нашей стране проведено 21 испытание: нимесулид назначали в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных). Причем, помимо пациентов с ревматическими заболеваниями, в исследования включали и больных с острыми травмами, а также перенесших стоматологические операции и страдающих урологической патологией. Активным контролем являлись пациенты, которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофоон ( $n=526$ ) [44].

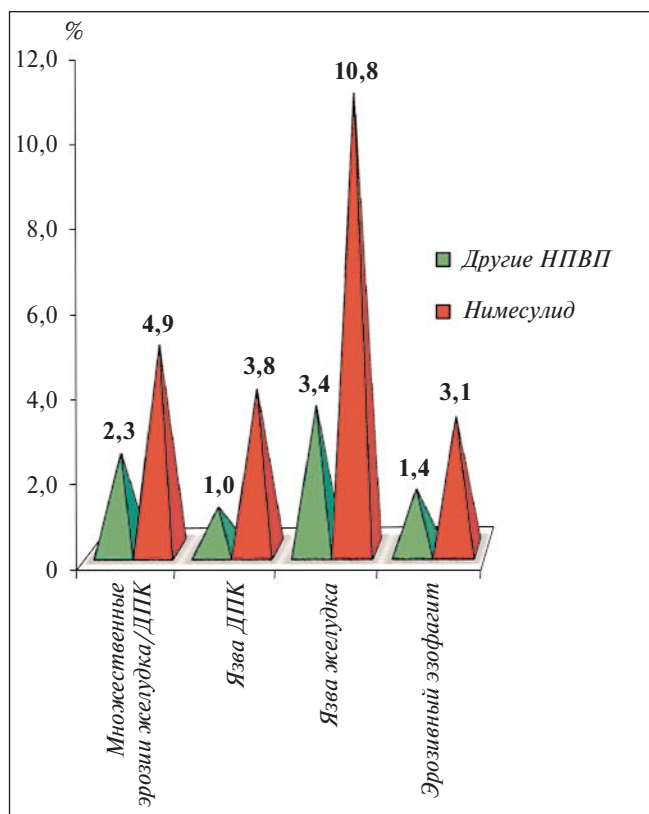


**Рис. 1.** Частота осложнений при использовании нимесулида: анализ данных 21 российского исследования (1995–2009 гг., n=2116) [44]

По данным этих исследований, нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их; при этом число больных, у которых отмечалось значимое улучшение, составляло от 40 до 90%. Безопасность нимесулида также оказалась более высокой: препарат существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, повышение АД, а также уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ); при использовании нимесулида реже возникла потребность в прерывании терапии (рис. 1) [44].

Несколько лет назад был проведен ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и печени у 322 больных с ревматической патологией, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИР в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес до госпитализации принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем больным проведено эндоскопическое исследование ЖКТ, определялась динамика АД и биохимических показателей крови [45].

Ни у кого из пациентов применение нимесулида не осложнилось развитием серьезной патологии ЖКТ – кровотечением или перфорацией язвы. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у 13,3% обследованных, что примерно на треть меньше, чем число язв, возникающих при приеме н-НПВП. В частности, ранее нами было показано, что в группе, включавшей 4931 больного, леченного н-НПВП (преимущественно диклофенаком), язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 18,1%.



**Рис. 2.** Характер и частота патологии верхних отделов ЖКТ у 1864 пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших нимесулид или другие н-НПВП (преимущественно диклофенак, кетопрофен и индометацин) [46]. ДПК – двенадцатиперстная кишка

Несмотря на наличие серьезных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, за 12 мес приема нимесулида инфаркт миокарда возник лишь у 1 пациента.

Стойкое повышение АД в период госпитализации было отмечено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Ни в одном случае не развилась клинически выраженная патология печени. Более чем 2-кратное повышение уровня печеночных ферментов отмечено лишь у 7 (2,2%) больных. Эти пациенты страдали РА и, помимо нимесулида, получали потенциально цитотоксические препараты метотрексат и лефлуномид [45].

Недавно проведен ретроспективный анализ патологии ЖКТ у 1864 больных с ревматическими заболеваниями, получавших разные НПВП в реальной клинической практике [46] (рис.2). Как видно, при использовании нимесулида язвы, множественные эрозии и эрозивный эзофагит возникали значительно реже, чем при терапии традиционными НПВП, такими как диклофенак, кетопрофен и индометацин.

Рассматривая безопасность нимесулида, необходимо уделить внимание проблеме осложнений со стороны печени. НПВП-гепатопатия представляет собой проявление метаболической идиосинкразии и возникает редко (по сравнению с другими лекарственными осложнениями). Согласно

статистическим данным, серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся выраженным внутривенным холестазом или острой печеночной недостаточностью, развиваются примерно у 1 из 10 тыс. больных, регулярно принимающих НПВП [47, 48].

К 2010 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) располагало информацией о 477 серьезных гепатотоксических реакциях, возникших при приеме нимесулида. Суммарная частота этих осложнений с 1996 по 2010 г. колебалась от 0,033 до 0,066 на 1 млн DDD (установленная дневная доза, **Defined Daily Dose**). Число эпизодов острой почечной недостаточности, в том числе летальных случаев, суммарно составляло 3–5 на 1 млрд DDD [49].

Принимая во внимание, что терапию нимесулидом получали сотни миллионов людей, эта частота должна считаться очень малой. Тем не менее контролирующие органы ряда европейских стран прекратили использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Например, фармаконадзорные органы Ирландии (ИМВ) обосновали свою резолюцию информацией о 53 эпизодах серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране; 9 подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом [50].

Но ЕМА после рассмотрения этой проблемы не нашло оснований для прекращения использования нимесулида (пресс-релиз от 21.09.07). ЕМА приняло компромиссное решение: рекомендовать ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы — не более 15 дней и в дозе, не превышающей 200 мг/сут. С этой целью странам Евросоюза было рекомендовано прекратить продажу упаковок лекарства, в которых имеется более 30 стандартных доз нимесулида в виде таблеток или саше [51].

Повторная дискуссия по вопросу гепатотоксичности нимесулида состоялась в 2011 г. Последнее решение ЕМА подтвердило основные положения, обозначенные в пресс-релизе от 21.09.2007 г.: достоинства нимесулида при кратковременном купировании острой боли явно превышают его недостатки, что делает оправданным его дальнейшее использование [52].

Непредвзятый анализ данных литературы показывает, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у многих других представителей класса НПВП. По данным клинических испытаний, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, как и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней), повышение уровня АЛТ и аспартатамино-трансферазы в 2 раза и более отмечается лишь у 0,4% больных и не превышает 1,5% при длительном, многомесячном лечении [27, 47].

Итальянские ученые G. Traversa и соавт. [53] проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших НПВП, с 1997 по 2001 г. Суммарная частота осложнений со стороны печени при приеме этих препаратов составила 29,8 на 100 тыс. пациентов-лет. Относительный риск гепатотоксических реакций для всех НПВП ока-

зался равным 1,4. Это означает, что у получающих НПВП риск развития гепатотоксических реакций на 40% выше, чем у не получающих эти препараты. Частота серьезных осложнений со стороны печени при использовании нимесулида составила 35,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет, что было меньше, чем у диклофенака (39,2), кеторолака (66,8) и ибупрофена (44,6), хотя и выше, чем в целом по группе.

С.Н. Lee и соавт. [54] оценивали риск поражения печени, основываясь на анализе 4519 случаев госпитализации по поводу острого гепатита, отмеченных в Таиланде с 2001 по 2004 г. Общий риск осложнений (ОШ) для всех НПВП составил 2,13; нимесулид имел более высокий риск (2,63), который, однако, достоверно не отличался от такового диклофенака (2,22) и ибупрофена (2,51).

Серьезным свидетельством в пользу нимесулида стала работа S.E. Gulmez и соавт. [55], которые изучали причины развития острой печеночной недостаточности у 9479 пациентов, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза в 2005–2007 гг. НПВП оказались причиной этого угрожающего жизни осложнения в 40 случаях, парацетамол — в 192. Частота острой печеночной недостаточности (на 1 млн курсов в год) при использовании нимесулида составила 1,9, что было меньше по сравнению с ибупрофеном (2,3), чуть выше по сравнению с диклофенаком (1,6) и кетопрофеном (1,6) и намного меньше по сравнению с парацетамолом в терапевтических дозах (3,3). Очевидно, нимесулид менее опасен в отношении риска развития этого серьезного осложнения, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен таким препаратам, как диклофенак и кетопрофен.

Одним из наиболее популярных генериков нимесулида в России является нимулид. Этот препарат был первым нимесулидом, появившимся на отечественном фармакологическом рынке еще в 1995 г. С тех пор он завоевал доверие многих врачей, пройдя серию клинических испытаний, в частности при РА и ОА, и серьезную проверку при многолетнем практическом использовании [56–58]. Важным достоинством препарата следует считать наличие нескольких лекарственных форм — обычных таблеток, быстрорастворимых таблеток для рассасывания, а также геля для локального применения. Это расширяет возможности применения нимулида в различных клинических ситуациях и у разных пациентов.

Таким образом, НПВП являются важным компонентом лечения РА и должны применяться во всех случаях суставной боли [59]. Особое значение имеет их применение в дебюте болезни и при недифференцированном артрите, когда ведется диагностический поиск и выбирается концепция применения БПВП. Терапия НПВП уменьшает страдания и улучшает качество жизни больных до того момента, когда проявится действие БПВП и будет достигнуто значительное снижение активности болезни, в том числе исчезновение болевых ощущений.

Выбор НПВП должен основываться на оценке соотношения эффективности и безопасности конкретного препарата. Нимулид обладает необходимыми свойствами для симптоматического лечения РА и других ревматических заболеваний и может быть с успехом использован у большинства пациентов.



1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–20. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–20. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
2. Ziegler S, Huscher D, Karberg K, et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1803–8. doi: 10.1136/ard.2009.122101. Epub 2010 May 6.
3. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
4. Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S1. doi: 10.1186/ar4173. Epub 2013 Jul 24.
5. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;15:4–14. doi: 10.1053/sarh.2002.37215.
6. Emery P. Considerations for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25 (suppl.105):5–12.
7. Kvien TK, Greenwald M, Peloso PM, et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 13;16(1):26.
8. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain condition. *Eur J Pain*. 2014 Dec 22. doi: 10.1002/ejp.649. Epub ahead of print.
9. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931–9. Epub 2004 Apr 13.
10. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slurdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125–38. Epub 2006 May 8.
11. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21<sup>st</sup> century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3–27.
12. Camu F1, Shi L, Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. *Drugs*. 2003;63 Suppl 1:1–7.
13. Mehta V, Johnston A, Cheung R, et al. Intravenous parecoxib rapidly leads to COX-2 inhibitory concentration of valdecoxib in the central nervous system. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar;83(3):430–5. Epub 2007 Aug 8.
14. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):409–15.
15. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased tumor necrosis factor- and prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):949–54.
16. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31–41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
17. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–47.
18. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):675–81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
19. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818–22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
20. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771–81.
21. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun 8. Epub ahead of print.
22. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):367–72. doi: 10.1136/ard.2007.076760. Epub 2008 Apr 13.
23. Franklin J, Farragher TM, Lunt M, et al. Excess risk of hospital admission for cardiovascular disease within the first 7 years from onset of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1660–4. doi: 10.1136/ard.2009.121871. Epub 2010 May 24.
24. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Русский Медицинский Журнал. 2001;(15):6–8. [Nasonov EL. The efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(15):6–8. (In Russ.)].
25. Балабанова РМ., Белов БС, Чичасова НВ и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004;(7):55–8. [Balabanova RM., Belov BS, Chichasova NV, et al. The efficacy of nimesulide in rheumatoid arthritis. *Farmateka*. 2004;(7):55–8. (In Russ.)].
26. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1161–70.
27. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors. Vein JR, Botting RM, editors. William Harvey Press: 524–40.
28. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J, et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):393–8.
29. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol*. 1998 Dec;50(12):1417–23.
30. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:33–8.
31. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579–85.
32. Барскова ВГ, Якунина ИА, Насонова ВА. Применение нимесила при подагрическом артрите. Терапевтический архив. 2003;(5):60–4. [Barskova VG, Yakunina IA, Nasonova VA. The use of Nimesil in gouty arthritis. *Terapevticheskii*

- arkhiv. 2003;(5):60–4. (In Russ.).
33. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите. *Русский Медицинский Журнал*. 2006;(16):24–9. [Karateev AE, Karateev DE, Luchikhina EL, et al. The efficacy and safety of monotherapy with high doses of NSAIDs in early arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2006;(16):24–9. (In Russ.).]
34. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004 Oct;(144):27–32.
35. 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 a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081–90.
36. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–20.
37. Минушкин ОН. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Научно-практическая ревматология. 2003;(5):72–6. [Minushkin ON. The use Nise in patients with combined pathology of the joints and lesions of the upper gastrointestinal tract. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(5):72–6. (In Russ.).]
38. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Гастроудуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Научно-практическая ревматология. 2003;(1):45–8. [Karateev AE, Karateev DE, Nasonov EL. Gastroduodenal safety of Nimesulid (Nimesil, Berlin Chemie) in rheumatic patients with history of ulcer. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(1):45–8. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1132>
39. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vésäläinen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
40. Барскова ВГ, Насонова ВА, Цапина ТН и др. Эффективность и безопасность применения нимесила у больных с подагрическим артритом. Клиническая медицина. 2004;82(12):49–54. [Barskova VG, Nasonova VA, Tsapina T, et al. The efficacy and safety of Nimesil in patients with gouty arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(12):49–54. (In Russ.).]
41. Lücker PW, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994;14(2):29–38.
42. Huskisson E, Macciocchi A, Rahlfs V, et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*. 1999;60:253–65.
43. Krieger W, Korff KJ, Ehrlich JC, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):510–4.
44. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. Consilium medicum. 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. Russian experience of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.).]
45. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. The frequency of side effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.).]
46. Каратеев АЕ. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. 2014;(7):51–5. [Karateev AE. Comparative evaluation of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchii vrach*. 2014;(7):51–5. (In Russ.).]
47. Boelsterli UA. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 Jul;(128):30–6.
48. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*. 2002;25(9):633–48.
49. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. 20 January 2012 EMA/73856/2012 На сайте: <http://www.ema.europa.eu>
50. Irish Board Suspends Marketing of Drugs Containing Nimesulide <http://www.imb.ie>
51. Press release. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Doc. Ref. EMEA/432604/2007 На сайте: <http://www.emea.europa.eu>.
52. Press release. 23/06/2011 European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. На сайте: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
53. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):18–22.
54. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jul;19(7):708–14. doi: 10.1002/pds.1966.
55. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):135–44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
56. Романов БК. Клинические исследования эффективности и безопасности препарата Нимулид. На сайте: <http://www.coralmed-corp.ru> [Romanov BK. Clinical studies of the efficacy and safety of Nimulid. <http://www.coralmed-corp.ru> (In Russ.).]
57. Балабанова РМ, Гришаева ТП, Степанец ОВ. Эффективность и переносимость нимулида у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2004;(1):48–50. [Balabanova RM, Grishaeva TP, Stepanets OV. Nimulid efficacy and tolerability in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(1):48–50. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1383>
58. Коган КМ, Золотарева ГД, Бернштейн ИЛ и др. Опыт применения препаратов НИМУЛИД и КОНДРОнова® окружными специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):58–62. [Kogan KM, Zolotareva GD, Bernshtein IL, et al. Practical experience of nimulid and CONDROnova® administration by District specialists and rheumatologists of Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(4):58–62. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-619>
59. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>.

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

# Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Представлен обзор литературы, посвященной лечению хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. При артрологических заболеваниях боль чаще всего носит хронический характер и имеет различный генез, в основном воспалительный, а также механический, сосудистый, нейрогенный, психосоматический, что требует непрерывной, подчас многолетней, терапии для улучшения качества жизни пациентов. Требования к длительной медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и безопасностью лекарственных средств. Преимущественно пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний и необходимость сопутствующего лечения осложняют проведение противовоспалительной и анальгетической терапии у таких пациентов. Показано, что представитель класса селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 мелоксикам не уступает по эффективности классическим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), но гораздо лучше переносится, в том числе и пациентами пожилого возраста. Приведены сведения об эффективности и безопасности мелоксикама по данным как научных исследований, так и реальной клинической практики. Показаны более высокая безопасность мелоксикама при равной его эффективности с неселективными НПВП, низкая частота желудочно-кишечных осложнений, сопоставимая с таковой цекоксиба, отсутствие кардиотоксичности. Представлены данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие об отсутствии у мелоксикама негативного влияния на хрящ.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания; терапия; эффективность; безопасность; мелоксикам.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2015;9(2):83–90.

## Therapy for locomotor apparatus diseases: Efficiency and safety

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The paper reviews the literature on the treatment of chronic diseases of the locomotor apparatus. In arthrological diseases, pain is most commonly chronic and has a different genesis, mainly inflammatory, as well as mechanical, vascular, neurogenic, and psychosomatic, which requires continuous, at times long-term, therapy to improve quality of life in patients. Requirements for long-term drug therapy that can reduce the degree of inflammation and pain are determined by the magnitude of the analgesic and anti-inflammatory effect and safety of drugs. Mostly elderly age, the presence of comorbidities, and the need for attendant treatment complicate anti-inflammatory and analgesic therapy in these patients. It is shown that the representative of a class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors meloxicam is as effective as classical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but it is much well tolerated by elderly patients in particular. There is information on the efficacy and safety of meloxicam, as evidenced by researches and real clinical practice. The paper shows the higher safety of meloxicam having an efficacy equal to that of nonselective NSAIDs, its low frequency of gastrointestinal complications, which is comparable with that of celecoxib, and no cardiotoxicity. It also gives clinical and experimental findings suggesting that meloxicam has no negative effect on the cartilage.

**Key words:** rheumatic diseases; therapy; efficacy; safety; meloxicam.

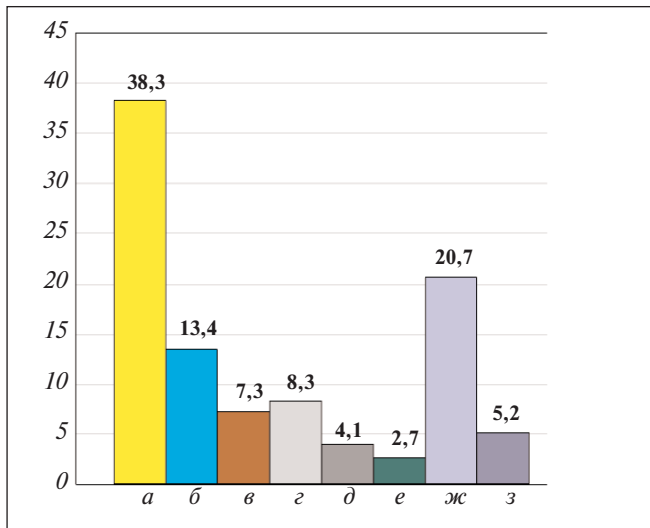
**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**For reference:** Chichasova NV. Therapy for locomotor apparatus diseases: Efficiency and safety. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):83–90.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-83-90>

Миллионы людей страдают от боли в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрозе (ОА) — наиболее распространенных артрологических заболеваниях. Боль в периапартулярных тканях и мышцах сопровождает многие заболевания либо

возникает как самостоятельное страдание. В течение жизни боль вследствие поражения структур опорно-двигательного аппарата испытывает 20–45% населения земного шара, чаще она отмечается у женщин и у пациентов старшего возраста [1]. Боль может быть острой при травмах, инфекцион-



**Рис. 1.** Сопутствующие заболевания у 9704 больных, леченных НПВП, врачами общей практики [4].

а – АГ; б – ИБС; в – ИМ; г – ЗН; д – болезни почек;

е – болезни печени; ж – СД; з – инсульт.

ИМ – инфаркт миокарда; ЗН – сердечная недостаточность

ном поражении, микрокристаллических артропатиях. Но при артрологических заболеваниях боль чаще всего носит хронический характер и имеет различный генез, в основном воспалительный, а также механический, сосудистый, нейрогенный, психосоматический, что требует непрерывной, подчас многолетней, терапии для улучшения качества жизни пациентов.

Требования к длительной медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и безопасностью лекарственных средств.

Хронический характер боли при большинстве ревматических заболеваний (РЗ) обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке. Воспаление вызывает синтез веществ, повышающих возбудимость ноцицепторов, которые становятся более чувствительными к значительно меньшим, чем ранее, болевым стимулам (периферическая сентизация) [2]. Ключевую роль при этом играют простагландины (ПГ), нарастание концентрации которых связано с распадом фосфолипидов мембран поврежденных клеток под влиянием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Даже ОА, который принято относить к дегенеративным поражениям суставов, характеризуется развитием синовита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Боль неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда соответствует выраженности воспаления.

Наиболее сложными для лечения являются хронические артриты – РА, анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, и псориатический артрит (ПсА). Эти заболевания характеризуются многолетним персистирующим активностью воспаления, что приводит к деструктивным процессам в суставах и постепенной утрате функции опорно-двигательного аппарата. Лечение хронических артритов требует многолетней комплексной противовоспалительной терапии с использованием симптоматических средств – нестероидных (НПВП) и стероидных противовоспалительных

препаратов, базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.). Цель такой терапии – во-первых, уменьшить боль в суставах и облегчить состояние больного, во-вторых, замедлить прогрессирование необратимых анатомических изменений в суставах. В то же время длительная противовоспалительная терапия предполагает использование наиболее безопасных препаратов.

Несмотря на определенные успехи в разработке методов купирования боли, противовоспалительная терапия РЗ сопряжена со следующими основными проблемами:

1) разнообразие причин боли при РЗ: воспаление синовиальной оболочки и сухожилий, деградация хряща и изменения в субхондральной кости; спазм периартикулярных мышц; изменения сосудов в тканях, окружающих сустав; периферическая нейропатия и невриты;

2) преимущественное возникновение боли у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2];

3) отрицательное действие ряда анальгетических средств на внутренние органы и системы, а также гомеостаз хряща [3];

4) негативное влияние комбинации симптоматических средств и медленнодействующей агрессивной терапии при хронических воспалительных заболеваниях суставов.

Проблема коморбидности постоянно находится в центре внимания клиницистов. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь с ОА. По данным обследования 9704 больных в Сербии [4] (рис. 1), сопутствующая патология выявлена более чем в 60% случаев. В Великобритании проведено исследование случай – контроль [5], в котором сравнивали частоту развития коморбидности у 11 375 больных ОА и 11 780 пациентов без ОА. Показано увеличение у пациентов с ОА частоты ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебита в 1,8 раза, грыжи диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. По мнению многих авторов [6–9], наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия (АГ), ИБС и сахарный диабет (СД). С одной стороны, это общеизвестные факторы риска непереносимости НПВП, с другой – прием НПВП усугубляет течение АГ, застойной сердечной недостаточности (ЗСН), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии [10–14]. Доказано нарастание частоты НПВП-гастропатии у пациентов пожилого возраста. Менее известно, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и госпитализации по поводу этого заболевания [12, 13], а у пациентов, имеющих ЗСН, прием НПВП в 10,5 раза повышает риск ее нарастания [12].

НПВП назначают практически всем пациентам с РЗ. Эти препараты способны накапливаться в местах воспаления, а также в ЖКТ, печени, почках, эндотелии сосудов, слизистой оболочке бронхов. При неселективном подавлении функции ЦОГ1 и ЦОГ2 именно в этих органах и проявляются нежелательные реакции (НР) НПВП. Наиболее часто осложнения НПВП развиваются в ЖКТ [15]. Использование НПВП у больных с воспалительными заболеваниями

суставов чаще всего сопряжено с ЖКТ-осложнениями [16]. Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) хорошо известны. К ним относятся:

- 1) пожилой возраст (>65 лет);
- 2) «язвенный» анамнез;
- 3) ЖКК в анамнезе;
- 4) тяжелое поражение печени, почек со снижением их функции;
- 5) сопутствующие кардиоваскулярные заболевания;
- 6) прием аспирина, антикоагулянтов, глюкокортикоидов.

Частота ЖКК при терапии НПВП в зависимости от числа факторов риска приведена в табл. 1 [17].

По современным представлениям, наличие хотя бы одного фактора риска развития НР на фоне приема НПВП является показанием для использования селективных ингибиторов ЦОГ2 (с-НПВП) или неселективных НПВП (н-НПВП) в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). При наличии нескольких факторов риска непереносимости НПВП выбор врача с учетом данных, приведенных в табл. 1, должен быть сделан однозначно в пользу с-НПВП.

Таким образом, выбор НПВП зависит от риска развития осложнений, возраста пациента, нозологической формы. Так, при ОА, т. е. у пациентов преимущественно пожилого возраста, крайне нежелательно применение классических НПВП, особенно с большим периодом полураспада, в первую очередь пироксикама, а также производных индол/инденуксусной кислоты (индометацина, метиндола) в связи с их доказанным отрицательным влиянием на прогрессирование дегенерации хряща при этом заболевании. Эти препараты назначают только для купирования синовита (при воспалительном типе боли) и в невысоких дозах при отсутствии факторов риска ЖКТ-осложнений. Но и в таких случаях предпочтительнее назначать с-НПВП.

Селективный ингибитор ЦОГ2 мелоксикам (мовалис) широко используется в медицинской практике. Мовалис является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 60–90 мин, время полувыведения составляет 13–25 ч, поэтому его назначают 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мелоксикам, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ2, например коксибов, связывается с верхней (а не с боковой, как целекоксиб) частью канала ЦОГ2. Эффективность мелоксикама при лечении ОА сопоставима с эффективностью н-НПВП (диклофенак, пироксикам) [18], а переносимость намного лучше [19]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от концентрации в плазме [20]. Его эффективность при РА и АС не отличается от таковой н-НПВП [20–22].

В рандомизированных клинических исследованиях показана высокая безопасность мелоксикама. Однако в условиях реальной клинической практики, когда лечение проводится у пациентов самого разного возраста с сопутствующими, подчас тяжелыми, заболеваниями, получающих различные препараты, выбор НПВП становится сложной задачей. Н. Zeidler и соавт. [23] представили данные о лечении 13 307 больных с патологией суставов в

Таблица 1. Частота ЖКК на фоне приема НПВП в зависимости от числа факторов риска [17]

Число факторов риска	ЖКК, %
0	0,8
1	2,0
2	8,6
3	18

обычной врачебной практике в Германии. Результаты этого исследования позволяют оценить место мелоксикама в терапии заболеваний суставов по мнению 2155 врачей. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получали другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение было неэффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. В этой группе больных частота НР, приведших к отмене мелоксикама, составила 0,7% при использовании дозы 7,5 мг/сут и 0,6% при назначении дозы 15 мг/сут; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, и еще у 2 из 4448 больных, принимавших его в дозе 15 мг/сут. Напомним, что применение н-НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв примерно в 0,4% случаев [24].

Метаанализ, проведенный Р. Shoenfeld [25], подтвердил преимущество мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном в отношении осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска таких осложнений на 36%, риска отмены препарата вследствие осложнений на 41%, риска серьезных НР (перфорация, язва, кровотечение) на 48%, риска диспепсии на 27%.

Проблема НПВП-гастропатии часто обсуждается в литературе. Реже приводятся данные об осложнениях со стороны почек. Н-НПВП вызывают снижение уровня ПГ в почках, что приводит к нарушению экскреции Na, задержке жидкости, развитию АГ или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга артериального давления (АД) и коррекции дозы β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. По данным патологоанатомических исследований, у 60–100% больных РА, которые вынуждены были годами принимать полноценные терапевтические дозы н-НПВП, имелся интерстициальный нефрит. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [26]. В рамках программы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 г. пациентам старше 65 лет, были изучены НР НПВП при условии их приема 6 мес и более. Больных, получавших 2 НПВП одновременно, из исследования исключали. Из 183 446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена у 870. Наиболее частым НПВП, который принимали эти больные, был целекоксиб – его использовал каждый 3-й пациент. В табл. 2 приведен относительный риск (ОР) развития ОПН при приеме различных НПВП по сравнению с целекоксибом. Достоверное увеличение риска

## ОБЗОРЫ

Таблица 2. Ассоциация между развитием ОПН и приемом НПВП (ОР и 95% ДИ) [25]

Препарат	Конечная точка – ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	Конечная точка – все случаи ОПН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

Таблица 3. Синтез клеток головки и кондилуса бедренной кости у больных без ОА и с различной степенью тяжести ОА ( $M \pm \sigma$ )

Группа больных	Головка бедра		Кондилус бедра	
	n	синтез ГАГ	n	синтез ГАГ
Пациенты без ОА	185	3,63±0,30	15	6,02±0,41
Пациенты с ОА:				
легкой степени	101	2,45±0,15	12	3,76±0,16
умеренной степени	74	2,01±0,14	15	2,39±0,14
тяжелой степени	66	1,31±0,14	5	1,95±0,1
Все пациенты с ОА	241	1,88±0,38	32	3,73±0,36

развития ОПН на 50 и 100% получено для ибупрофена и индометацина соответственно. Из табл. 2 видно, что среди проанализированных с-НПВП и н-НПВП наименьший риск развития ОПН имеет мелоксикам.

Оба эти исследования представляют несомненный интерес для клиницистов, так как основаны не на результатах научных исследований, а на сообщениях практикующих врачей.

В настоящее время широко обсуждаются и вопросы кардиобезопасности НПВП [27]. По заключению регулирующих органов США и Европы, мнению отечественных авторов, все НПВП могут вызвать НР со стороны ССС. Часть таких осложнений связана с блокадой ЦОГ1 (повышение АД, задержка жидкости, уменьшение эффекта антигипертензивных препаратов) [28]. НР со стороны ССС гораздо чаще встречаются у больных с заболеваниями сердца и сосудов; при риске тромбозов НПВП должны применяться в комбинации с дезагрегантами, прерывать прием низких доз аспирина на фоне терапии НПВП не следует. Примечательно, что одновременное назначение мелоксикама и аспирина не влияло на дезагрегантные свойства последнего [29]. Потенциально опасными могут считаться только сверхвысокие дозы с-НПВП при длительном непрерывном приеме у пациентов, имеющих риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Структурное отличие мелоксикама от коксибов (связывание с верхней частью канала ЦОГ2) объясняет более сбалансированную селективность его влияния на ЦОГ2 и вследствие этого более выраженное ингибирование тромбоксана по сравнению с коксибами. По данным отечественных

исследователей [30], у больных РА и ИБС, получающих мелоксикам, реже возникает аритмия, уменьшается продолжительность ишемии миокарда по сравнению с большими, использующими н-НПВП.

Крупное сравнительное когортное исследование частоты тромботических осложнений при назначении пациентам, стратифицированным в группах по полу и возрасту, мелоксикама (n=19 087; декабрь 1996 г. – март 1997 г.), рофекоксиба (n=15 268; июль – ноябрь 1999 г.) [31] и целекоксиба (n=17 458; май – декабрь 2000 г.) [32] показало более высокий риск цереброваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба по сравнению с мелоксикамом – 1,68 (95% ДИ 1,15–1,46) и отсутствие различий в риске кардиоваскулярных тромбоэмболических явлений у этих препаратов. Более высокий риск цереброваскулярных событий отмечен и у целекоксиба (ОР 1,66; 95% ДИ 1,10–2,51) по сравнению с мелоксикамом, при этом не выявлено явных различий в риске развития кардиоваскулярных или периферических тромботических и тромбоэмболических явлений.

При оценке течения сопутствующей патологии у 27 039 больных было показано, что мелоксикам не ухудшает течения АГ, отеков, ИБС, не увеличивает частоты ИМ или тромботических явлений [33].

Поскольку деградация хряща является одним из основных звеньев патогенеза ОА, существуют и другие аспекты, сдерживающие назначение н-НПВП у таких пациентов. Ряд авторов [34] разделяет НПВП на потенциально «хондроагрессивные» и «хондропротективные». Считается, что подавление образования провоспалительных ПГ, цитокинов, свободных кислородных радикалов, протеаз (т. е. подавление синовита) может оказывать и некоторое хондропротективное действие [35, 36]. Позднее появились новые данные о влиянии н-НПВП на синтез матрикса хряща. Некоторые НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4–6 мес ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез ПГ, пролиферацию хондроцитов, ингибируя ферменты, необходимые для выработки гликозаминогликанов (ГАГ) [37–39]. Учитывая, что ГАГ играют центральную роль в супрамолекулярной организации агрегатов ПГ и вследствие этого в биомеханической функции хряща, применение н-НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуронана в хряще при экспериментальном ОА [40] и в хряще человека [41, 42], не зависящее от возраста [43, 44]. Оценка влияния на хрящ некоторых н-НПВП показала зависящие от дозы различия воздействия на катаболические и анаболические процессы. В эксперименте введение низких доз НПВП (5 мг/кг тиaproфеновой кислоты) *in vitro* приводило к снижению дегградации протеогликановых агрегатов и повы-

О Б З О Р Ы

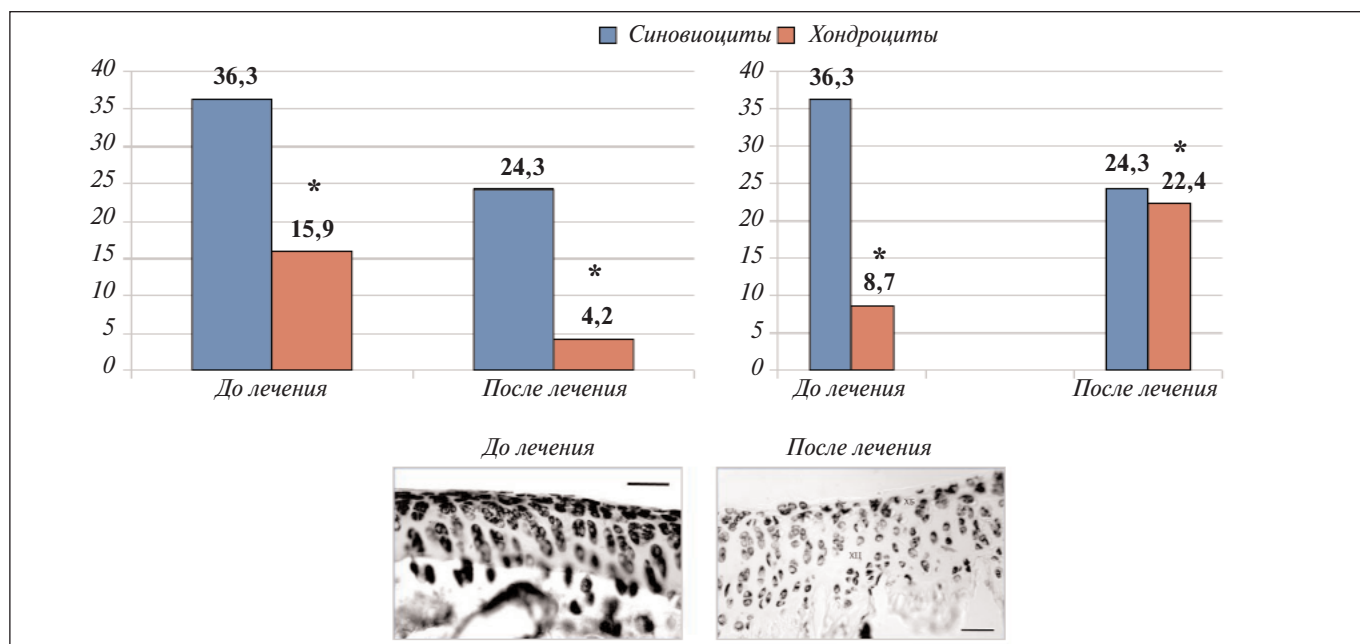


Рис. 2. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще у больных ОА до и после лечения мелоксикамом и диклофенаком. \* –  $p < 0,05$

шению синтетической активности хондроцитов, а введение более высоких (терапевтических) доз – к ускорению катаболических процессов и потере протеогликанов хрящевой ткани [45]. Аналогичные данные получены для диклофенака и индометацина. Кроме того, показано, что при длительном лечении диклофенаком и тиапрофеновой кислотой происходит гибель остеоцитов в субхондральной кости [46].

В табл. 3 представлены показатели активности клеток головки и кондилуса бедренной кости при отсутствии ОА и при различной его тяжести [47]. Исследование *in vitro*, проведенное у 300 больных, у которых изучали влияние НПВП на синтез ГАГ хрящом головки бедра [47] по сравнению с контрольной группой нелеченых больных, показало, что наибольшим отрицательным влиянием обладали ибупрофен, индометацин и напроксен и меньшим – диклофенак и пироксикам. Другими авторами [48, 49] установлено нарастание частоты рентгенологического прогрессирования (деградации хряща) при применении индометацина на 43%, напроксена на 33% и парацетамола на 29% по сравнению с плацебо (на 22%). По данным исследований *in vitro* и *in vivo* [48, 49], н-НПВП ингибируют синтез ПГ хряща, отрицательно влияя на метаболизм протеогликанов и гиалуронана.

Влияние мелоксикама на хрящевую ткань, исследованное *in vitro*, приводило к увеличению синтеза протеогликанов в биоптатах хряща у больных с различной степенью тяжести ОА [50, 51]. Отечественное экспериментальное исследование [52] позволило частично оценить влияние мелоксикама на некоторые патогенетические звенья ОА. При оценке изменения содержания индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) под влиянием диклофена-

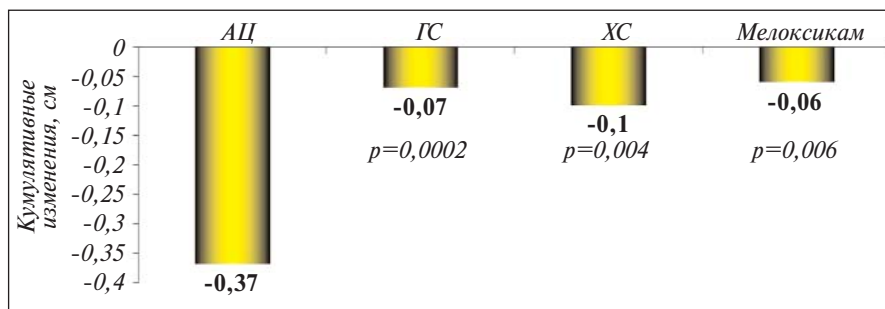
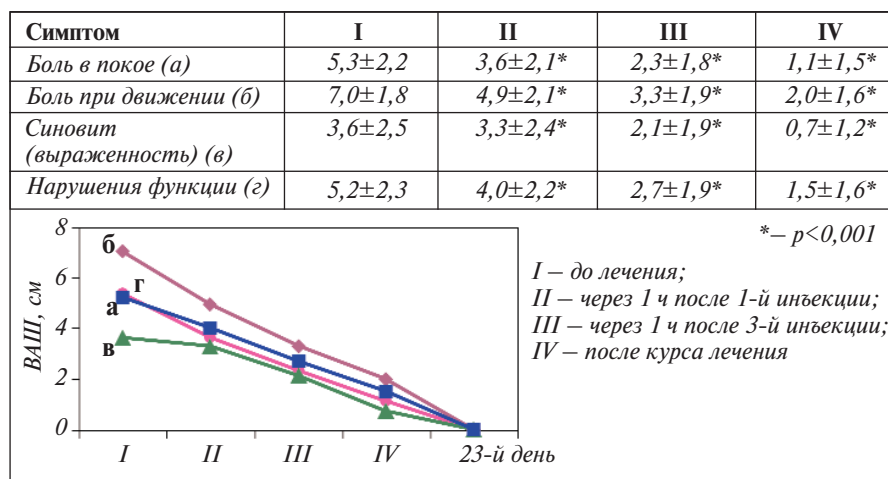


Рис. 3. Кумулятивное сужение суставной щели после 18 мес лечения [53]

ка и мелоксикама показано, что мелоксикам достоверно снижал в хряще уровень клеток, содержащих iNOS, в то время как при использовании диклофенака такого феномена не зарегистрировано (рис. 2). Также отмечено и уменьшение апоптоза хондроцитов под влиянием мелоксикама [52]. Таким образом, экспериментальные данные подтверждают отсутствие у мелоксикама отрицательного влияния на хрящ.

Отечественное клиническое 18-месячное исследование влияния ацетаминофена (АЦ), глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама (мовалис) на симптомы и течение ОА коленных суставов у 80 больных показало [53] наличие анальгетического действия у всех препаратов и достоверного противовоспалительного действия у ГС, ХС и мелоксикама, о чем свидетельствовали динамика индексов WOMAC, Le-quesne, результаты УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии. При этом динамика ширины суставной щели и уменьшение хондропатии (по данным МРТ и артроскопии; рис. 3) указывали на замедление прогрессирования ОА коленных суставов при применении ГС, ХС и мелоксикама при сохранении прогрессирующего сужения суставной щели при использовании АЦ. Эти данные указывают и на возможное

О Б З О Р Ы



**Рис. 4.** Динамика клинических симптомов у больных на фоне внутримышечных инъекций мелоксикама ( $M \pm SD$ ; адаптировано из [56] с изменениями).  
 ВАШ — визуальная аналоговая шкала

наличие у мелоксикама хондропротективного действия, что нуждается в подтверждении.

В последнее время во врачебную практику внедрена парентеральная форма мовалиса для внутримышечного введения. Необходимость создания внутримышечной формы препарата связана с тем, что из-за значительного времени полувыведения мелоксикама его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови только на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что при внутримышечном введении мелоксикама происходит его более быстрая абсорбция, чем при пероральном применении: максимальная концентрация в плазме достигается уже через 1,5 ч после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 ч после перорального приема [54]. При этом 90%  $C_{max}$  достигается уже через 30–50 мин после инъекции.

Чтобы при выраженной боли внутримышечное введение могло предшествовать пероральному приему, необходима очень хорошая локальная переносимость. Однако многие НПВП при внутримышечном введении вызывают локальное раздражение тканей и некроз часто в сочетании с системными НР [55]. В эксперименте на животных было показано, что локальная переносимость у мелоксикама лучше, чем у других НПВП. После его внутримышечного введения не обнаружено гистопатологических изменений, в то время как при использовании пироксикама или диклофенака развивалась обширная зона некроза.

Российское многоцентровое исследование эффективности внутримышечной формы мелоксикама у 670 больных с патологией суставов (ОА — 384 больных и РА — 286) показало (рис. 4), что у большинства из них при внутримышечном введении мелоксикама анальгетический эффект развивался уже в течение 1 ч после 1-й инъекции, нарастал в первые 3 дня и сохранялся при переходе на пероральный прием препарата [56]. Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама — внутримышечные инъекции в течение 3–5 дней и последующий переход на таблетированную форму — может быть особенно полезен при

артрозе периферических и межпозвоночных суставов, а также при других причинах боли в суставах и спине.

Мелоксикам наиболее часто используется у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника, что определяется его эффективностью у этой категории больных и явно лучшей переносимостью по сравнению с н-НПВП. Больные с воспалительными заболеваниями позвоночника нуждаются в препаратах с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, что приводит к назначению им, как правило, индометацина или пироксикама — наиболее опасных при длительном лечении лекарственных средств. Поэтому благодаря со-

поставимой эффективности мелоксикама и н-НПВП при воспалительных спондилопатиях имеется возможность безопасного обезболивания у таких пациентов. Около 20 лет назад появился парентеральный препарат для купирования острой боли с селективным ингибированием ЦОГ2 (ампулы мовалис №3), а в 2015 г. — новая парентеральная форма мовалиса (ампулы №5), что расширяет возможности подбора противовоспалительной терапии у больных разного возраста с различной переносимостью НПВП.

В исследовании IMPROVE [33] оценивали эффективность мелоксикама при ОА. В качестве конечной точки было принято завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам был назначен 662 больным, другие НПВП — 647. Конечной точки достигли 67% больных, принимавших мелоксикам, и 45% больных группы сравнения ( $p < 0,0005$ ). Отмена лечения из-за НР потребовалась соответственно у 12 и 20% больных, из-за отсутствия эффекта — у 16 и 28%. Приверженность больных приему мелоксикама свидетельствовала о его высокой эффективности.

Результаты этого исследования, а также рандомизированных клинических и пострегистрационных исследований мелоксикама позволяют заключить, что препарат характеризуется:

- отчетливой анальгетической и противовоспалительной активностью при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при острой боли (люмбаишалгии);
- хорошей желудочно-кишечной переносимостью, ранее выявленной в двойных слепых контролируемых исследованиях и подтвержденной результатами реальной клинической практики при лечении многотысячных когорт больных;
- низким риском тяжелых НР со стороны ЖКТ, что ранее установлено в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа и подтверждено в широкомасштабных фармакоэпидемиологических исследованиях;
- не увеличивает частоту кардиоваскулярных осложнений.



1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*. 2002;(4):15–9. [Nasonov EL. Pain in the pathology of the musculoskeletal system. *Vrach*. 2002;(4):15–9. (In Russ.)].
2. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Pain medications in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.]
3. Чичасова НВ. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):539–42. [Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: implications for cartilage tissue of various inflammatory drugs. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):539–42. (In Russ.)].
4. Damjanov M. VI International Meeting, Crete, 2008.
5. Kadam UT, Jordan K, Croft PR.. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408–14.
6. Caporali R., Cimmino M.A., Sazzi-Puttini P et.al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Sem Arthr Rheum*. 2005;35:31–7.
7. Верткин АЛ, Наумов АВ. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии. *Русский Медицинский Журнал*. 2007;15(4):1–7. [Vertkin AL, Naumov AV. Osteoarthritis: a strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(4):1–7. (In Russ.)].
8. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(7):478–80. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in therapeutic practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):478–80. (In Russ.)].
9. Rosemann T, Laux G, Szeccsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res*. 2007 Jun 30;2:12.
10. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
11. Waksman JC, Brody A, Phillips SD. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1163–73. Epub 2007 Jul 3.
12. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *Русский Медицинский Журнал*. 2003;11(19):1056–9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(19):1056–9. (In Russ.)].
13. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med*. 2000;160:777–784.
14. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1108–12.
15. Насонов ЕЛ, Лазебник ЛБ, Беленков ЮН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 88 с. [Nasonov EL, Lazebnik LB, Belenkov YuN, et al. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh pre-paratov. *Klinicheskie rekomendatsii* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow:Almaz;2006. 88 p.]
16. Janssen M, Dijkmans BA, van der Sluis FA, et al. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheumatol*. 1992 Nov;31(11):747–52.
17. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563–6.
18. Yocum D1, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2947–54.
19. Martin RM, Biswas P, Mann RD. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jul;50(1):35–42.
20. Lapique F, Vergne P, Jouzeau JY, et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclooxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Nov;39(5):369–82.
21. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:29–34.
22. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):235–44.
23. Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dec;8(6):305–15.
24. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999 Apr;56:18–24.
25. Shoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S–54S.
26. Winkelmayr WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008 Dec;121(12):1092–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.035.
27. Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2003;(3):28–31. [Nasonov EL. The cardiovascular effects of anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(3):28–31. (In Russ.)].
28. Мареев ВЮ. Реальна ли кардиологическая безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов? *Сердце*. 2004;2(4):1–6. [Mareev VYu. Is the cardiac safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs real? *Serdse*. 2004;2(4):1–6. (In Russ.)].
29. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777–84.
30. Мазуров ВИ. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2004;(12):54–9. [Mazurov VI. The use of meloxicam (Movalis) in patients with rheumatic diseases with concomitant ischemic heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(12):54–9. (In Russ.)].
31. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1342–53. Epub 2003 Jun 27.
32. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence of

- thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1354–64. Epub 2003 Jul 16.
33. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients [abstract]. Eur. Congress of Rheumatology, Prague, 2001, June 13–16.
34. Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина; 1985. С. 58–63. [Nasonova VA, Sigidin YaA. *Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1985. P. 58–63.]
35. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Feb;19(4 Suppl 1):30–2.
36. Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989 Aug;48(8):619–21.
37. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:120–1.
38. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal anti-inflammatories have positive or negative effects? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991 Mar 10;111(7):838–40.
39. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthritis Rheum*. 1988 Apr;31(4):538–44.
40. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1977 Oct;36(5):387–98.
41. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res*. 1978 Nov 10;26(1):19–21.
42. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence of molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest*. 1992 Dec;90(6):2268–77.
43. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988 Mar 1;250(2):435–41.
44. Meyer-Carrive I, Ghosh P. Effects of tiaprofenic acid (Surgam) on cartilage proteoglycans in the rabbit joint immobilization model. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):448–55.
45. de Vries BJ, van den Berg WB. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. A light microscopic investigation of anti-inflammatory and bone protective effects. *J Rheumatol*. 1990 Mar;17(3):295–303.
46. Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Berlin: Springer; 1999. 509 p.
47. Huskisson EC1, Berry H, Gishen P, et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1941–6.
48. Rashad S, Revell P, Hemingway A, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet*. 1989 Sep 2;2(8662):519–22.
49. Howell DS, Pita JC, Muller FJ, et al. Treatment of OA with tiaprofenic acid: biochemical and histological protection against cartilage breakdown in the Pond-Nuki canine model. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:138–42.
50. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
51. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis. *Inflammation*. 2002 Jun;26(3):139–42.
52. Dubikov A. COX-independent effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Materials of the 7<sup>th</sup> International Symposium «Pain management. From conservative to interventional strategies», Prague, 7–8 November, 2009.
53. Цветкова ЕС, Ионичонок НГ, Карусинов ПС и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая Ревматология. 2007;(1): 69–74. [Tsvetkova ES, Ionichonok NG, Karusinov PS, et al. Clinical and instrumental evaluation of the impact of pharmacotherapy on knee joints osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(1): 69–74. (In Russ.)].
54. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb;36(2):115–26.
55. Combe B, Velicitat P, Garzon N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S10–6.
56. Цветкова ЕС. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):69–71. [Tsvetkova ES. The efficacy and tolerability of sequential therapy with Movalis (meloxicam) in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(1):69–71. (In Russ.)].

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

# Европейский форум по регистрам (EU Registries Forum Meeting) – новый шаг в развитии международного сотрудничества в области регистров больных с ревматическими заболеваниями

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, Москва  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*Европейский форум по регистрам (EU Registries Forum Meeting) состоялся 2–3 марта 2015 г. в Шантийи, Франция. На форуме выступили ведущие эксперты в этой области, были представлены регистры не только Западной Европы, но и России, США, Канады и Японии. Наиболее важные направления развития современных регистров больных с ревматическими заболеваниями – это включение комплексных данных о процессе оказания медицинской помощи в практике, интеграция баз данных регистров разных стран, оперативный сбор информации о применении новых противоревматических лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** регистр; ревматоидный артрит; спондилоартрит; ревматические заболевания.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; [karateev@irramn.ru](mailto:karateev@irramn.ru)

**Для ссылки:** Каратеев Д.Е. Европейский форум по регистрам (EU Registries Forum Meeting) – новый шаг в развитии международного сотрудничества в области регистров больных с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2015;9(2):91–93.

*EU Registries Forum Meeting is a new step in the development of international cooperation in rheumatic diseases registries*

*Karateev D.E.*

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

*EU Registries Forum Meeting took place 2–3 March 2015 in Chantilly, France. Leading experts in the field participated in the forum. Registers not only of Western Europe but also of Russia, USA, Canada and Japan were presented at the meeting. The most important directions of development of modern registers of patients with rheumatic diseases are the inclusion of comprehensive data on the process of care in practice, the integration of the data of registers in different countries, the active collection of information on the application of the new anti-rheumatic drugs.*

**Key words:** registry; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; rheumatic diseases.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateev; [karateev@irramn.ru](mailto:karateev@irramn.ru)

**For reference:** Karateev D.E. EU Registries Forum Meeting is a new step in the development of international cooperation in rheumatic diseases registries. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):91–93.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-91-93>

Европейский форум по регистрам (EU Registries Forum Meeting) состоялся 2–3 марта 2015 г. в Шантийи, Франция. Это было весьма представительное совещание ведущих экспертов, занимающихся проблемами развития регистров больных ревматоидным артритом (РА) и другими ревматическими заболеваниями. Председательствовал на встрече один из самых известных европейских ревматологов профессор В. Combe (Франция). Активное участие в работе форума приняли: J. Askling (Швеция), F. Iannone (Италия), A. Balsa (Испания), N. Basu (Великобритания), T. Kvien (Норвегия), K. Pavelka (Чехия), H. Canhao (Португалия), A. Strangfeld (Германия), P. van Riel (Нидерланды), A. Finckh (Швейцария), S. Verstappen (Великобритания), J. Gomez-Reino (Испания), K. Hurler (Великобритания).

Несмотря на то, что в названии форума фигурирует Евро-союз (ЕС), помимо европейских регистров, здесь были пред-

ставлены также регистры Канады (С. Bombardier), США (CORRONA), России (Д.Е. Каратеев) и Японии (Н. Yamanaka).

Обсуждались наиболее острые вопросы развития регистров больных:

- оценка влияния регистров на клиническую практику, в частности, вклад баз данных (БД) регистров в улучшение качества медицинской помощи в дополнение к результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ);

- пополнение БД регистров в соответствии с изменяющимися потребностями науки и практики;

- развитие регистров спондилоартрита (СПА), в частности проблемы включения больных с нерентгенологическими формами СПА;

- включение в регистры данных о применении новых групп противоревматических препаратов, таких как воспроизведенные биофармацевтические препараты (биосимиля-

ры) и синтетические таргетные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), или «малые молекулы».

*P. van Riel* (Нидерланды) резюмировал вклад регистров в эволюцию представлений о терапии РА за последние 15 лет с точки зрения объема и качества получаемых данных. Основные тезисы его доклада:

- регистры ЕС содержат в общей сложности данные о более чем 100 тыс. больных, получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО);
- данные регистров показывают, что терапия иФНО связана с более высокой частотой развития инфекций, при этом риск серьезных инфекций ниже для этанерцепта (ЭТЦ), чем для инфликсимаба (ИНФ) или адалимумаба (АДА);
- терапия иФНО в целом не связана с повышенным риском развития лимфом у больных РА и ассоциирована с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий;
- смертность в целом увеличивается у пациентов с РА, но снижается на фоне биологической терапии;
- терапия иФНО связана с увеличением как продолжительности качественной жизни (QALYs), так и стоимости лечения.

Профессор *J. Gomez-Reino* (Испания) провел сравнение данных, получаемых из регистров и в РКИ, и подчеркнул, что обычно данные наблюдательных исследований (регистров) в иерархии доказательной медицины стоят относительно низко, но у них есть преимущества — это длительное наблюдение и большие группы пациентов. Регистры необходимы, чтобы ответить на такие вопросы, как долгосрочная безопасность и эффективность лечения, сравнение методов терапии в отсутствие специальных сравнительных (head-to-head) РКИ. Регистры дают возможность оценить в клинической практике существующие в разных странах различия в доступности биологических препаратов и отборе пациентов для биологической терапии. Профессор *J. Gomez-Reino* отметил, что регистры больных имеют существенные преимущества в плане изучения долгосрочных результатов терапии по сравнению с другими методами исследований, например такими, как оценка продолжительности лечения препаратами (drug survival analysis).

Профессор *C. Bombardier* (Канада) представила доклад «Регистры в мире «Больших Данных» («Registries in the world of «BIG DATA»»). Как известно, термин «Большие Данные» применяется к наборам данных, размер которых превосходит возможности типичных БД по занесению, хранению, анализу информации и управлению ею. Подразумевается, что использование «Больших Данных» способно выявить принципиально новые закономерности и вообще вывести статистический анализ на новый уровень. В докладе профессора *C. Bombardier* описана БД регистра «Инициатива биологических исследований Онтарио» (Ontario Biologic Research Initiative — OBRI), который включает данные наблюдения всех пациентов одной из канадских провинций (Онтарио). Регистр OBRI начинал работу с изучения стандартных параметров терапии (безопасность, эффективность, приверженность, выживаемость) и затем эволюционировал от фармакотерапии в сторону изучения моделей реальной практики. В связи с этим даже название регистра было изменено на «Ontario Best-Practice Research Initiative» («Инициатива качественной практики Онтарио»). В рамках этого проекта осуществляется работа по объединению данных, получаемых от

врачей и пациентов, с административными данными о регистрации серьезных неблагоприятных событий и использовании медицинских услуг. Таким образом, «Большие Данные» собираются путем комбинации нескольких источников; это ценно для регуляторов, исследователей, плательщиков, пациентов и врачей.

Данные Всероссийского регистра больных РА (All-Russian register of patients with RA — ARRA) были представлены д.м.н. *Д.Е. Каратеевым*. С 2012 г. и до конца 2014 г. в регистр включено более 4500 пациентов, в первую очередь больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR 1987 и/или ACR/EULAR 2010, а также больных с вероятным РА и взрослых больных с ювенильным артритом. Основной тенденцией в использовании лекарственных препаратов является нарастание числа больных, получающих биологическую терапию, что достаточно определенно совпадает со снижением средних показателей активности болезни и увеличением количества пациентов с клинической ремиссией. В процессе обсуждения эксперты отметили, что темпы развития Всероссийского регистра ARRA впечатляют, однако, учитывая очень большую и гетерогенную популяцию больных, необходимо стремиться к более полному представительству в регистре всех регионов Российской Федерации. Была также обсуждена необходимость первоочередного накопления данных наблюдений, касающихся применения в клинической практике новых лекарственных препаратов, таких как первый представитель таргетных синтетических БПВП тофацитиниб (ТОФА).

*J. Askling* (Швеция) проинформировал экспертов о работе шведского регистра ARTIS. Это клинический регистр, в который поступают данные из других национальных реестров, таких как регистры онкологических заболеваний, туберкулеза и причин смерти, а также национальные демографические регистры. Ввод данных с веб-интерфейсом интегрирован в электронную медицинскую информационную систему. Интернет-ориентированный подход обеспечивает недорогой сбор данных в режиме реального времени, обратную связь пациента с врачом и является важным шагом в развитии электронной системы управления здравоохранением.

Вопросам формирования регистров SpA были посвящены выступления *N. Basu* (Великобритания) и *K. Pavelka* (Чехия). *N. Basu* подчеркнул, что критерии включения больных в регистры SpA требуют унификации и могут различаться даже в пределах одной страны. Так, в биологический регистр анкилозирующего спондилита (АС) Британского общества ревматологии (BSRBR-AS) первоначально включали пациентов, отвечающих модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС или визуализационным критериям ASAS, которым назначали ЭТЦ и АДА; относительно недавно этот регистр начал пополняться данными о пациентах, отвечающих клиническим критериям ASAS, и пациентах, получающих цертолизумаба пэгол. В то же время в Шотландский регистр больных АС (SIRAS) входят только больные с установленным диагнозом АС. При этом больные с нерентгенологическим SpA заметно отличаются от больных АС по возрасту, показателям активности и другим параметрам.

Чешский регистр ATTRA-AS содержит данные более 2000 больных (836 получающих АДА, 657 — ЭТЦ, 497 — ИНФ, 416 — голimumаб), включая пациентов как с рентгенологическим, так и с нерентгенологическим АС, кото-

## И Н Ф О Р М А Ц И Я

рые отличаются по показателям ASDAS, но не BASDAI. При оценке результатов терапии использовали анализ продолжительности лечения препаратами (drug survival analysis). Эксперты обратили внимание на то, что необходимо включать в регистр больных со всеми формами СпА, при этом следует избегать ретроспективной рекласификации пациентов. Доступность инструментальных исследований, в первую очередь магнитно-резонансной томографии, не должна быть барьером для включения больных в регистры СпА.

Значительный интерес вызвала тема внесения в регистры данных о новых противоревматических препаратах. Так, по препарату ТОФА в регистр CORRONA (США) уже включены данные о 543 больных РА, а в швейцарский регистр SCQM – о 133 больных, принимающих это новое лекарство в рамках клинической практики. Активное включение больных РА, получающих лечение ТОФА, запланировано в японском регистре IORRA. Во всех регистрах решение о назначении препарата по тем или иным зарегистрированным показаниям (при недостаточной эффективности синтетических БПВП или при неэффективности иФНО) принимает лечащий врач. В Российский регистр ARRA также планируется включить больных, получающих ТОФА (в настоящее время препарат принимают около 50 больных РА).

Большое внимание было уделено также вопросу о внесении в регистры другой новой группы противоревматических средств – биосимиляров. Для успешной работы в

этом направлении необходимо предусмотреть ряд технических характеристик БД регистра. Так, в шведском регистре ARTIS имеется возможность ретроспективной идентификации торгового наименования препаратов с одним и тем же международным непатентованным наименованием (МНН). Поскольку в ближайшем будущем можно ожидать быстрого увеличения числа зарегистрированных биосимиляров, в случае развития нежелательных реакций может возникнуть необходимость в более точной идентификации препарата, вплоть до внесения в регистры номера партии и упаковки.

Профессор *T. Kvien* сообщил, что в Норвегии активно начато применение двух биосимиляров ИНФ, что обусловлено значительным снижением стоимости лечения. Обсуждается вопрос о возможности замены оригинального ИНФ воспроизведенным препаратом. Поэтому, помимо внесения этой информации в регистр, запланировано проведение специального РКИ NOR-SWITCH, в котором будет изучаться переключение больных с оригинального препарата на биосимиляр.

В целом Европейский форум по регистрам стал подтверждением того, что регистры больных ревматическими заболеваниями – одно из наиболее активно развивающихся направлений ревматологии. Включение в этот процесс новых стран, таких как Россия, интеграция данных регистров на международном уровне представляются важнейшим условием успешного развития этого проекта.

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

## Резолюция по результатам мероприятий, приуроченных к Всемирному дню волчанки: конференции Ассоциации ревматологов России «Системная красная волчанка» и пресс-конференции «Всемирный день волчанки – заболевание с женским лицом» (27 апреля 2015 г.)

*Resolution on the results of events dedicated to the World Systemic Lupus Erythematosus Day:  
Systemic Lupus Erythematosus Conferences of the Association of Rheumatologists of Russia and the World  
Systemic Lupus Erythematosus Day is a Disease That has a Woman's Face Press Conference (April 27, 2015)*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-94-96>



10 мая ежегодно проходят мероприятия, посвященные **Всемирному дню волчанки**. В этом году Россия впервые присоединилась к информационной кампании, проводимой по всему миру. Наша страна, как и другие государства, вплотную столкнулась с «головной болью» XXI в. – аутоиммунными заболеваниями. Наиболее яркий и драматичный пример такого заболевания – системная красная волчанка (СКВ).

СКВ – тяжелое аутоиммунное заболевание, связанное с серьезными нарушениями в иммунной системе, которые приводят к выработке антител против ядер и других компонентов клеток организма человека. Это вызывает системное воспаление, затрагивающее кожу, суставы и жизненно важные органы – почки, ЦНС, сосудистое русло. Причины развития СКВ – это комплекс генетических, гормональных нарушений, факторов окружающей среды, и в первую очередь – ультрафиолетовое облучение, вирусные инфекции, некоторые лекарственные препараты, а также психические травмы, стресс, и др.

По статистике, во всем мире СКВ страдает более 5 млн человек, у 2/3 из них заболевание протекает с частыми обострениями, при этом без соответствующего лечения ремис-

сия достигается очень редко, и болезнь может быстро приводить к летальному исходу.

По данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в России около 0,1% взрослого населения страдает системными заболеваниями соединительной ткани, среди которых СКВ является самым распространенным. Большинство пациентов – женщины в возрасте от 18 до 35 лет: на 1 заболевшего мужчину приходится 9–11 женщин. Как отметил директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, президент Ассоциации ревматологов России (АРР), главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, академик РАН *Е.Л. Насонов*, среди всех заболеваний человека, хронические воспалительные болезни, в том числе аутоиммунные, сейчас входят на одно из первых мест.

Ранняя диагностика и адекватная терапия позволяют максимально увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с СКВ. Заведующий лабораторией интенсивных методов лечения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой профессор *С.К. Соловьев* не без основания считает, что благодаря достижениям мировой медицины и российских ревматологов прогноз у больных СКВ кардинально изменился – от абсолютно безнадежного до достаточно оптимистичного.

## И Н Ф О Р М А Ц И Я

К сожалению, имеющиеся в арсенале врачей лекарственные препараты для лечения СКВ, в первую очередь глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики, несмотря на высокую эффективность, вызывают серьезные побочные эффекты (остеопороз, сахарный диабет, ожирение, артериальную гипертензию, катаракту, бесплодие, увеличение риска инфекционных осложнений). Это может приводить к потере трудоспособности, а у женщин молодого возраста — к отказу от рождения детей.

«Современные достижения в лечении СКВ, снижение активности заболевания на основе использования инновационных лекарственных препаратов позволяют уменьшить дозу ГК и риск побочных эффектов», — отметил академик РАН *Е.Л. Насонов*. По словам д.м.н. *С.К. Соловьева*, благодаря успехам молекулярной биологии и фармакологии, врачи получили возможность применять лекарственные препараты, точно воздействующие на механизм заболевания, подавляющие выраженность воспаления, не причиняя серьезного ущерба иммунитету.

Как было отмечено, терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) позволяет не только добиваться ремиссии заболевания, но и уменьшать дозу ГК, снижая риск развития побочных эффектов. В настоящее время такая терапия применяется у пациентов с ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями суставов и, в отличие от СКВ, соответствующие препараты включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

На конференции присутствовала молодая пациентка с СКВ из Брянской области, которая рассказала, что на фоне стандартной терапии у нее наблюдается серьезное ухудшение, страдает психическое состояние, она не может работать. Будучи матерью двоих детей, она не справляется с домашним хозяйством, начались проблемы в отношениях с мужем.

Как отметила Президент Российской ревматологической ассоциации «Надежда» *Н. Булгакова*, специализированная помощь больным с ревматическими заболеваниями благодаря внедрению ГИБП, включенных в Перечень ЖНВЛП и Программу ОНЛС, улучшилась, прежде всего это касается лечения ревматоидного артрита, а для больных СКВ терапия ГИБП по-прежнему остается недоступной, несмотря на наличие этих препаратов в Национальных клинических рекомендациях по СКВ, утвержденных АРР. Ассоциация получает много обращений от больных СКВ в связи с отказами территориальных органов здравоохранения в обеспечении их инновационными препаратами, даже по жизненным показаниям, поскольку препа-

раты для лечения СКВ не входят в Перечень ЖНВЛП. Решение этого вопроса затягивается на долгие месяцы. Отсутствие адекватной терапии приводит к ранней инвалидизации, потере трудоспособности, социального статуса, нарушению репродуктивной функции, разрушению семей и даже летальным исходам. Чтобы исправить эту ситуацию требуются значительные затраты бюджетных средств, включающие как прямые медицинские расходы, так и расходы на социальную сферу. *Участники конференции обращаются к Минздраву России, а также другим государственным органам с призывом о срочной помощи пациентам с СКВ.*

В протоколе Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» № 12 от 21 марта 2015 г. отражены следующие важнейшие положения:

1. Изменить «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при СКВ», утвержденный приказом Минздрава России №761н от 9 ноября 2012 г., и «Стандарт специализированной медицинской помощи при СКВ (в дневном стационаре)», утвержденный приказом Минздрава России №654н от 7 ноября 2012 г., включив в эти стандарты современные ГИБП для лечения СКВ.

2. Утвердить «Стандарт медицинской помощи при СКВ в условиях стационара».

3. Для своевременного и адекватного обеспечения пациентов с СКВ лекарственными препаратами на региональном уровне внести современные ГИБП для лечения СКВ в перечень ЖНВЛП и в Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2014 г. №2782-р (Приложение №1).

Также участники конференции доводят до сведения пациентов с СКВ, что получить консультацию по СКВ всегда можно у высококвалифицированных ревматологов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва, Каширское шоссе, 34А), в том числе по предварительной записи по телефону: 8 (499) 614-4446 ([www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru)).

Кроме того, 16 мая в рамках Всемирного дня волчанки все желающие москвичи могут принять участие в Дне открытых дверей, который под эгидой столичного Департамента здравоохранения будет проходить в отделении ревматологии Городской клинической больницы №52 (Москва, Пехотная улица, 3, 5-й корпус, 6-й этаж), где пациенты с СКВ смогут проконсультироваться у квалифицированных врачей-ревматологов с 12.30 до 15.00. Предварительная запись на прием по телефону: 8 (499) 196-4565. Желательно иметь направление на консультацию ревматолога из поликлиники по месту жительства.

**Список мероприятий по ревматологии на 2015 г.**

- 14–17.05 – V Международный конгресс по нейропатической боли  
*Ницца, Франция*
- 15–16.05 – Школа «Ревматоидный артрит»  
*Москва, Россия*
- 27–29.05 – Всероссийская конференция «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии в клинической практике»  
*Казань, Россия*
- 27–30.05 – XVI Конгресс Европейской федерации национальных ассоциаций по ортопедии и травматологии  
*Прага, Чехия*
- 06–11.06 – Всемирный конгресс Международного общества физической и реабилитационной медицины  
*Берлин, Германия*
- 10–13.06 – Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (EULAR-2015)  
*Рим, Италия*
- 27–30.06 – Конференция по костной патологии у детей  
*Зальцбург, Австрия*
- 03–05.07 – V Латиноамериканский конгресс по аутоиммунитету  
*Сальвадор, Бразилия*
- 08–11.07 – IV Всемирная конференция-2015 по псориазу и псориазическому артриту  
*Стокгольм, Швеция*
- 03–06.09 – Конференция по системной красной волчанке  
*Вена, Австрия*
- 06–09.09 – IX Европейский конгресс по боли  
*Вена, Австрия*
- 06–09.09 – Европейский конгресс по вопросам иммунологии  
*Вена, Австрия*
- 06–09.09 – XVII конгресс Ассоциаций по ревматологии Азиатско-Тихоокеанского региона  
*Ченнаи, Индия*
- Сентябрь (даты уточняются) – Ежегодная конференция Северо-Западного федерального округа по ревматологии  
*Санкт-Петербург, Россия*
- 13–16.10 – Европейский конгресс терапевтов  
*Москва, Россия*
- 20–23.10 – Ежегодная научно-практическая конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Школа в рамках программы «Образование через всю жизнь»  
*Москва, Россия*
- 06–11.11 – Ежегодный научный конгресс Американской коллегии ревматологов  
*Сан-Франциско, США*
- 13–14.11 – Конференция Приволжского федерального округа по ревматологии  
*Саратов, Россия*
- 02–04.12 – Школа «Педиатрическая ревматология»  
*Москва, Россия*
- 11–12.12 – Конференция Сибирского федерального округа по ревматологии  
*Красноярск, Россия*