

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль
А. Баланеску, профессор, Румыния
Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова
Е. Кухарж, профессор, Польша
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан
И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
A.M. Lila, MD, DSc, St. Petersburg, 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
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel
A. Balanesku, MD, Romania
L.G. Groppa, MD, DSc, Chisinau, Moldova
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 «Роспечать»: **70678**

2015, том 9, № 3

Современная
 ревматология.
 2015;9(3):1–93

Отпечатано
 в типографии
 «Деком»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Белов Б.С.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Климова Н.В., Бочкова А.Г.

Оценка чувствительности и специфичности ASAS-критериев для периферического спондилоартрита у пациентов с ранним псориатическим артритом	10
---	----

Раскина Т.А., Королева М.В., Дыдыкина И.С., Малышенко О.С., Пинтова Г.А.

Динамика минеральной плотности кости на фоне 4-летней терапии ритуксимабом у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом	16
---	----

Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П.

Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике	21
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Антипова В.Н., Шлыкова М.А., Солодовникова Л.В., Смитиенко И.О.

Системные васкулиты: наблюдения из практики	26
---	----

Балабанова Р.М.

Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт)	30
---	----

ОБЗОРЫ

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

«Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения	33
---	----

Лиля А.М., Трофимов Е.А., Лиля В.А.

Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии	43
---	----

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

Голимумаб в лечении псориатического артрита: эффективность и безопасность	48
---	----

Каратеев Д.Е.

Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите	54
--	----

Каратеев А.Е., Мисиюк А.С.

Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли	61
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Гриценко Ю.П.

Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г.	70
--	----

Практическое руководство по мониторингу безопасности тофацитиниба (по материалам резолюции Экспертного совета от 14.10.2014 г., Москва)	73
---	----

ДИСКУССИЯ

Эрдес Ш.Ф.

Комментарии к статье «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?»	80
--	----

ИНФОРМАЦИЯ

Национальный саммит по ревматологии. Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита	83
---	----

C O N T E N T S

LECTURE

Belov B.S.

Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V., Klimova N.V., Bochkova A.G.

Estimation of the sensitivity and specificity of ASAS criteria for peripheral spondyloarthritis in patients with early psoriatic arthritis	10
--	----

Raskina T.A., Koroleva M.V., Dydykina I.S., Malysenko O.S., Pintova G.A.

Time course of bone mineral density changes during 4-year rituximab therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis	16
---	----

Gaidukova I.Z., Polyanskaya O.G., Aparkina A.V., Rebrov A.P.

Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings	21
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Antipova V.N., Shlykova M.A., Solodovnikova L.V., Smitienko I.O.

Systemic vasculitides: clinical cases	26
---	----

Balabanova R.M.

Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience)	30
---	----

REVIEWS

Karateev A.E., Karateev D.E., Ermakova Yu.A.

Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 2. Drug and non-drug treatments	33
--	----

Lila A.M., Trofimov E.A., Lila V.A.

Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options	43
---	----

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety	48
--	----

Karateev D.E.

Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis	54
---	----

Karateev A.E., Misiyuk A.S.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the first step in treating musculoskeletal pain	61
---	----

CLINICAL GUIDELINES

Vatutin N.T., Smyrnova A.S., Gritsenko Yu.P.

The diagnosis, treatment and prevention of gout: The 2014 international clinical guidelines	70
---	----

Practice guidelines for monitoring the safety of tofacitinib (according to the proceedings of the Expert Council resolution dated 14 October 2014, Moscow)	73
--	----

DISCUSSION

Erdes Sh.F.

Comments to the paper «Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?»	80
--	----

INFORMATION

National Rheumatology Summit. Place of adalimumab in current pharmacotherapy strategy for rheumatoid arthritis	83
--	----

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты

Белов Б.С.

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

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое прогрессирующее заболевание вирусной этиологии, протекающее с поражением ЦНС у больных с иммунодефицитом. Оно может развиваться как осложнение у больных с системными воспалительными ревматическими заболеваниями (в первую очередь с системной красной волчанкой), в том числе при проведении активной противоревматической терапии.

В статье изложены данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе заболевания, охарактеризована клиническая картина, описаны основные подходы к диагностике, приведены современные диагностические критерии. Представлен опросник, применяемый с целью мониторинга неврологического статуса. Подчеркивается важность такого мониторинга, так как ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом — потенциальным «триггером» ПМЛ — являются факторами, в наибольшей степени определяющими прогноз.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; клиника; диагностика; ревматические заболевания; противоревматическая терапия.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2015;9(3):4–9.

Progressive multifocal leukoencephalopathy: rheumatological aspects

Belov B.S.

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

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a severe progressive viral disease that affects the central nervous system in patients with immunodeficiency. It may develop as a complication in patients with systemic inflammatory rheumatic diseases (primarily in those with systemic lupus erythematosus), including that during active antirheumatic therapy. The paper presents data on the etiology, epidemiology, and pathogenesis of the disease, characterizes its clinical presentation, highlights main approaches to its diagnosis, and gives current diagnostic criteria. A questionnaire used to monitor neurological status is shown. The paper emphasizes the importance of this monitoring, for early diagnosis and timely cessation of PML treatment with a drug, a potential trigger, are factors that influence prognosis to the utmost degree.

Keywords: progressive multifocal leukoencephalopathy; clinical presentation; diagnosis; rheumatic diseases; antirheumatic therapy.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):4–9.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-4-9>

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — тяжелое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, возникающее вследствие реактивации полиомавируса (JC-вируса) при иммунодефицитных состояниях.

В 1958 г. К.Е. Astrom и соавт. [1] описали 2 случая ПМЛ, развившейся у пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинской лимфомой. По мере накопления информации об этом заболевании стало понятно, что «оно, оставаясь редким, является непредсказуемым, часто фатальным, а эффективные методы лечения отсутствуют» [2]. Для ревматологии актуальность данного вопроса обусловлена возможностью развития ПМЛ как опасного осложнения и в рамках системного воспалительного ревматического заболевания (РЗ), и на фоне иммуносупрессивной терапии.

Этиология

В 1971 г. В.Л. Padgett и соавт. [3] выделили из мозга больного, страдавшего ПМЛ и умершего от неходжкинской лимфомы, вирус, относящийся к семейству полиомавирусов. Он получил название «JC-вирус» по первым буквам имени и фамилии погибшего больного (John Cunningham).

Считается что ПМЛ по сути является оппортунистической вирусной инфекцией. JC-вирус представляет собой ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус, принадлежащий к семейству полиомавирусов. Капсид вируса содержит три вирусных белка: VP1, VP2 и VP3. Преобладающим является белок VP1, который образует вирусоподобные частицы, вызывающие иммунный ответ организма. Геном вируса разделен на ранний, поздний и некодируемый участки (non-coding control region — NCCR). В соответствии с различиями в NCCR выделяют два типа JC-вирусов — ар-

ЛЕКЦИЯ

хетип (классическая форма) и прототип (инвазивная форма). Одним из рецепторов JC-вируса является Т-связанный гликопротеин, представленный на поверхности большинства соматических клеток. Кроме того, JC-вирус способен связываться с серотониновыми рецепторами типа 5HT₂, представленными на различных типах клеток, включая почечный эпителий, В-лимфоциты, тромбоциты, глиальные клетки и нейроны. В большинстве этих клеток также определяется ДНК вируса.

JC-вирус распространен повсеместно. Предполагают воздушно-капельный и фекально-оральный пути заражения. Первичное инфицирование происходит в ранний период жизни и протекает асимптомно. Из миндалин и лимфоцитов периферической крови JC-вирус проникает в эпителиальные клетки почек, костный мозг и селезенку, где находится в состоянии персистенции (бессимптомного носительства). Антитела к JC-вирусу выделяются у здоровых индивидов в 50% (дети старше 11 лет) – 80% (взрослые старше 30 лет) случаев. Следующая стадия инфекции – реактивация вируса и его распространение в организме с предположительно гематогенным путем попадания в ЦНС.

Эпидемиология

В истории эпидемиологических исследований при ПМЛ условно выделяют три этапа. До 1990-х годов ПМЛ рассматривалась как редкая оппортунистическая инфекция, ее частота составляла 1:100 тыс. С 1958 по 1984 г. описано всего 230 случаев ПМЛ, связанных, как правило, с лимфопролиферативными заболеваниями. С начала 1990-х годов параллельно с ростом распространенности ВИЧ-инфекции заболеваемость ПМЛ в популяции выросла в 5 раз, и сегодня она достигает 1:20 тыс. ВИЧ-инфицирование является причиной ПМЛ в абсолютном большинстве случаев. Однако частота ПМЛ, развивающейся на фоне ВИЧ-инфекции, составляет, по неизвестным пока причинам, лишь 4–5%. Третий период характеризуется нарастанием распространенности ПМЛ вне ВИЧ-инфекции у больных с аутоиммунными заболеваниями в результате применения новых методов агрессивной иммунотерапии, в частности препаратов моноклональных антител.

Патогенез

На стадии носительства участок вирусной ДНК между ранними и поздними вирусными генами сохраняет стабильную последовательность. При нарушениях клеточного иммунитета по тем или иным причинам происходит перестройка этой последовательности, что ведет к реактивации вируса, инфицированию олигодендроцитов с последующим их лизисом и развитием массивной демиелинизации. Отмечено, что риск развития ПМЛ особенно высок при нарушениях клеточного, а не гуморального иммунитета. Эффекторами клеточного иммунитета являются CD8⁺ Т-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты). Они убивают инфицированные вирусами клетки при распознавании на них процессированных вирусных эпитопов (белков или их составных частей, выявляемых иммунной системой макроорганизма). Наличие в крови или спинномозговой жидкости (СМЖ) цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных в отношении JC-вируса, снижает риск возникновения ПМЛ и улучшает прогноз в случае ее развития. Следовательно, цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном от-

вете против вируса. Четкая ассоциация заболевания с ВИЧ-инфекцией и развитие в отсутствие последней случаев ПМЛ на фоне идиопатической CD4⁺ лимфоцитопении указывают на то, что CD4⁺ Т-лимфоциты также играют важную роль в борьбе с инфекцией, вызванной JC-вирусом [4]. Это подтверждается тем, что при развитии ремиссии ПМЛ у больных ВИЧ-инфекцией в результате высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) наблюдается рост числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в крови и СМЖ.

Патоморфология

Основное патоморфологическое проявление ПМЛ – демиелинизация, протекающая с увеличением и слиянием первоначальных очагов и, в тяжелых случаях, развитием некротических полостей. Характерен лизис олигодендроцитов, которые выглядят набухшими с увеличенными ядрами, содержащими эозинофильные включения, и дают положительную реакцию на белки и ДНК JC-вируса при иммуногистохимическом исследовании. Инфицированные олигодендроциты располагаются, как правило, по краям очагов демиелинизации. Также поражаются астроциты, которые иногда содержат многодольчатые гиперхроматические ядра и напоминают опухолевые клетки («причудливые» астроциты). Для ПМЛ также характерна слабая выраженность воспаления или его отсутствие в очагах поражения.

Клиническая картина

Клинические признаки классической ПМЛ неспецифичны. Заболевание характеризуется подострым (несколько дней) или постепенным (несколько недель) развитием неврологической и психопатологической симптоматики. Как правило, отсутствуют признаки инфекции, а также общемозговые и менингеальные симптомы. Чаще всего наблюдаются гемипарезы и гемипарестезии. В зависимости от локализации очагов поражения возможны нарушения зрения (гемианопсия), высших мозговых функций (афазия), психические расстройства. Примерно у 20% больных отмечаются эпилептические припадки. В финальной стадии заболевания наблюдаются деменция и кома. Течение вариабельно, летальный исход наступает в течение 10–12 мес.

В редких случаях реактивация вируса и развитие ПМЛ сопровождаются выраженной воспалительной реакцией. Описаны особые формы ПМЛ – гранулярно-клеточная невропатия (проявляющаяся изолированной мозжечковой симптоматикой), JC-менингоэнцефалит, JC-энцефалопатия (нарушение высших психических функций при отсутствии очаговой симптоматики) [5].

Диагностика

Диагноз ПМЛ основывается на определении JC-вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в СМЖ и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. ПЦР обладает высокой чувствительностью (72–92%) и специфичностью (92–100%) в диагностике ПМЛ. Однако с внедрением ВААРТ нередкими стали отрицательные результаты ПЦР у больных со СПИДом при характерных для ПМЛ симптомах и данных МРТ. Этот феномен объясняют возможностью подавления репликации вируса и снижением концентрации вирусной ДНК в СМЖ на фоне восстановления иммунитета при антиретровирусной терапии. В результате чувствительность определения JC-вирусной ДНК с по-

ЛЕКЦИЯ

мощью ПЦР у этих больных снизилась до 58%. Отрицательный результат ПЦР не исключен и при отсутствии ВААРТ вследствие возможного полиморфизма JC-вирусной ДНК.

К типичным МРТ-формам ПМЛ относят сливные, двусторонние (но при этом асимметричные) супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются темные и затылочные доли, реже — лобные, а также мозолистое тело. В случае поражения серого вещества чаще страдают таламус и базальные ганглии. При исследовании в T1-режиме очаги ПМЛ гипоинтенсивны без накопления контрастного вещества, в T2-режиме интенсивность сигналов в очагах поражения выше, чем в окружающей ткани мозга.

Стандартом диагностики ПМЛ считается гистологическое исследование биоптата головного мозга. Чувствительность и специфичность метода составляют 64–91 и 100% соответственно. В то же время нежелательные реакции при проведении биопсии встречаются в 2,9% случаев, а осложнения — в 8,4% [4].

Диагностические критерии

В соответствии с рекомендациями экспертов Американской академии неврологии (табл. 1, 2) диагноз определенной ПМЛ правомочен в тех случаях, когда имеются типичные клинические и нейровизуализационные данные и в СМЖ определяется JC-вирусная ДНК либо, помимо клинических и МРТ-признаков, выявляются типичные морфологические изменения в биоптате ткани мозга. Диагноз ПМЛ трактуется как вероятный при наличии только клинических и нейровизуализационных изменений, либо только классической патоморфологической триады, либо только вируса в олигодендроцитах при электронной микроскопии или иммуногистохимическом исследовании.

ПМЛ при ревматических заболеваниях

В 2007 г. L.N. Calabrese и соавт. [7] опубликовали статью, в которой проанализировали 36 случаев ПМЛ, развившейся на фоне различных РЗ, включая системную красную волчанку (СКВ, n=23), ревматоидный артрит (РА, n=2), гранулематоз с полиангиитом (n=4), дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ, n=6), системную склеродермию (ССД, n=1). Средний возраст пациентов с СКВ составил 43 года, с другими РЗ — 50 лет, доля женщин — 53 и 46% соответственно. Клиническая картина ПМЛ была типичной, характеризовалась быстро прогрессирующей очаговой неврологической симптоматикой и практически не отличалась от таковой при поражении ЦНС в рамках СКВ или системных васкулитах. JC-вирус выявлен в СМЖ с помощью ПЦР в 100% случаев (в 10 из 10) при СКВ и в 50% (в 3 из 6) при других РЗ. Обращала на себя внимание высокая вариабель-

Таблица 1. Клинические, МРТ- и лабораторные критерии диагноза ПМЛ [6]

Диагноз	Типичные клинические признаки	Типичные МРТ-признаки	Позитивная ПЦР в образцах СМЖ
Определенный	+	+	+
Вероятный	+	—	+
	—	+	+
Возможный	+	+	—
	—	—	+
Отвергнутый	—	—	—
	+	—	—
	—	+	—

Таблица 2. Патоморфологические критерии диагноза ПМЛ [6]

Диагноз	Классическая патоморфологическая триада*	Результаты иммуногистохимического исследования или электронной микроскопии	Позитивная ПЦР в образцах ткани мозга
Определенный	+	+	+
	+	—	+
	+	+	—
Вероятный	+	—	—
Возможный	—	+	—
Отвергнутый	—	—	—

* — демиелинизация, «причудливые» астроциты, увеличение ядер олигодендроцитов.

ность иммуносупрессии в течение 6 мес, предшествовавших развитию ПМЛ. Так, из 20 больных СКВ, данные о предшествующей терапии которых были доступны, 5 получали циклофосфамид (ЦФ), 8 — преднизолон в низких дозах (≤ 15 мг/сут) и/или гидроксихлорохин. При других РЗ терапия алкилирующими цитотоксиками и преднизолоном в низких дозах проводилась 5 и 2 пациентам соответственно. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что наличие фонового РЗ (особенно СКВ) само по себе имеет большое значение для развития ПМЛ наряду с лекарственной иммуносупрессией.

В США при анализе данных всех больных, выписанных из стационара с 1958 по 2005 г., выявлено 9675 случаев ПМЛ. В указанной когорте большинство составляли пациенты с ВИЧ-инфекцией (7934/82%), онкогематологическими заболеваниями (813/8,4%), солидными опухолями (274/2,83%). Среди больных с РЗ 43 (0,44%) случая ПМЛ отмечено при СКВ, 24 (0,25%) — при РА, 25 (0,26%) — при других системных заболеваниях соединительной ткани (синдром Шёгрена, ДМ/ПМ, ССД). При исключении иных факторов риска (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, трансплантация костного мозга или органов) частота ПМЛ у больных СКВ, РА, прочими РЗ и в общей популяции составила 4; 0,4; 2 и 0,2 на 100 тыс. выписанных пациентов соответственно. Авторы подчеркивают большую распространенность ПМЛ при СКВ по сравнению с другими РЗ даже при отсутствии данных о проводимой иммуносупрессивной терапии [8].

Анализ данных Шведского ревматологического регистра, включающего более 66 000 больных РА, выявил 3-крат-

ЛЕКЦИЯ

Таблица 3. Опросник для раннего выявления ПМЛ-симптомов при оценке безопасности препаратов в клинических испытаниях

Признаки	По сравнению с вашим обычным самочувствием были ли у вас существенные изменения в любой из следующих ситуаций?		При ответе «Да» получить описание признака (-ов) с примерами	Проведение тестов, документирование результатов
	да	нет		
1. Имеются ли у вас какие-либо стойкие проблемы со зрением (снижение зрения или двоение в глазах)? Есть ли затруднения при чтении?				Исследование полей зрения и окуломоторики
2. Имеются ли у вас какие-либо стойкие проблемы с речью или пониманием вашей речи другими людьми?				Выявление при разговоре с больным дисфагии и дизартрии. Попросить больного назвать несколько окружающих объектов и повторить многокомпонентные фразы
3. Испытываете ли вы стойкую слабость в руках или ногах?				Верхняя проба Барре или тест с фиксацией вращения руки. Оценка способности поднять любую ногу, постукивание пальцами кистей или стопами. Тест на мышечную силу
4. Вы заметили, что регулярно натываетесь на окружающие предметы или появились проблемы с почерком?				Попросить образцы почерка, провести специальные пробы (пальценосовая, коленно-пяточная, тандемная походка)
5. Испытываете ли вы стойкие трудности в понимании речи окружающих?				Способность выполнять серии команд
6. Есть ли у вас стойкие проблемы с памятью или мышлением?				Запомнить 3 объекта в течение 1 мин с отвлечением. Способность выполнять команды
7. Испытываете ли вы какое-либо стойкое онемение или иную потерю чувствительности?				Исследование чувствительности с обеих сторон при уколах иглой

ное нарастание частоты ПМЛ у этой категории пациентов по сравнению с популяционными данными: 1,0 и 0,3 случая на 100 тыс. пациентов-лет соответственно [9].

Значение проблемы ПМЛ для клиницистов, в том числе для ревматологов, существенно возросло, когда начали поступать сообщения о развитии этой патологии у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Так, развитие ПМЛ у 2 больных рассеянным склерозом и 1 пациента с болезнью Крона приостановило продвижение натализумаба, селективного ингибитора молекул адгезии, на который возлагались большие надежды при лечении ССД, РА и терминального илеита. Препарат был повторно разрешен к применению в 2006 г. с рядом ограничений. К концу 2012 г. стало известно о 312 случаях ПМЛ, возникших на фоне его использования. Показано, что предшествующее лечение иммуносупрессорами, наличие антител к JC-вирусу, применение натализумаба более 24 мес повышают вероятность развития ПМЛ до 11,1 на 1000 больных [10].

Из-за развития 4 случаев ПМЛ, закончившихся летально, в июне 2009 г. был отозван с рынка предназначенный для лечения псориаза препарат эфализумаб, представляющий собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, направленные против CD11a. Расчетная частота ПМЛ при лечении эфализумабом составила 7 на 10 000 пациентов, принимавших препарат [11].

Ритуксимаб (РТМ) — химерное моноклональное антитело к CD20-антигену В-клеток — активно используется для

лечения системных воспалительных РЗ. Хорошо известна связь применения РТМ с развитием ПМЛ у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. В 2006 г. на сайте Американской комиссии по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) появилось сообщение о 2 случаях развития ПМЛ у больных СКВ при лечении РТМ. После этого FDA обязала фармкомпанию-производителя внести соответствующие дополнения в инструкцию по применению препарата. В 2010 г. в базе данных AERS (Adverse Effect Reporting System) было идентифицировано 34 случая ПМЛ при системных воспалительных РЗ (при СКВ — 17, при РА — 10, при васкулитах — 4, при ДМ — 3). РТМ получали 14 пациентов (5 с СКВ, 6 с РА, 2 с криоглобулинемическим васкулитом и 1 с ДМ), ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) — 6, в том числе 5 — в качестве стартовой терапии с последующим назначением РТМ. Из 14 больных, леченных РТМ, 10 получали как минимум 1 базисный противовоспалительный препарат (БПВП). В 19 случаях применяли только БПВП, в том числе в 14 — алкилирующие препараты [12]. Двумя годами позже в этой же базе данных фигурировали 26 случаев верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ при лечении РТМ. Симптоматика ПМЛ появлялась в среднем через 15 и 5 мес после первой и последней инфузии РТМ соответственно [13]. Испанскими авторами представлен случай развития ПМЛ у больного с антисинтегальным синдромом при лечении РТМ [14].

ЛЕКЦИЯ

Опубликованы сообщения о развитии ПМЛ у больных РА, которым назначали инфликсимаб [15], этанерцепт [16], адалимумаб [17], тоцилизумаб (ТЦЗ) [18], метотрексат (МТ) [19], лефлуномид [20], а также у больных СКВ, получавших терапию микофенолата мофетилом [21]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо, в котором сообщалось о 2 случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, леченных белимумабом в пострегистрационном периоде [22].

С учетом нарастания числа рисков, при которых создаются оптимальные условия для пролиферации JC-вируса под влиянием медикаментозной иммунокоррекции, предложен термин «лекарственная ПМЛ» [23]. Исходя из эпидемиологических данных, L.H. Calabrese и соавт. [2] предложили условную градацию рисков, разработанную для лекарственной ПМЛ. В 1 класс включены натализумаб (фигурирует на рынке США) и эфализумаб (снят с производства) как препараты, обладающие высоким риском развития ПМЛ (1/10 000–1/100). Ко 2-му классу (низкий риск) отнесены РТМ, белимумаб, ЦФ, азатиоприн, микофенолата мофетил и МТ. В 3-й класс (очень низкий риск) входят иФНОα, абатацепт, ТЦЗ, анакинра, устекинумаб и тофацитиниб. Авторы подчеркивают необходимость информирования больного о риске развития ПМЛ, а также тщательно наблюдения за пациентом в процессе лечения указанными препаратами.

Лечение

Специфическое лечение ПМЛ не разработано. При развитии данной патологии целесообразно максимально снизить дозу глюкокортикоидов и цитотоксических препаратов. Некоторые авторы предлагают сочетание плазмафереза (5 сеансов через день) с последующим приемом аминохинолинового препарата мефлоцина и миртазипина (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина, за-

медляющий распространение JC-вируса путем блокирования специфических рецепторов) [24].

Профилактика

Всем больным с рассеянным склерозом, у которых предполагается лечение натализумабом, показано превентивное обследование на JC-вирусы (определение JC-антител в сыворотке крови методом ELISA). Однако проведение указанных исследований при РА представляется нецелесообразным, поскольку они не дают какой-либо прогностической информации из-за редкости ПМЛ у этих пациентов, а также высокой частоты JC-вирусного носительства. Как показано в недавно опубликованной работе германских авторов, частота выделения JC-вирусной ДНК в образцах мочи больных РА составила 33% [25].

В конце 2013 г. экспертами-неврологами FDA был разработан несложный опросник, позволяющий выявить ранние изменения зрения, речи, походки, сенсорики (восприятия), апперцепции (понимания), координации и особенностей личности при мониторинге больных, участвующих в клинических испытаниях препаратов с возможным риском развития ПМЛ (табл. 3) [26]. Подчеркивается важность такого мониторинга, так как ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом, «подозрительным» в отношении ПМЛ, являются факторами, в наибольшей степени влияющими на прогноз. По мнению D. Borie и J.M. Kremer [27], применение такого опросника для оценки состояния больного РА «не вызовет особых затруднений у ревматологов».

Таким образом, ПМЛ – редкое, но коварное заболевание, которое может встретиться в ревматологической практике. Следует постоянно помнить, в том числе при проведении активной противоревматической терапии, о возможности развития этой патологии у пациентов с системными воспалительными РЗ (в первую очередь с СКВ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958 Mar;81(1):93–111.
2. Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):119–23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167.
3. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet*. 1971;1(7712):1257–60.
4. Bag AK, Cure JK, Chapman PR, et al. JC-virus infection of the brain. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1564–76. doi: 10.3174/ajnr.A2035.
5. Tan SK, Koralnik I. JC, BK and other polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases*, 8th ed. New York: Saunders; 2015. P. 1574–89.
6. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1
7. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2116–28. DOI: 10.1002/art.22657.
8. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3761–5. doi: 10.1002/art.24966.
9. Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J; ARTIS Study Group. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1865–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201638.
10. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870–80. doi: 10.1056/NEJMoa1107829.
11. Kothary N, Diak IL, Brinker A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):546–51. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.033.
12. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043–51. doi: 10.1002/art.34468.
13. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with biologic therapy in rheumatic diseases: strengthening association with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl 10):369.
14. Belhassen-Garcia M, Rabano-Gutierrez A, Velasco-Tirado V, et al. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with antisynthetase syndrome. *Intern Med*. 2015;54(5):519–24. doi: 10.2169/intermalmedicine.54.2748
15. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG.

Л Е К Ц И Я

- A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum* 2010; 62(11):3191–5. doi: 10.1002/art.27687
16. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72–4. doi:10.1007/s10165-006-0530-2.
17. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204978
18. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(15):1307–9. Epub 2009 Aug 3. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1926>.
19. Lach B, Connolly B, Wüthrich C, Koralnik JJ. Inflammatory infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Neuropathology*. 2014;34(1):39–44. doi: 10.1111/neup.12045.
20. Rahmlow M, Shuster EA, Dominik J, et al. Leflunomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1538–9. doi: 10.1001/archneur.65.11.1538.
21. Molloy ES. PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S28–32. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.07.
22. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». [The letter of the Federal service for supervision in the sphere of health № 02И-110/14 dated February, 07 2014 «About new data about safety of drug Benlysta». (in Russ.)]. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>.
23. Vinhas de Souza M, Keller-Stanislawski B, Blake K, et al. Drug-induced PML: a global agenda for a global challenge. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):747–50. doi: 10.1038/clpt.2012.4.
24. Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):680–6. doi: 10.1007/s11910-012-0313-4.
25. Verheyen J, Maizus K, Feist E, et al. Increased frequency of JC-polyomavirus detection in rheumatoid arthritis patients treated with multiple biologics. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(5):613–8. doi: 10.1007/s00430-015-0390-5/
26. US Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Briefing document for the joint meeting of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (CIDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRMAC). December, 9, 2013. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugs/AdvisoryCommittee/UCM377618.pdf.
27. Borie D, Kremer JM. Considerations on the appropriateness of the John Cunningham virus antibody assay use in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun 17. pii: S0049-0172(15)00141-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.003

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

Оценка чувствительности и специфичности ASAS-критериев для периферического спондилоартрита у пациентов с ранним псориатическим артритом

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Климова Н.В., Бочкова А.Г.

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

Цель исследования — определение чувствительности и специфичности критериев ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для периферического спондилоартрита (СпА) при раннем псориатическом артрите (рПсА).

Материал и методы. Обследовано 45 больных (17 мужчин и 28 женщин) с рПсА, соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), средний возраст — 37 лет, длительность заболевания — 1 год и 20 больных (9 мужчин и 11 женщин) с признаками периферического СпА, соответствующих критериям ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group), средний возраст — 23 года, длительность заболевания — 2,25 года (контрольная группа). Оценивали 78/76 болезненных/припухших суставов, энтезисы по MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), наличие воспалительной боли в позвоночнике по критериям ASAS, псориаза, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, мочеполовой и/или кишечной инфекции, семейный анамнез по СпА. Выполняли рентгенографию кистей, дистальных отделов стоп и таза, стадию сакроилиита оценивали по Kellgren. Определяли HLA-B27, СРБ, СОЭ. Рассчитывали чувствительность/специфичность, отношение правдоподобия результатов, клиническую значимость критериев.

Результаты. 41/4 и 31/14 пациентов с рПсА соответствовали/не соответствовали I и II сету критериев. Чувствительность/специфичность I сета — 91,1/10%, II сета — 68,8/95%. 1 пациент с рПсА и 2 пациента в контрольной группе не соответствовали ни одному из сетов признаков. Общая чувствительность/специфичность — 97,8/10%.

В контрольной группе чувствительность/специфичность I сета составила 91,1/100%, II сета — 68,8/100%. Для рПсА отношение правдоподобия положительного результата оказалось высоким для II (13,78) и низким для I (1,01) сета признаков.

Заключение. I сет признаков критериев ASAS для периферического СпА имеет низкое значение для выявления рПсА, II сет показал высокую значимость для диагностики рПсА, так как включает основные клинические проявления заболевания. Для классификации ПсА могут быть использованы как критерии ASAS для периферического СпА, так и CASPAR.

Ключевые слова: периферический спондилоартрит; ранний псориатический артрит; ASAS-критерии; чувствительность; специфичность.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Климова НВ, Бочкова АГ. Оценка чувствительности и специфичности ASAS-критериев для периферического спондилоартрита у пациентов с ранним псориатическим артритом. Современная ревматология. 2015;9(3):10–15.

Estimation of the sensitivity and specificity of ASAS criteria for peripheral spondyloarthritis in patients with early psoriatic arthritis

Loginova E. Yu., Korotaeva T. V., Klimova N. V., Bochkova A. G.

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

Objective: to estimate the sensitivity and specificity of ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) criteria for peripheral spondyloarthritis (SpA) in patients with early psoriatic arthritis (ePsA).

Subjects and methods. Examinations was made in 45 patients (17 men and 28 women) with ePsA meeting the CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) criteria (mean age, 37 years; disease duration, 1 year) and in 20 patients (9 men and 11 women) with signs of peripheral SpA meeting the ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) criteria (mean age, 23 years; disease duration, 2.25 years; control group). The investigators estimated 78/76 tender/swollen joints and entheses using MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) and assessed the presence of inflammatory spinal pain according to the ASAS criteria, psoriasis, uveitis, inflammatory bowel diseases, genitourinary and/or enteric infections, and a family history of SpA. They also performed X-ray studies of the hand and distal portions of the foot and pelvis and graded sacroiliitis using the Kellgren scores. HLA-B27, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate were determined. The sensitivity/specificity, likelihood ratios, and clinical value of criteria were calculated.

Results. 41/4 and 31/14 patients with ePsA met/unmet Criteria Sets I and II. The sensitivity/specificity of Sets I and II was 91.1/10% and 68.8/95%, respectively. One patient with ePsA and two patients in the control group did not meet one of the sing sets. The total sensitivity/specificity was 97.8/10%. In the control group, the sensitivity/specificity of Sets I and II was 91.1/100% and 68.8/100%, respectively. For ePsA, the positive likelihood ratio proved to be high for Set II (13.78%) and low for Set I (1.01).

Conclusion. ASAS Criteria Set I for peripheral SpA is of low value in identifying ePsA and Sign Set II shows a high value in diagnosing ePsA as it includes the major clinical manifestations of the disease. Both the ASAS for peripheral SpA and CASPAR criteria may be used for the classification of PsA.

Keywords: peripheral spondyloarthritis; early psoriatic arthritis; ASAS criteria; sensitivity; specificity.

Contact: Elena Yuryevna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Klimova NV, Bochkova AG. Estimation of the sensitivity and specificity of ASAS criteria for peripheral spondyloarthritis in patients with early psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):10–15.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-10-15>

В 2009 г. международной рабочей группой по изучению спондилоартритов (СпА) — ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) с целью более ранней диагностики анкилозирующего спондилита (АС) были предложены новые классификационные критерии СпА [1, 2], которые пришли на смену критериям ESSG (The European Spondyloarthropathy Study Group) 1991 г. [3] и критериям В. Амго и соавт. 1990 г. [4]. В новой классификации выделено два варианта течения СпА: аксиальный — с преимущественным поражением позвоночника, к которому относят ранний дорентгенологический СпА и АС; периферический — с преимущественным поражением периферических суставов.

Периферический СпА включает псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и недифференцированный СпА, при которых на первый план выходят периферические симптомы — артрит, энтезит или дактилит. Чтобы соответствовать критериям периферического СпА (рис. 1), пациенты

Артрит, ИЛИ энтезит, ИЛИ дактилит ПЛЮС

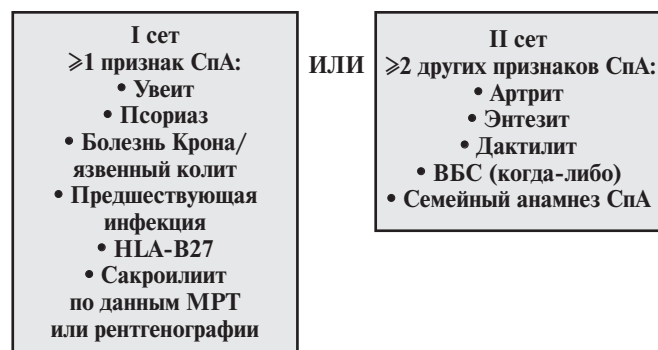


Рис. 1. Классификационные критерии ASAS для периферического СпА [1]

без боли в позвоночнике, имеющие только периферические симптомы (артрит, или энтезит, или дактилит), должны иметь хотя бы один признак, характерный для СпА, из I сета симптомов или хотя бы два признака СпА из II сета.

Известно, что ПсА отличается большим разнообразием клинических проявлений и для раннего выявления таких пациентов международной группой экспертов по ПсА GRAPPA в 2006 г. были предложены классификационные критерии CASPAR (CIASsification criteria for Psoriatic ARthritis), хорошо зарекомендовавшие себя на практике (специфичность — 98,7%, чувствительность — 91,4%; табл. 1) [5].

Как правило, все классификационные критерии тестируются на определенной валидированной популяции, преимущественно длительно болеющих пациентов. Применимость классификационных критериев в когорте пациентов с

ранним артритом мало изучена. Однако известно, что у 67% пациентов, страдающих СпА менее 2 лет, первым симптомом является артрит [6]. Поэтому в клинике ранних артритов актуальным является проведение дифференциальной диагностики между СпА и ПсА. Таким образом, тестирование классификационных критериев ASAS для периферического СпА и CASPAR в когорте больных ранним артритом представляется очень важным.

Целью настоящего исследования было определение чувствительности и специфичности классификационных критериев ASAS для периферического СпА у больных ранним ПсА (рПсА).

Материал и методы. В исследование включено 45 больных рПсА (17 мужчин и 28 женщин), соответствующих критериям CASPAR 2006 г., средний возраст — 37 [30; 48] лет (min 22 — max 64 года), средняя длительность ПсА 1 [0,5; 1,5] год (min 0,3 — max 2,5 года). У всех больных проводили целенаправленный сбор анамнеза для выявления семейного анамнеза по псориазу и СпА, мочеполовой и/или кишечной инфекции, клинический осмотр, стандартное ревматологическое обследование, оценивали 78 болезненных и 76 припухших суставов.

Выполняли клиническую оценку энтезисов с помощью индекса MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) в 13 точках прикрепления энтезисов: 1-е костохондральное сочленение справа и слева, 7-е костохондральное сочленение справа и слева, передние и задние верхние ости подвздошных костей справа и слева, остистый отросток L₅, места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по градации: «да» — 1 балл или «нет» — 0 баллов, максимальный счет — 13. У всех пациентов оценивали наличие воспалительной боли в спине (ВБС) по критериям ASAS [7]: боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью, длительно — более 3 мес, присутствуют 4 из 5 следующих признаков: начало в возрасте до 40 лет; постепенное начало; улучшение после физических упражнений; отсутствие улучшения после отдыха; ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Всем пациентам выполняли рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп, обзорную рентгенографию таза в стандартных проекциях. Оценивали выраженность рентгенологических признаков сакроилита по стадиям (с I по IV по Kellgren), определенным сакроилитом считали двусторонние изменения, соответствующие II–IV стадиям, или односторонние изменения, соответствующие III–IV стадиям. Определяли HLA-B27, уровень СРБ (в мг/л) в сыворотке крови и СОЭ по методу Вестергрена (в мм/ч).

В контрольную группу включено 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с признаками СпА, без признаков аксиального поражения, соответствующих критериям

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ESSG, средний возраст — 23 [20,5; 28,5] года (16–40 лет), средняя длительностью периферического артрита — 2,25 [0,96; 8,0] года (min 0,25 — max 16,3 года).

У всех пациентов, включенных в исследование, применяли два сета критериев ASAS для периферического СпА 2009 г.

При статистической обработке данных рассчитывали медиану (Me) и квартили (Q_{25} и Q_{75}), минимум (min) — максимум (max), частоту признака (в %). Для расчета чувствительности и специфичности определяли следующие показатели:

а — число пациентов с рПсА, соответствующих критерию;

б — число пациентов группы контроля, соответствующих критерию;

с — число пациентов с рПсА, не соответствующих критерию;

д — число пациентов группы контроля, не соответствующих критерию.

При этом рассчитывали следующие характеристики:

1) чувствительность критерия как доля соответствующих критерию пациентов с рПсА среди всех больных с рПсА — $a/(a+c)$;

2) специфичность критерия как доля не соответствующих критерию пациентов контрольной группы среди всех пациентов этой группы — $d/(b+d)$;

3) прогностичность положительного результата — $a/(a+b)$;

4) прогностичность отрицательного результата — $d/(c+d)$;

5) диагностическая эффективность критерия — $(a+d)/(a+b+c+d)$;

6) отношение правдоподобия положительного результата критерия — $a/(a+c)$, отнесенное к $b/(b+d)$;

7) отношение правдоподобия отрицательного результата критерия — $c/(a+c)$, отнесенное к $d/(b+d)$.

Клиническое значение критериев для выявления рПсА оценивали по показателям отношения правдоподобия [8] (табл. 2).

Данные анализировали в программе Statistica 10.

Результаты. У всех пациентов с рПсА отмечался периферический артрит (100%), у 33 (73,3%) — энтезит, у 32 (71,1%) — дактилит, у 40 (88,9%) — псориаз кожи в момент осмотра или в прошлом, у 1 (2,2%) — псориаз ногтей, 4 (8,9%) пациента имели семейный анамнез по псориазу. На ВБС в прошлом указали 24 (53,3%) пациента. HLA-B27 обнаружен у 11 (24,4%) пациентов, рентгенологически достоверный сакроилиит — у 7 (15,5%), предшествующая инфекция (уретрит) в анамнезе — у 1 (2,2%; рис. 2, а–д). Увеита, ВЗК или семейного анамнеза по СпА не было ни у одного пациента.

Среди больных рПсА из I сета признаков критериев ASAS для периферического СпА псориаз имелся у 41 паци-

Таблица 1. Критерии CASPAR 2006 г. для ПсА

Чтобы соответствовать критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥ 3 баллов из следующих 5 категорий:

Категории	Баллы
1. Псориаз: в момент осмотра в анамнезе в семейном анамнезе	2 1 1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит: в момент осмотра (припухлость всего пальца) в анамнезе	1 1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Таблица 2. Отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста (критерия)

Клиническое значение	Ранг ОП+	Ранг ОП-
Высокое	>10	$<0,1$
Умеренное	5–10	0,1–0,2
Низкое, но в ряде случаев полезное	2–5	0,5–0,2
Очень низкое, не имеющее пользы	1–2	0,5–1
Отсутствует	1	1

Примечание. Здесь и в табл. 5: ОП — отношение правдоподобия.

ента (у 1 — псориаз ногтей), предшествующая инфекция мочеполового тракта (уретрит) за 1 мес до начала артрита — у 1, HLA-B27 — у 11, сакроилиит по данным рентгенографии — у 7 (табл. 3). Увеита и ВЗК не выявлено ни у одного пациента. Таким образом, по результатам тестирования по I сету признаков 41 пациент с рПсА соответствовал критериям ASAS для периферического СпА и 4 пациента не соответствовали этим критериям.

Из II сета признаков критериев ASAS у пациентов с рПсА артрит сочетался с ВБС (когда-либо) у 24, с энтезитом — у 33, с дактилитом — у 32, семейного анамнеза по СпА не было ни у одного пациента (табл. 4). Таким образом, по результатам тестирования по II сету признаков 31 пациент с рПсА соответствовал критериям ASAS для периферического СпА и 14 пациентов им не соответствовали.

У всех пациентов контрольной группы (100%) отмечался периферический артрит, у 6 (30%) — энтезит, у 2 (10%) — увеит, у 18 (90%) — HLA-B27, у 1 (5%) — ВБС. В этой группе отсутствовали дактилит, определенный сакроилиит, псориаз кожи в момент осмотра или в анамнезе, а также семейный анамнез по СпА. Таким образом, 18 пациентов контрольной группы соответствовали критериям ASAS для периферического СпА по I сету признаков и 1 пациент соответствовал этим критериям по II сету признаков. Ни один



Рис. 2. Клинические проявления рПсА. а — энтезит в месте прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости слева, ахиллобурсит; б — острый дактилит II пальца левой стопы; в — двусторонний сакроилиит II–III стадии по Келлгрену на рентгенограмме костей таза; г — псориаз волосистой части головы; д — периферический артрит мелких суставов кистей и стоп

из пациентов контрольной группы не соответствовал критериям CASPAR для ПсА.

В I и во II сете признаков соответствовало/не соответствовало критериям ASAS 41/4 и 31/14 пациентов с рПсА.

Таким образом, при рПсА критерии ASAS для периферического СпА для I сета признаков показали чувствительность 91,1%, специфичность 10%, а для II сета признаков — чувствительность 68,8%, специфичность 95%. Только 1 пациент с рПсА и 2 пациента в контрольной группе не подпадали ни под один из сетов критериев ASAS для периферического СпА. Следовательно, общая чувствительность и специфичность критериев ASAS для периферического СпА составила 97,8 и 10% соответственно.

В контрольной группе критерии ASAS для периферического СпА в I сете показали чувствительность 91,1%, специфичность 100%, во II сете признаков — чувствительность 68,8%, специфичность 100%.

Для II сета признаков критериев ASAS отношение правдоподобия положительного результата (ответ на критерии) составило 13,78, что говорит о высоком клиническом значении данного сета для выявления больных рПсА. Для I сета признаков критериев ASAS отношение правдоподобия положительного результата составило 1,01, что указывает на отсутствие клинического значения этого сета для выявления рПсА (табл. 5).

Обсуждение. В нашем исследовании у больных рПсА классификационные критерии ASAS для периферического СпА продемонстрировали высокую чувствительность и низкую специфичность в I сете и среднюю чувствительность и высокую специфичность во II сете. Это согласуется с недавно опубликованными результатами оценки чувствительности и специфичности критериев ASAS для периферического СпА и критериев CASPAR для ПсА в Лейденской когорте пациентов с ранним артритом длительностью до 2 лет (Leiden Early Arthritis Clinic — EAC) [9].

Вначале авторы оценили распространенность СпА и ПсА среди 2011 пациентов с ранним периферическим артритом, среди которых оказалось 150 пациентов с ПсА и 76 с другими СпА. В контрольную группу вошло 226 больных с другими ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, недифференцированным артритом, постстрептококковым артритом, остеоартрозом, подагрой, саркоидозом). Затем проверили этих пациентов на соответствие классификационным критериям, чтобы определить, могут ли эти сету критериев помочь ревматологам в диагностике раннего периферического артрита. В этом исследовании критерии CASPAR показали наивысшую чувствительность — 88,7% для больных рПсА. Критерии ASAS для периферического СпА продемонстрировали наивысшую чувствительность для всех разновидностей СпА, включая ПсА — 48,7%.

Анализ клинических проявлений показал существенные различия в указанных выше группах: при ПсА у подавляющего большинства больных (133 пациента) ревматоидный фактор отсутствовал, значительно реже выявлялись антиген HLA-B27 и энтезит, в 10 раз чаще — псориаз и дактилит. Во то же время асимметричный артрит суставов нижних конечностей был обнаружен в группах с одинаковой частотой. Отмечено, что при СпА в 2 раза чаще, чем при ПсА, отмечалась ВБС, в 3 раза чаще — рентгенологические признаки сакроилиита, а положительный ответ на прием нестероидных противовоспалительных препаратов при ПсА отсутствовал. Предшествующая инфекция в 6 раз чаще имела также в группе СпА по сравнению с ПсА и контролем. Интересно, что у 12,7% больных с ПсА были выявлены костные проли-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ферации на краях суставных поверхностей, которые при других вариантах СпА и в группе контроля отсутствовали. По сравнению с Лейденской когортой в нашей группе больных рПсА чаще выявлялись дактилит — 71,1% против 36,7%, энтезит — 73,3% против 11,3%, ВБС — 53,3% против 8,7%, антиген HLA-B27 — 24,4% против 15,2% и определенный сакроилиит — 15,5% против 9,4%.

Представленные данные позволили авторам сделать вывод, что классификационные критерии ASAS для периферического СпА недостаточно хорошо подходят в качестве диагностических когорте больных с рПсА, так как не отражают весь спектр его проявлений. В то же время в другом исследовании показана одинаковая распространенность ПсА (17%) у 100 больных псориазом при использовании критериев CASPAR и критериев ASAS для периферического СпА. Повидимому, это связано с тем, что у всех больных, включенных в исследование, отмечались периферический артрит и дактилит [10]. Такое же мнение высказывают W.J. Taylor и P.C. Robinson [11], подчеркивая, что критерии ASAS для периферического СпА не создавались с целью диагностики ПсА. Хотя ПсА относится к СпА, в ранней стадии это прежде всего периферический артрит. Симптомы поражения позвоночника могут отсутствовать или присоединяться позже и носить непостоянный характер. Так, в шведской когорте больных рПсА [12] у 124 из 135 обследованных выявлялся периферический артрит и лишь у 7 отмечались признаки спондилита.

Современный метод визуализации — магнитно-резонансная томография (МРТ) — позволяет выявить воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях в ранние сроки болезни, что широко используется при ранней диагностике АС и аксиального СпА. К недостаткам нашего исследования можно отнести то, что мы не применяли МРТ крестцово-подвздошных сочленений. Однако в настоящее время имеются данные, что у больных рПсА МРТ-активный сакроилиит встречается относительно редко — лишь в 38–41% случаев [13, 14], при этом он тесно ассоциируется с ВБС и наличием HLA-B27. Остается неясным, может ли добавление этого признака существенно увеличить выявление рПсА.

Полученные нами данные показывают, что I сет признаков имеет низкое значение для выявления рПсА, в то же время II сет, в который включены основные клинические проявления ПсА (артрит, дактилит и энтезит), имеет высокое значение для диагностики ПсА в ранней стадии.

В заключение необходимо отметить, что исследования в области диагностики и классификации СпА и ПсА про-

Таблица 3. *Результаты тестирования пациентов с рПсА по I сету признаков критериев ASAS для периферического СпА*

Главный симптом	Признаки СпА из I сета	Число пациентов
Артрит есть	Псориаз есть	40
	Псориаза нет	1
	HLA-B27+ HLA-B27-	4*

* — пациенты, не соответствующие критериям (здесь и в табл. 4).

Таблица 4. *Результаты тестирования пациентов с рПсА по II сету признаков критериев ASAS для периферического СпА*

Главный симптом	Признаки СпА из II сета			Число пациентов
Артрит есть	Энтезит есть	Дактилит есть		25
		Дактилита нет	ВБС есть	4
	Энтезита нет	Дактилит есть	ВБС нет	4*
			ВБС есть	2
		Дактилита нет	ВБС нет	5*
				5*

Таблица 5. *Результаты оценки клинического значения I и II сетов критериев ASAS*

Показатель	Сет		
	I	II	I или II
Чувствительность	0,911	0,689	0,978
Специфичность	0,1	0,95	0,1
ОП положительного результата	1,01	13,78	1,09
ОП отрицательного результата	0,89	0,33	0,22
Прогностичность положительного результата	0,69	0,97	0,71
Прогностичность отрицательного результата	0,33	0,58	0,66
Диагностическая эффективность	0,66	0,769	0,71

должаются. Очевидно, что новые критерии ASAS для периферического и аксиального СпА следует рассматривать лишь в качестве классификационных, так как они в первую очередь отражают все клиническое многообразие генетически сходных заболеваний. Использование этих критериев в клинической практике действительно позволяет выделить пациентов со СпА среди всех пациентов с воспалительными заболеваниями суставов. В то же время среди исследователей растет понимание того, что внедрение современных методов визуализации крестцово-подвздошных сочленений, таких как МРТ, направлено в первую очередь на раннюю диагностику СпА, а не на то, чтобы лишить заболевания этой группы их нозологической индивидуальности [15]. В целом для классификации ПсА могут быть использованы как критерии ASAS для периферического СпА, так и критерии CASPAR. Однако, с точки зрения диагностики ПсА, критерии CASPAR являются более детализированными и в большей степени отражают основные проявления заболевания. В то же время не исключено, что значение такого признака, как костная пролиферация («new bone formation») будет уточняться так как, несмотря на его специфичность для ПсА, в ранних стадиях этот признак выяв-

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

ляется редко. Так, С.О. Красненко и соавт. [16] отметили распространенность костных пролифераций лишь у 18% больных рПсА, преимущественно асимметричным полиартритом, длительностью до 2 лет, а S. D'Angelo и соавт. [17] — только у 4,7% больных с очень ранним ПсА, длительностью менее 1 года, с преимущественно энтезо-олигоартритом, причем чувствительность критериев CASPAR в этой когорте больных составила 77%. Поэтому некоторые авторы

предлагают внедрить упрощенную версию критериев CASPAR без включения этого рентгенологического признака [18], что особенно важно в дерматологии, где доступность инструментальных методов диагностики ограничена. Все это не снижает значения критериев CASPAR, которые почти 10 лет с успехом используются для диагностики ПсА как в реальной клинической практике, так и в международных исследованиях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):375–80. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc.
3. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218–27.
4. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85–9.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.
6. Rojas-Vargas M, Munoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of Spondyloarthritis — data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):404–9. doi: 10.1093/rheumatology/ken506. Epub 2009 Feb 10.
7. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: A real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784–8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
8. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug;47(4):429–33.
9. Van den Berg R, Gaalen F, van der Helm-van Mil A, et al. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1366–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201081. Epub 2012 Apr 13.
10. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1489–93. doi: 10.1007/s10067-014-2651-x. Epub 2014 May 8.
11. Taylor WJ, Robinson PC. Classification Criteria: Peripheral Spondyloarthropathy and Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):317. doi: 10.1007/s11926-013-0317-3.
12. Lindqvist UR, Alenius GM, Husmark T, et al. The swedish early psoriatic arthritis register — 2-years follow-up: a comparison with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):668–73. Epub 2008 Feb 15.
13. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):85–8. Epub 2003 Sep 16.
14. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Лучихина ЕЛ и др. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений в дифференциальной диагностике ранних полиартрикулярного псориатического и ревматоидного артрита (данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):31–6. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Luchikhina EL, et al. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint in differential diagnosis of early polyarticular psoriatic and rheumatoid arthritis (study data REMARKA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):31–6. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-31-36>
15. Robinson PC, Wordsworth BP, Reveille JD, Brown MA. Axial spondyloarthritis: a new disease entity, not necessarily ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):162–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202073. Epub 2012 Oct 25.
16. Красненко СО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ. Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии, рентгенологического и клинического исследования кистей и стоп у больных с ранним псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):149–53. [Krasnenko SO, Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):149–53. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-642>
17. D'Angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):368–70. doi: 10.3899/jrheum.080596. Epub 2009 Feb 4.
18. Canete JD, Dauden E, Queiro R, et al. Recommendations for the coordinated management of psoriatic arthritis by rheumatologists and dermatologists: a Delphi study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Apr;105(3):216–32. doi: 10.1016/j.adengl.2013.07.003. Epub 2014 Mar 20.

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.

Динамика минеральной плотности кости на фоне 4-летней терапии ритуксимабом у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом

Раскина Т.А.¹, Королева М.В.¹, Дыдыкина И.С.², Малышенко О.С.¹, Пинтова Г.А.³.

¹ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Россия;

¹650000, Кемерово, ул. Ворошилова 22А; ²115522, Москва, Каширское ш., 34А; ³654041, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23

Цель исследования — оценка динамики минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра на фоне 4-летней терапии ритуксимабом (РТМ) у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 женщин в постменопаузе с достоверным диагнозом РА. Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа (n=44) получала комбинированную терапию РТМ и метотрексатом (МТ); 2-я группа (n=35) — монотерапию МТ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США).

Результаты. Установлено статистически значимое повышение показателей МПК и Т-критерия шейки бедра по сравнению с исходными показателями через 3 года наблюдения в группе больных, получавших РТМ. В группе пациенток, получавших монотерапию МТ, статистически значимого изменения денситометрических показателей шейки бедра не отмечено. Аналогичная положительная динамика МПК наблюдалась через 4 года терапии РТМ и МТ.

Выводы. После 2 курсов терапии отмечена стабилизация показателей МПК шейки бедра у больных РА. После 3 курсов лечения определялась положительная динамика денситометрических показателей, которая сохранялась и к 4-му курсу терапии.

Ключевые слова: женщины в постменопаузе; ревматоидный артрит; остеопороз; минеральная плотность кости; ритуксимаб.

Контакты: Королева Марина Валерьевна; 576078@mail.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Королева МВ, Дыдыкина ИС и др. Динамика минеральной плотности кости на фоне 4-летней терапии ритуксимабом у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2015;9(3):16–20.

Time course of bone mineral density changes during 4-year rituximab therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis

Raskina T.A.¹, Koroleva M.V.¹, Dydykina I.S.², Malysenko O.S.¹, Pintova G.A.³

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

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

³Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia;

¹22A, Voroshilov St., Kemerovo 650000; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³23, Kutuzov St., Novokuznetsk 654041

Objective: to estimate the time course of bone mineral density (BMD) changes during 4-year rituximab (RTM) therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Seventy-nine postmenopausal women with a valid diagnosis of RA were followed up. According to the basic therapy option, all the patients were allocated into two groups: 1) 44 patients who received combination therapy with RTM and methotrexate (MT); 2) 35 patients who had MT monotherapy. BMD was estimated by dual-energy X-ray absorptiometry using an Excell XR-46 stationary dual-energy X-ray bone densitometer (Norland, USA).

Results. There was a statistically significant increase in femoral neck BMD and T score as compared to the baseline values in the RTM group after 3 years of follow-up. The MT monotherapy group showed no statistically significant densitometric changes in the femoral neck. The similar positive BMD changes were observed 4 years following RTM and MT therapy.

Conclusion. Following 2 therapy cycles, femoral neck BMD parameters were noted to be stabilized in the patients with RA. After 3 therapy cycles, there was a positive densitometric change that remained by the fourth therapy cycle.

Keywords: postmenopausal women; rheumatoid arthritis; osteoporosis; bone mineral density; rituximab.

Contact: Marina Valerievna Koroleva; 576078@mail.ru

For reference: Raskina TA, Koroleva MV, Dydykina IS, et al. Time course of bone mineral density changes during 4-year rituximab therapy in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):16–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-16-20>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только воспалением синовиальной оболочки суставов, но и разрушением костной ткани. РА занимает одно из ведущих мест в спектре терапевтической патологии, ассоциирующейся с вторичным остеопорозом (ОП) [1]. Околосуставной ОП является одним из наиболее ранних признаков и диагностических критериев РА [2], который обнаруживается уже на 6-й неделе заболевания [3]. Диффузный ОП присоединяется на более поздних этапах развития болезни и характеризуется преимущественным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Социальное значение ОП определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности и, соответственно, большими материальными затратами в области здравоохранения. Согласно данным Российской ассоциации по остеопорозу, каждая 3-я женщина и каждый 4-й мужчина старше 50 лет в нашей стране страдают ОП. Наибольшую опасность ОП представляет для женщин в постменопаузе — вероятность наступления перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53%, что существенно превышает вероятность появления у них болезней сердечно-сосудистой системы или рака молочной железы [1, 4].

Развитие ОП и суставной деструкции при хроническом ревматоидном воспалении имеет общие патогенетические механизмы и связано с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией «провоспалительных» и недостаточным синтезом «антивоспалительных» цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приводящим к активации остеокластогенеза и повышению костной резорбции [5, 6].

Клиническая характеристика больных РА в зависимости от варианта базисной терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа
Давность заболевания, годы:		
<1	0	0
1–4	2 (4,5)	6 (17,1)
5–9	10 (22,7)	9 (25,7)
≥10	32 (72,8)	18 (57,2)
Иммунологическая характеристика:		
серопозитивные	40 (90,9)	31 (88,6)
серонегативные	4 (9,1)	4 (11,4)
Степень активности:		
1	5 (11,4)	5 (14,3)
2	13 (29,5)	13 (37,1)
3	26 (59,1)	17 (48,6)
Рентгенологическая стадия:		
I	1 (2,3)	4 (11,4)
II	16 (36,4)	12 (34,3)
III	18 (40,9)	16 (45,7)
IV	9 (20,4)	3 (8,6)
Функциональный класс:		
I	3 (8,8)	0
II	36 (81,8)	19 (54,4)
III	5 (11,4)	15 (42,8)
IV	0	1 (2,8)

Примечание. В скобках — процент больных.

Установлено, что ранний период болезни характеризуется высокой скоростью прогрессирования деструкции суставов, в связи с чем для быстрого подавления воспаления рекомендуется назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

До недавнего времени считалось, что антителопродуцирующие В-клетки играют вторичную роль при РА, вырабатывая IgM, IgG, IgA, ревматоидный фактор. Сегодня несомненна способность В-клеток презентировать широкий спектр аутоантигенов, необходимых для полноценной активации Т-лимфоцитов. Обсуждается и эффекторная роль В-клеток в развитии суставной деструкции при РА, которая реализуется за счет синтеза «провоспалительных» цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1 и лимфотоксина [7].

Прогресс в лечении РА связан с расширением возможностей ранней диагностики РА, позволяющей проводить активную, тщательно контролируемую терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта заболевания, и с разработкой нового класса противовоспалительных средств — ГИБП [8]. Одним из ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

Цель исследования — оценить динамику МПК шейки бедра на фоне 4-летней терапии РТМ у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 79 пациенток с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, женский пол, постменопауза, согласие на участие в исследовании, прием МТ в стабильной дозе на протяжении всего периода наблюдения, постоянный прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах. **Критерии исключения:** наличие хронических заболеваний, влияющих на метаболизм кости (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная не-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

достаточность), прием диуретиков, системных глюкокортикоидов (ГК) более 3 мес, отказ от участия в исследовании.

Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа (n=44) получала комбинированную терапию МТ (средняя доза — $13,18 \pm 0,30$ мг/нед) и РТМ (1000 мг внутривенно капельно дважды с интервалом в 14 дней, среднее количество курсов — $3,43 \pm 0,13$); 2-я группа (n=35) — монотерапию МТ в сопоставимых дозах (средняя доза — $13,57 \pm 0,33$ мг/нед).

Клиническая характеристика больных обеих групп представлена в таблице.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст женщин 1-й группы составил 51,0 [46,5; 58,0] год, 2-й группы — 53,8 [47,0; 62,0] года ($p=0,41$), длительность РА — 15,9 [9,0; 20,5] и 12,29 [8,0; 18,0] года соответственно ($p=0,075$). У большинства пациенток отмечалась III рентгенологическая стадия (40,9% в 1-й и 45,7% во 2-й группе) и II функциональный класс (81,8 и 54,4% соответственно) РА.

МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Exceell XR-46 (Norland, США; в г/см²) и по Т-критерию (в величинах стандартных отклонений — SD — от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей). Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Т-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости. Для оценки динамики МПК денситометрию проводили 1 раз в 4 года.

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

Результаты. Через 12 мес терапии статистически значимых различий уровня МПК и Т-критерия в шейке бедра относительно исходных данных как в 1-й, так и во 2-й группе не получено: в 1-й группе исходная МПК (МПК₀) составила $0,7641 \pm 0,017$ г/см², через 12 мес (МПК₁) — $0,7753 \pm 0,018$ г/см² ($p=0,42$), во 2-й группе МПК₀ достигала $0,7894 \pm 0,02$ г/см², МПК₁ — $0,7680 \pm 0,021$ г/см² ($p=0,65$). При анализе динамики Т-критерия отмечены аналогичные закономерности: в 1-й

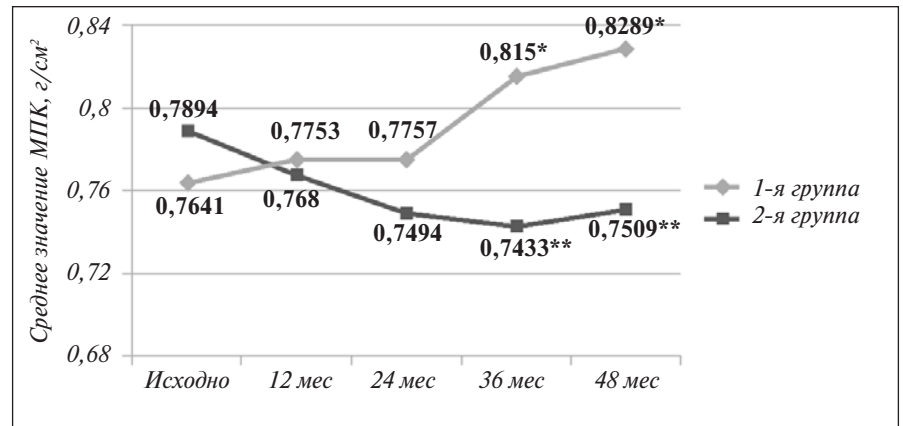


Рис. 1. Динамика МПК шейки бедра у женщин в постменопаузе, страдающих РА, на фоне различных вариантов терапии. Здесь и на рис. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями 1-й группы

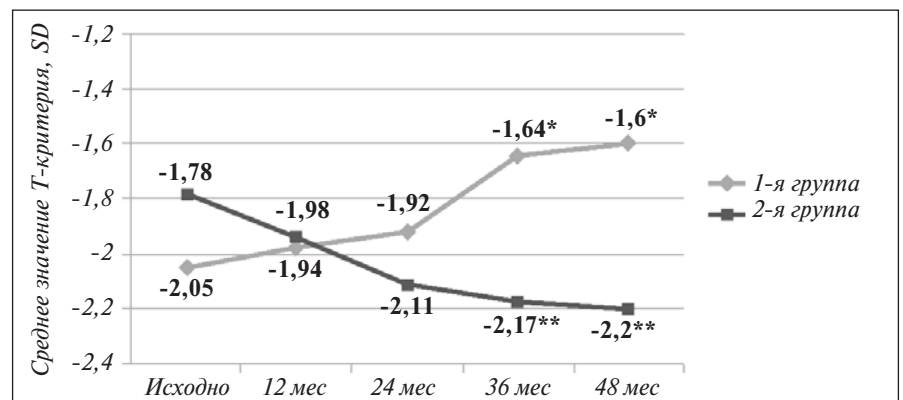


Рис. 2. Динамика Т-критерия шейки бедра у женщин в постменопаузе, страдающих РА, на фоне различных вариантов терапии

группе исходно этот показатель (Т-критерий₀) равнялся $-2,07 \pm 0,14$ SD, через 12 мес (Т-критерий₁) — $-1,98 \pm 0,15$ SD ($p=0,52$), во 2-й группе — соответственно $-1,78 \pm 0,18$ и $-1,88 \pm 0,18$ SD ($p=0,75$; рис 1, 2).

Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес лечения. Однако в 1-й группе определялась тенденция к стабилизации показателей МПК: МПК₀ — $0,7641 \pm 0,017$ г/см², через 24 мес (МПК₂) — $0,7757 \pm 0,018$ г/см² ($p=0,36$), Т-критерий₀ — $-2,07 \pm 0,14$ SD, через 24 мес (Т-критерий₂) — $-1,95 \pm 0,14$ SD ($p=0,18$); во 2-й группе абсолютные значения МПК шейки бедра снизились, хотя и не достигли уровня статистической значимости: МПК₀ — $0,7894 \pm 0,02$ г/см², МПК₂ — $0,7494 \pm 0,019$ г/см² ($p=0,39$), Т-критерий₀ — $-1,78 \pm 0,18$ SD, Т-критерий₂ — $-2,11 \pm 0,17$ SD ($p=0,09$).

Через 36 мес наблюдения отмечена положительная динамика показателей МПК и Т-критерия шейки бедра по сравнению с исходными данными у женщин 1-й группы: МПК₀ — $0,7641 \pm 0,017$ г/см², через 36 мес (МПК₃) — $0,8150 \pm 0,020$ г/см² ($p=0,033$), Т-критерий₀ — $-2,07 \pm 0,14$ SD, через 36 мес (Т-критерий₃) — $-1,64 \pm 0,17$ SD ($p=0,022$). Во 2-й группе (монотерапия МТ) имело место снижение абсолютных значений указанных показателей, не достигшее, однако, уровня статистической значимости.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительном анализе денситометрических показателей в двух группах больных РА через 36 мес терапии установлено, что в группе, получавшей РТМ, МПК и Т-критерий оказались статистически значимо выше соответствующих показателей, чем в группе монотерапии МТ ($p=0,034$ и $p=0,009$ соответственно). Данные результаты позволяют предположить, что для накопления положительного эффекта продолжительность терапии РТМ должна составлять не менее 36 мес.

При оценке МПК через 48 мес лечения в 1-й группе сохранялось статистически значимое увеличение МПК и Т-критерия относительно исходных данных: МПК₀ — $0,7641 \pm 0,017$ г/см², через 48 мес (МПК₄) — $0,8289 \pm 0,022$ г/см² ($p=0,045$), Т-критерий₀ — $-2,07 \pm 0,14$ SD, через 48 мес (Т-критерий₄) — $-1,60 \pm 0,17$ SD ($p=0,048$). В отличие от больных с комбинированной терапией РТМ + МТ в группе пациенток с монотерапией МТ отмечалось снижение абсолютных значений денситометрических показателей относительно исходных данных, не достигавшее уровня статистической значимости: МПК₀ — $0,7894 \pm 0,02$ г/см², МПК₄ — $0,7509 \pm 0,027$ г/см² ($p=0,20$), Т-критерий₀ — $-1,78 \pm 0,18$ SD, Т-критерий₄ — $-2,20 \pm 0,24$ SD ($p=0,13$).

При сравнительном анализе МПК и Т-критерия в двух группах больных РА установлено, что через 48 мес терапии в группе больных, получавших РТМ, изучаемые показатели были статистически значимо выше соответствующих показателей в группе монотерапии МТ ($p=0,013$ и $p=0,015$ соответственно).

Обсуждение. В данной работе установлено снижение МПК шейки бедра у всех женщин в постменопаузе с диагнозом РА, что согласуется с многочисленными клиническими данными о негативном влиянии РА на системное ремоделирование костной ткани [4, 9].

К настоящему времени получены данные о влиянии на МПК различных БПВП, применяемых для лечения РА. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано отсутствие отрицательного влияния малых доз МТ, применяемых у пациентов для лечения РА, на риск развития ОП и частоту малотравматических переломов [10]. Терапия ингибитором ФНОα инфликсимабом вызывает сниже-

ние концентрации растворимого RANKL («прорезорбтивный» цитокин) и нормализацию концентрации остеопротегерина («антирезорбтивный» медиатор), тем самым положительно влияя на МПК [8, 11]. Существуют единичные исследования влияния РТМ на костное ремоделирование. В исследованиях REFLEX и IMAGE [12, 13] продемонстрирована способность комбинированной терапии РТМ и МТ замедлять прогрессирование суставной деструкции при РА. M.J. Boumans и соавт. [14] считают, что уменьшение числа синовиальных предшественников остеокластов и экспрессии RANKL, а также увеличение показателя OPG/RANKL в сыворотке объясняет протективный эффект РТМ в отношении прогрессирования суставной деструкции при РА. G. Wheeler и соавт. [15], изучавшие роль В-клеток в формировании кости и ее резорбции при воспалении у пациентов с РА, наблюдали на фоне терапии РТМ снижение клинической активности заболевания и замедление костного ремоделирования.

Активный воспалительный процесс — очевидная причина не только суставной деструкции, мышечной слабости, ведущих к функциональным нарушениям, но и снижения МПК и как следствие — переломов костей. РТМ вызывает деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов, дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, среди которых центральное место в развитии синовиального воспаления, прогрессирующей костной деструкции и системных проявлений при РА занимают ФНОα, ИЛ6 и ИЛ1β [8].

В настоящей работе отмечена тенденция к стабилизации показателей МПК после 2 курсов терапии РТМ, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ. Положительное влияние терапии РТМ на МПК шейки бедра достоверно определяется после 3 курсов и сохраняется к 4-му курсу.

Таким образом, терапия РТМ, приводящая к деплеции В-клеток, у пациентов с РА обеспечивает уменьшение воспалительной активности и замедление деструкции, но ее влияние на системное костное ремоделирование требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Дыдыкина ИС, Алексеева ЛИ. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):13–7. [Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):13–7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1454>
- Каратеев ДЕ, Раденска-Лоповок СГ, Насонова ВА. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. Терапевтический архив. 2003;(5):12–20. [Karateev DE, Radenska-Lopovok SG, Nasonova VA. Synovium in early rheumatoid arthritis: clinical and morphological comparisons. *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(5):12–20. (In Russ.)].
- Раскина ТА, Летаева МВ. Минеральная плотность костной ткани у мужчин при различных клинических вариантах ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):21–4. [Raskina TA, Letaeva MV. Bone mineral density in males with different clinical types of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):21–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-598>
- Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie*. Klinicheskie rekomendatsii [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 270 p.]
- Goldring SR. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(Suppl 1):S12. DOI 10.1186/ar1518
- Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*. 2006 Jan;12(1):17–25. Epub 2005 Dec 13.
- Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;1(прил):3–22. [Nasonov EL. The use of rituximab in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*.

- 2009;1(suppl):3–22. (In Russ.)].
8. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС;2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS;2012. 344 p.]
9. Kanis JA, Johanson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun;19(6):893–9. Epub 2004 Jan 27.
10. Григорьева НВ. Метотрексат и костная ткань. Новости медицины и фармации. 2009;19(293). [Grigor'eva NV. Methotrexate and bone. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2009;19(293). (In Russ.)].
11. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor (B ligand in serum of rheumatoid arthritis and their normalization after antitumor necrosis factor a treatment. *Arthritis Rheum*. 2002 Jul;46(7):1744–53.
12. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary effectiveness and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793–806.
13. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):39–46. doi: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
14. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):108–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200198. Epub 2011 Nov 8.
15. Wheeler G, Hogan VE, Teng YK, et al. Suppression of bone turnover by B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*. 2011 Dec;22(12):3067–72. doi: 10.1007/s00198-011-1607-0. Epub 2011 Apr 6.

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.

Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике

Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П.

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

Цель исследования — оценка разных схем лечения анкилозирующего спондилита (АС). Выполнен ретроспективный анализ особенностей применения местных и пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов в амбулаторной практике.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с АС, госпитализированных в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид в течение последнего года (не менее 3 курсов по 14 дней каждый). Средний возраст пациентов составил $42,6 \pm 10,9$ года, длительность заболевания — $11,9 \pm 8,2$ года, мужчин было 83,33%.

Диагностику АС проводили на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). Выполняли общеклиническое обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, СРБ, общий белок, альбумины, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза сыворотки крови). Активность АС определяли с помощью индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Оценивали подвижность осевого скелета, ротацию в шейном отделе позвоночника. Анализировали терапию, которую пациенты получали на момент госпитализации, и рекомендации лечащих врачей при выписке пациентов из стационара.

Проводили анкетирование врачей ($n=100$) амбулаторного звена Саратова для уточнения целей и способов назначения противовоспалительных препаратов.

Результаты. Показано, что врачи амбулаторного звена применяли комплексную трехкомпонентную терапию у 53,12% пациентов с АС, двухкомпонентную — у 45%, монокомпонентную — у 2%. У пациентов, получавших трехкомпонентную терапию (комбинация 200 мг/сут нимесулида, 4–8 мг/сут тизанидина и местная форма НПВП), при сопоставимом уменьшении боли установлена большая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, у которых терапия включала только НПВП.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; хроническая воспалительная боль в спине; подвижность аксиального скелета; тизанидин; нимесулид.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ, Ребров АП. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2015;9(3):21–25.

Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings Gaidukova I.Z., Polyanskaya O.G., Aparkina A.V., Rebrov A.P.

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

Objective: to assess different treatment regimens for ankylosing spondylitis (AS). The specific features of using topical and oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and myorelaxants in outpatient settings were retrospectively analyzed.

Subjects and methods. The investigation enrolled 96 AS patients admitted to the Department of Rheumatology, Saratov Regional Clinical Hospital, in 2010 to 2012, who took nimesulide during the last year (at least three 14-day cycles). The patients' mean age was 42.6 ± 10.9 years; disease duration was 11.9 ± 8.2 years; 83.33% were male.

The diagnosis of AS was based on the 1984 modified New York criteria. Physical examination (clinical blood analysis, clinical urinalysis, C-reactive protein, total protein, albumins, urea, creatinine, glucose, bilirubin, serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) was made. AS activity was determined using the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Axial skeleton mobility and cervical spine rotation were evaluated. Therapy received by the patients at the moment of hospitalization and the attending physicians' recommendations for discharging patients from the hospital were analyzed.

Saratov outpatient physicians were interviewed using a questionnaire to specify the aims and procedures of using anti-inflammatory drugs.

Results. The outpatient physicians ($n=100$) were shown to use three-, two-, and one-component therapy in 53.12, 45, and 2% of the AS patients, respectively. Higher lumbar spine mobility and comparably reduced pain were established in the patients receiving three-component

therapy (a combination of nimesulide 200 mg/day, tizanidine 4–8 mg/day, and topical NSAIDs) than those who had NSAIDs only.

Key words: ankylosing spondylitis; chronic spinal inflammatory pain; axial skeleton mobility; tizanidine; nimesulide.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidulova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV, Rebrov AP. Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-21-25>

Спондилоартрит — группа системных воспалительных заболеваний, для которых характерны частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, наличие периферического моно- или олигоартрита, серонегативность по ревматоидному фактору, отсутствие ревматоидных узелков, семейные случаи заболевания, ассоциация с HLA-B27-антигеном, частое развитие энтезита, типичные внесуставные проявления (увейт, поражение кожи и слизистых оболочек, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) [1]. Наиболее типичным представителем данной группы заболеваний является анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — АС [1]. Наличие боли в спине воспалительного характера является обязательным проявлением заболевания [2]. Известно, что болевой синдром в позвоночнике в большинстве случаев сопровождается мышечным спазмом, наличие которого в свою очередь является фактором, усугубляющим болевой синдром и спазм [3, 4]. Этот «порочный круг» способствует хронизации боли и ограничению функциональных способностей пациента [3, 5]. Для лечения основных проявлений АС применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5–8]. Эффективность пероральных НПВП не вызывает сомнений. Вместе с тем системные НПВП отличаются несколько меньшей эффективностью в лечении энтезита (видимо, из-за меньшей концентрации действующего вещества в аваскулярной зоне энтезисов). В то же время показана большая эффективность местных форм НПВП по сравнению с плацебо при терапии энтезита у больных остеоартрозом [9]. У больных АС эффективность местных форм НПВП специально не изучалась, хотя известно, что эти препараты продемонстрировали хорошие результаты в лечении энтезита различной локализации, а энтезит — одно из основных проявлений АС.

Недостаточно изучено и применение миорелаксантов центрального действия у больных АС. Одним из таких препаратов является тизанидин (сирдалуд) [6]. Тизанидин — имидазолиновый агонист α_2 -адренорецепторов центрального действия, который показан при состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом (инфаркт головного мозга, повреждение позвоночника, системная склеродермия, острая боль в спине) [10–13]. Тизанидин эффективен при острой боли в спине [10, 14]. Уже в 1988 г. Н. Berry и D.R. Hutchinson [15] установили, что при острой боли в спине применение комбинации тизанидина с ибупрофеном эффективнее, чем монотерапия ибупрофеном. В ряде работ показано, что препарат в большей степени уменьшает боль и потребность в НПВП при наличии боли в покое, чем при боли во время движения [16, 17], что, вероятно, обусловлено большей выраженностью спастического компонента ночной боли. А. Papek и соавт. [17] выявили, что добавление тизанидина к ацеклофенаку способствует не только уменьшению боли в спине, но и в большей степени восстановлению подвижности позвоночника, чем монотерапия ацеклофенаком.

Все приведенные выше сведения относятся к лечению пациентов с острой болью в спине. Вместе с тем нас интересовало лечение пациентов с АС с воспалительным характером боли, которая, по определению, является хронической. Данные о применении тизанидина при хронической боли в спине скудны и противоречивы. В обзоре, опубликованном A.P. White и соавт. [18], отмечено, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать миорелаксанты пациентам с хронической болью в спине, так как к настоящему времени эта проблема изучалась в небольшом числе исследований, включавших неоднородные по генезу боли группы пациентов (с травмами, дегенеративно-деструктивными, воспалительными и другими заболеваниями позвоночника).

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности комплексной противовоспалительной терапии и терапии миорелаксантами у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов с диагнозом АС, госпитализированных в отделение ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид (найз) в течение последнего года (не менее 3 курсов по 14 дней каждый). Средний возраст пациентов составлял $42,6 \pm 10,9$ года, длительность заболевания — $11,9 \pm 8,2$ года, мужчин было 80 (83,33%). Диагноз АС устанавливали на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984) [2]. Пациентам проводили общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень СРБ (исследовали с помощью высокочувствительного метода); общий белок, альбумины, мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза сыворотки крови. Активность АС определяли по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [19]. Для оценки подвижности осевого скелета оценивали расстояние затылок — стена, ротацию в шейном отделе позвоночника, боковую подвижность в поясничном отделе позвоночника, подвижность в поясничном отделе позвоночника с помощью модифицированного теста Шобера [20]. Анализировали терапию, которую пациенты получали на момент госпитализации, и рекомендации лечащих врачей при выписке пациентов из стационара.

Проводили анкетирование 100 врачей амбулаторного звена Саратова для уточнения способов и целей назначения НПВП.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel, 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с применением критерия Шапиро — Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; для признаков с рас-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов с АС

Параметр	Тизанидин		Без тизанидина (n=45)
	4 мг/сут (n=20)	8 мг/сут (n=31)	
Возраст, годы	40,42±7,2	41,1±10,3	41,2±10,2
Мужчины/женщины	16/4	26/5	38/7
Длительность АС, годы	14,18±9,5	16,1±8,2	15,8±8,8
Возраст начала АС, годы	26,4±7,1	28±9,1	27,2±11,8
Возраст установления диагноза АС, годы	37,4±8,1	36,6±11,1	37,4±11,33
BASDAI, мм	23,2±21,3	22,2±21,1	28,5±25,1
СРБ, мг/л	9,1±1,2	8,2±4,9	8,8±3,3
СОЭ, мм/ч	14,3±1,9	13,58±2,0	15,8±1,9
Тест Шобера, см	2,2±1,0	3,9±3,3*.*	1,3±1,1*

Примечание. * — достоверные различия с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут ($p<0,05$); ** — достоверные различия с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 8 мг/сут с показателями пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут и не принимавших этот препарат ($p<0,05$).

мальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых групп, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более двух независимых групп использовали методы дисперсионного анализа: параметрический дисперсионный анализ для нормально распределенных данных и ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. Согласно данным вы-

писок из медицинской документации,

за год до начала исследования большинство пациентов имели высокую активность заболевания: у 85 (88,54%) пациентов BASDAI составил ≥ 4 , уровень СРБ — 12,44 [2,2; 26,2] мг/л, СОЭ — 18 [14; 24] мм/ч. На фоне лечения высокая активность заболевания (BASDAI $\geq 4,0$) сохранялась у 18 (18,6%) пациентов. Установлено, что 51 (53,1%) пациент в постоянном режиме в течение года, предшествующего госпитализации, принимал нимесулид (найз) 200 мг/сут совместно с тизанидином (сирдалуд). При этом 20 пациентов получали тизанидин в дозе 4 мг/сут, 31 — 8 мг/сут, 45 больных не принимали миорелаксанты. Пациенты, принимавшие 4 и 8 мг/сут препарата, и пациенты, не принимавшие миорелаксанты, не различались по активности и длительности заболевания (см. таблицу), получали сопоставимую терапию НПВП и сходную базисную терапию.

Основные причины для добавления местных форм НПВП к системной противовоспалительной терапии, по мнению врачей-терапевтов амбулаторного звена Саратова, представлены на рис.1. При анализе особенностей терапии НПВП установлено, что только 2% пациентов не получали местные формы этих препаратов из-за того, что врач считал их неэффективными (см. рис. 1). Спектр местных НПВП, которые врачи назначали пациентам в сочетании с нимесулидом внутрь, представлен на рис.2.

Важно отметить, что на фоне лечения у всех пациентов достигнуто одинаковое уменьшение боли и лабораторной активности заболевания. Это свидетельствует о том, что в купировании болевого синдрома миорелаксанты не имеют ведущего значения и основной эффект получен благодаря назначению противовоспалительной терапии. При этом подвижность поясничного отдела позвоночника различалась у пациентов, принимавших и не принимавших миорелаксанты. У пациентов, получавших миорелаксанты, сохранялась значимо большая подвижность в поясничном отделе позвоночника. Причем увеличение дозы миорелаксанта ассоциировалось с сохранением большей подвижности поясничного отдела позвоночника.

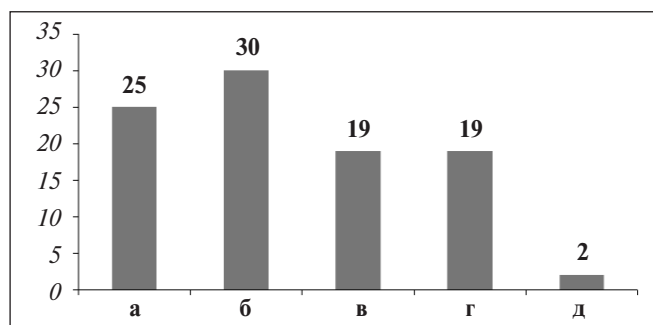


Рис. 1. Количество врачей, считающих приоритетной ту или иную причину для назначения местных форм НПВП. а — комбинированная терапия для сокращения курса лечения системными НПВП; б — комбинированная терапия для усиления эффекта системных форм НПВП; в — монотерапия при преобладании местных симптомов; г — наличие противопоказаний к назначению системных НПВП; д — неэффективность местных форм НПВП

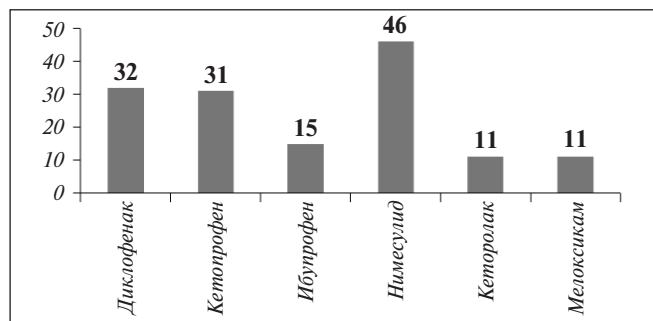


Рис. 2. Количество врачей амбулаторного звена, назначавших местные формы НПВП пациентам с болью в нижней части спины

пределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Ме [Q₁; Q₃], где Ме — медиана, Q₁ и Q₃ — первый и третий квартили. Для обработки данных с нор-

При исследовании общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи значимых различий между группами пациентов с АС, принимавших и не принимавших различные дозы миорелаксанта, не установлено. На фоне комплексной терапии НПВП и миорелаксантом зафиксировано 4 случая 3-кратного повышения уровня печеночных трансаминаз, не потребовавших отмены лечения.

Обсуждение. Основной целью лечения больных АС, согласно рекомендациям ASAS/EULAR (Assessment of SpondyloArthritis International Society/European Lique Against Rheumatism), является максимально долгое сохранение удовлетворительного качества жизни путем достижения контроля над основными симптомами заболевания и воспалением, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, а также сохранения/нормализации функциональной активности и социальной адаптации [21]. Достижение этой цели имеет свои ограничения, так как пациенты с АС из-за формирования синдесмофитов и деформации позвоночника часто испытывают боль в спине не только воспалительного, но и механического и спастического характера, а, следовательно, для уменьшения боли в спине и увеличения подвижности позвоночника недостаточно только противовоспалительной терапии. Исследования показывают, что использование современных препаратов, купирующих воспаление, включая генно-инженерные биологические агенты, позволяет достигнуть ответа ASAS40 только у 40% пациентов с АС [22–25]. Таким образом, необходим комплексный подход к лечению пациентов с хронической воспалительной болью в спине.

Нами установлено, что в реальной клинической практике для лечения пациентов с АС врачи амбулаторного звена назначают не только пероральные, но и местные формы НПВП, а также миорелаксанты. Эффективность применения местных форм НПВП показана во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Несмотря на малую концентрацию действующего вещества в ткани при использовании местных форм, их эффективность несомненна и может быть объяснена как непосредственным влиянием на ноцицепторы, так и уменьшением выраженности энтезита (особенно в аваскулярной части энтезиса). Интересно, что миорелаксанты не рекомендованы для лечения боли в спине на основании сравнительного анализа уменьшения боли в спине при применении/неприменении препаратов. Вместе с тем нам представляется, что основной целью назначения миорелаксантов является их потенциальное действие на подвижность позвоночника. Одновременное воздействие на боль за счет комплексного использования местных и пероральных форм НПВП и на спазм за счет назначения миорелаксантов способствует сохранению большей подвижности позвоночника, чем монотерапия противовоспалительными препаратами. Следует отметить, что в клинических исследованиях тизанидин назначали в дозе 2–36 мг/сут; а в инструкции по применению рекомендовано применять препарат в

минимальной дозе 2–6 мг/сут, после чего следует титровать дозу с учетом эффективности и индивидуальной переносимости [13]. Но в реальной клинической практике пациенты получают стационарную дозу без дальнейшего титрования. Вместе с тем нами установлено, что у пациентов с АС совместное применение противовоспалительных препаратов и тизанидина даже в минимальных дозах позволяет достичь лучших результатов, чем монотерапия НПВП. При этом такая терапия удовлетворительно переносится пациентами.

Наиболее важным результатом работы является то, что пациенты, принимавшие тизанидин (сирдалуд) в большей (8 мг/сут) дозе, имеют большую подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем пациенты, применявшие его в дозе 4 мг/сут (при сопоставимой активности и длительности заболевания). У пациентов, принимавших тизанидин в дозе 4 мг/сут, отмечалась лучшая подвижность в поясничном отделе позвоночника, чем у пациентов, вообще не принимавших миорелаксанты, хотя различия и не достигли степени статистической значимости. Ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника является одним из основных проявлений АС. Нарушение подвижности позвоночника обуславливает нарушение функции и может ухудшать качество жизни пациентов [26]. Данное ограничение может быть связано как с необратимыми изменениями в позвоночнике (анкилозирование), так и с болевым синдромом и спазмом. По-нашему мнению, уменьшение болевого и спастического компонентов может объяснять сохранение большей подвижности в поясничном отделе позвоночника у лиц, длительно получавших большие дозы тизанидина, и являться одним из факторов, способствующих более длительному сохранению функции позвоночника и удовлетворительного качества жизни, что соответствует основной цели лечения АС [21]. Интересно, что, по данным J. Gorska [5], применение тизанидина ассоциируется с уменьшением потребности пациентов с болью в спине в НПВП.

Мы отметили, что за период с 2010 по 2012 г. наметилась тенденция к уменьшению частоты назначения миорелаксантов пациентам с АС, которая нуждается в отдельном анализе [27]. Одна из возможных причин этого явления — отсутствие четких рекомендаций, касающихся использования миорелаксантов у пациентов с хроническим болевым синдромом в спине. В связи с этим представляются необходимыми дальнейшие исследования данной категории пациентов и создание четких рекомендаций по применению тизанидина у пациентов с АС.

Выводы. В амбулаторной практике при лечении АС монотерапия пероральными формами НПВП применяется редко — наиболее часто наблюдается одновременное назначение пероральных и местных форм НПВП. У 53,1% больных комбинированная терапия НПВП включает назначение миорелаксантов, что позволяет не только уменьшить боль в спине, но и сохранить большую подвижность поясничного отдела позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: GEOTAR-медиа; 2008. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. 288 p.]
2. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361–8.
3. Rozenberg S. Chronic low back pain: definition and treatment. *Rev Prat.* 2008 Feb 15;58(3):265–72.
4. Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 — a retro-

- spective patient record review. *J Pain Res.* 2010 Aug 4;3:131–5.
5. Gorska J. Effects of back pain treatment with tizanidine. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2005 Jun 30;7(3):306–9.
6. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, et al. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group. *Neurology.* 1994 Nov;44(11 Suppl 9):S44–51; discussion S51–2.
7. Яхно НН, Дамулин ИВ, Черненко ОА и др. Эффективность сирдалуда при лекарственной терапии боли в спине. Терапевтический архив. 1994;66(10):10–2. [Iakhno NN, Damulin IV, Chernenko OA, et al. The efficacy of sirdalud in the drug therapy of pain in the spine. *Terapevticheskii arkhiv.* 1994;66(10):10–2. (In Russ.)].
8. Дамулин ИВ. Применение сирдалуда при болевых мышечно-тонических синдромах. Терапевтический архив. 1997;69(10):68–72. [Damulin IV. The use of sirdalud in painful muscle tonic syndromes. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;69(10):68–72. (In Russ.)].
9. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.
10. Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):425–39. doi: 10.1185/030079908X261113.
11. Malanga G, Reiter RD, Garay E. Update on tizanidine for muscle spasticity and emerging indications. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Aug;9(12):2209–15. doi: 10.1517/14656566.9.12.2209.
12. Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther.* 1998 Jul-Aug;15(4):241–51.
13. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs.* 1997 Mar;53(3):435–52.
14. Ketenci A, Ozcan E, Karamursel S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.* 2005 Jul;59(7):764–70.
15. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res.* 1988 Mar–Apr;16(2):83–91.
16. Berry H, Hutchinson DR. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res.* 1988 Mar–Apr;16(2):75–82.
17. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J.* 2009 Dec;18(12):1836–42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4. Epub 2009 May 7.
18. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
19. Garrett S1, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286–91.
20. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
21. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):442–52. Epub 2005 Aug 26.
22. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582–91.
23. 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.
24. Davis JC1, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1557–62. Epub 2005 Apr 20.
25. Rudwaleit M1, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):801–8. doi: 10.3899/jrheum.081048. Epub 2009 Feb 27.
26. Scholich SL, Hallner D, Wittenberg RH, et al. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain. *Disabil Rehabil.* 2012;34(23):1993–2000. Epub 2012 Mar 30.
27. Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Апаркина АВ. Применение тизанидина (сирдалуд) в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):337–41. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV. The use of tizanidine (sirdalud) in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;21(6):337–41. (In Russ.)].

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.

Системные васкулиты: наблюдения из практики

Антипова В.Н.¹, Шлыкова М.А.², Солодовникова Л.В.², Смитиенко И.О.³

¹Кафедра факультетской терапии медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия; ²ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия; ³Медицинский центр «Петровские ворота», Москва, Россия

¹430000, Мордовия, Саранск, ул. Большевикская, 68; ²430034, Мордовия, Саранск, ул. Победы, 14/5;

³101000, Москва, 1-й Колобовский переулок, 4

Системные васкулиты (СВ) — группа заболеваний, характеризующихся воспалением сосудистой стенки, приводящим к ишемическим изменениям органов и тканей, кровоснабжающихся соответствующими сосудами; спектр клинических проявлений СВ зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. Этиология большинства первичных васкулитов неизвестна. Предполагается, что многие микроорганизмы могут инициировать развитие воспаления сосудов различного калибра, но только некоторые формы СВ (и у отдельных больных) удается четко связать с определенными причинными и/или триггерными факторами (лекарственная гиперчувствительность, вирусы гепатита В, С и др.). Представлены клинические примеры своевременной диагностики и лечения 2 случаев СВ у мужчин молодого возраста, работающих на железной дороге г. Рузавка.

Ключевые слова: системные васкулиты; геморрагический васкулит; ANCA-васкулит.

Контакты: Валентина Николаевна Антипова; valentina.antipova@gmail.com

Для ссылки: Антипова ВН, Шлыкова МА, Солодовникова ЛВ, Смитиенко ИО. Системные васкулиты: наблюдения из практики. Современная ревматология. 2015;9(3):26–29.

Systemic vasculitides: clinical cases

Antipova V.N.¹, Shlykova M.A.², Solodovnikova L.V.², Smitienko I.O.³

¹Department of Intermediate Level Therapy, Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia; ²Mordovian Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia; ³Petrovskie Vorota (Petrovsky Gates) Medical Center, Moscow, Russia

¹68, Bolshevistskaya St., Saransk 430000, Mordovia; ²14/5, Pobeda St., Saransk 430034, Mordovia; ³4, First Kolobovskiy Lane, Moscow 101000, Russia

Systemic vasculitides (SV) are a group of diseases characterized by vessel wall inflammation that leads to ischemic changes in the organs and tissues, which the respective vessels supply blood to; the spectrum of the clinical manifestations of SV depends on the type, size, location of the affected vessels, and on the activity of systemic inflammation. The etiology of the majority of primary vasculitides is unknown. It is assumed that many microorganisms may initiate inflammation of vessels of various sizes, but only some forms of SV (and in some patients) can be clearly related to certain causative and/or trigger factors (drug hypersensitivity, hepatitis B virus, hepatitis C virus, etc.). The paper gives clinical examples of the timely diagnosis and treatment of 2 SV cases in young men working on the railway of the town of Ruzaevka.

Keywords: systemic vasculitides; hemorrhagic vasculitis; ANCA vasculitis.

Contact: Valentina Nikolaevna Antipova; valentina.antipova@gmail.com

For reference: Antipova VN, Shlykova MA, Solodovnikova LV, Smitienko IO. Systemic vasculitides: Clinical cases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):26–29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-26-29>

Системные васкулиты (СВ) — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией поражения сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений (Chapel Hill, 2012). СВ относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека. Распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. По данным эпидемиологических исследований, наметилась четкая тенденция к увеличению распространенности СВ [1–4]. В зависимости от нозологической формы СВ встречаются с разной частотой у мужчин (чаще узелковый полиартериит) и женщин (чаще артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит), могут развиваться в любом возрасте. Этиология большинства первичных СВ не-

известна. При некоторых формах СВ их удается четко связать с определенными причинными (триггерными) факторами, такими как вирусы гепатита В, С, бактериальная инфекция (стрептококки, иерсинии, хламидии и др.), а также гиперчувствительность к лекарственным препаратам, компонентам табака. Убедительно доказана роль генетических факторов в развитии некоторых СВ.

Полагают, что в возникновении СВ одновременно участвуют несколько иммунных, а возможно, и неиммунных, патологических процессов. Большое внимание уделяется антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА) — гетерогенной популяции аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь протеиназой 3 и миелопероксидазой, реже — с лактоферрином, катепсином G и др. АНЦА-СВ относятся

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

к редким жизнеугрожающим состояниям и являются орфанными заболеваниями с фатальным прогнозом в отсутствие своевременной и адекватной иммуносупрессивной терапии [5, 6]. Высокая смертность, нередко быстропрогрессирующее течение заболевания, полиорганное поражение со сложной клинической картиной диктуют необходимость улучшения ранней диагностики СВ и обеспечения доступа к современным методам терапии в максимально короткие сроки после начала заболевания. Клинические признаки, наблюдаемые при СВ, многообразны и встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани (включая антифосфолипидный синдром), инфекциях (инфекционный эндокардит, сифилис, другие системные инфекции) и опухолях (предсердная миксома, лимфопролиферативные опухоли и др.), тяжелом атеросклеротическом поражении сосудов. СВ необходимо исключать у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (сосудистая пурпура, множественный мононеврит, мочевого синдром) [7, 8].

Приводим собственные клинические наблюдения своевременной диагностики и лечения 2 случаев СВ у мужчин молодого возраста, работающих на железной дороге г. Рузевка машинистом и помощником машиниста, заболевших в период с сентября 2013 г. по февраль 2014 г.

Больной А., 45 лет, работал машинистом на ТЧЭ 5 (эксплуатационная тяговая часть) РЖД, в настоящее время инвалид III группы; из перенесенных заболеваний отмечает хронический двусторонний гайморит, хронический тонзиллит, хронический гастрит, кандидоз пищевода, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки gastroduodenальной зоны.

Заболел 05.02 2014 г., когда после переохлаждения появилась мелкоочечная геморрагическая сыпь в области голеностопных суставов, повысилась температура тела до 37,6 °С. Через сутки сыпь распространилась до уровня колен, появилась пастозность голеней. К вечеру следующего дня почувствовал тяжесть и боль в икроножных мышцах, отмечались прогрессирование общей слабости, сонливости, нарастание отека на нижних конечностях. 07.02. обратился в Центральную районную больницу (ЦРБ). При осмотре: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, температура тела 36,8 °С, кожные покровы повышенной влажности, в области голеней — высыпные элементы с язвенно-некротическим перерождением, отек голеней и стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 72 в минуту, систолический шум на верхушке и в точке Боткина, артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены.

Был госпитализирован в ЦРБ с диагнозом «вероятный геморрагический васкулит». Анализ мочи: протеинурия 60–150 мг/л, эритроцитурия (густо в поле зрения), цилиндрурия (гиалиновые цилиндры 3–5 в поле зрения); суточная потеря белка (СПБ) — 1,26 г; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты — густо в поле зрения, лейкоциты 1540; креатинин 89–100 мкмоль/л; мочевины 7,9–7,0 ммоль/л. Общий анализ крови: тр. 259·10⁹/л, л. 19,4·10⁹/л; СОЭ 10 мм/ч. Учитывая выраженные клиничко-лабораторные проявления заболевания, больному назначена патогенетическая терапия: инфузия 4 мг дексаметазона раз в сутки, метипред (МП) в дозе 24 мг/сут,

азатиоприн (АЗА) 150 мг/сут per os. На фоне лечения отмечался быстрый регресс отека и сыпи. Через месяц стационарного лечения определялась положительная лабораторная динамика. Общий анализ мочи: белок 0,27 г/л; гиалиновые цилиндры 0–1 в поле зрения; эритроциты 10–15 в поле зрения; лейкоциты 25–30 в поле зрения; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 39 570, лейкоциты 1840. Общий анализ крови: тр. 242·10⁹/л, л. 16,6·10⁹/л; СОЭ 7 мм/ч. Больной был проконсультирован нефрологом и ревматологом Мордовской республиканской клинической больницы (МРКБ), установлен клинический диагноз «СВ с поражением кожи, почек».

Для дальнейшего лечения и верификации морфологической картины гломерулонефрита больной был направлен в нефрологическое отделение ЦКБ №1 ОАО РЖД Москвы, в котором находился с 31.03. по 08.05. Выполнена диагностическая нефробиопсия (21.04): в препарате 14 клубочков, один из них полностью склерозирован, еще в одном клубочке — участок склероза капиллярных петель с образованием грубого сращения с капсулой (по типу небольшого фиброзно-клеточного полулуния); оставшиеся клубочки нормального размера, во многих имеется мезангиальная пролиферация (до 4–6 клеток на зону мезангия); стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные; интерстиций не изменен; артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлуоресценция: IgG — отрицательно; IgA — мезангий ++; IgM — отрицательно; Clq — отрицательно; C3 и IgA ++; каппа-цепи и IgA ++; ламбда-цепи и IgA ++; фибриноген — отрицательно. Заключение: IgA-нефропатия с картиной фокального сегментарного гломерулосклероза и 8% фиброзных клеточных полулуний. 01.04. проведено дополнительное лабораторное обследование. ANCA-профиль IgG, полуквантитативный метод: IgG к протеиназе 0,06 (0–1,00); IgG к лактоферрину 0,09 (0–1,00); IgG к миелопероксидазе 0,03 (0–1,00); IgG к эластазе 0,09 (0–1,00); IgG к катепсину G 0,15 (0–1,00); IgG к мембранному бактерицидному белку (BPI) 0,01 (0–1,00). Антинуклеарные антитела: 0,06 ед. (0,0–1,0); C3-компонент компонента 1,29 г/л (0,6–1,7); C4-компонент компонента 0,27 г/л (0,1–0,4); волчаночный антикоагулянт 0,89 (<1,2); антитела к кардиолипину (КЛ) IgA/IgM/IgG (суммарные): 5,700 ед/мл (0–12); C-пептид 4,10 ед/мл (0,8–4,2); криоглобулины отрицательно. Иммунограмма: IgA 6,8 (0,7–4,0); IgM 2,1 (0,4–2,3); IgG 5,8 (7,0–16,0); циркулирующие иммунные комплексы 0,16 (до 0,11).

Одновременно было документировано наличие эрозивного гастрита, кандидоза пищевода. Наблюдался гастроэнтерологом, проведен курс гастропротективной, противогрибковой терапии. На контрольной эзофагогастродуоденоскопии — полная эпителизация эрозивных дефектов слизистой оболочки желудка, отсутствие патологических наложений на всем протяжении пищевода. Выявленный в ходе обследования хронический двусторонний гнойный гайморит потребовал проведения дополнительной антибактериальной терапии. Начато снижение дозы АЗА. На этом фоне не отмечалось нарастания протеинурии, эритроцитурии, азотовыделительная функция почек сохранена: протеинурия 0,15–1,275 г/л; эритроцитурия в анализе мочи по Нечипоренко 38 300–59 500; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 81–136,6 мл/мин, креатинин 126 мкмоль/л.

Установлен клинический диагноз: «IgA-васкулит (Шенлейна — Геноха) с поражением почек, кожи. Цитостатическая терапия проводилась с 07.02. Кандидоз пищевода. Нефробиопсия (21.04). Хроническая болезнь почек 2 стадии. Сохран-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ная азотовыделительная, концентрационная функция почек. Хронический гастрит. Хронический двусторонний гнойный гайморозтмоидит, стадия обострения. Хронический тонзиллит». За время пребывания в стационаре отмечалась положительная лабораторная динамика: протеинурия в общем анализе мочи 300 мг/л, эритроцитурия в анализе мочи по Нечипоренко 7800–9100. Выписан под наблюдение нефролога, ревматолога по месту жительства. В ноябре 2014 г. на фоне приема преднизолона 30 мг/сут, АЗА 50 мг/сут развился рецидив: появились отеки лица, голеней, лодыжек, стоп; АД 170/100 мм рт. ст.

Больной был госпитализирован в нефрологическое отделение МРКБ. При обследовании — протеинурия 1,6 г/л; эритроцитурия (в анализе мочи по Нечипоренко — 6330); СРБ 2,43 г; креатинин 139 мкмоль/л; СКФ 40 мл/мин; СОЭ 15 мм/ч; СРБ 24,2 ед. Проведена пульс-терапия: МП 500 мг № 3 + циклофосфамид (ЦФ) 600 мг № 1 с последующим переводом на МП per os 24 мг/сут и АЗА 150 мг/сут. На этой терапии достигнута клиничко-лабораторная ремиссия (купировались отеки, АД 130/80 мм рт. ст, протеинурия в общем анализе мочи 0,1 г/л), сохраняющаяся до настоящего времени.

Больной К., 29 лет, до заболевания работал помощником машиниста на РЖД; в настоящее время инвалид III группы; из перенесенных заболеваний отмечает «простуды», искривление носовой перегородки.

Заболел 27.09 2013 г., когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции отметил повышение температуры тела до 37,3 °С, принял таблетку парацетамола. На следующий день повторно принял парацетамол и анальгин в связи с повышением температуры тела до 37,5 °С. Самочувствие улучшилось. Утром 30.09 почувствовал боль в горле, в связи с чем принял таблетку стопангина, боль в горле больше не беспокоила. В ночь с 30.09. на 01.10. резко появились одышка, сухой кашель, «хрипы в груди» при повороте на правый бок. Самостоятельно начал принимать АЦЦ, амоксициллин по 500 мг 3 раза в день. К вечеру состояние улучшилось. 03.10. после работы заметил отеки и геморрагические высыпания на коже нижних конечностей. В тот же день был госпитализирован в ЦРБ с диагнозом «пневмония». В стационаре впервые обнаружены изменения в анализах мочи. Общий анализ мочи: протеинурия 1,22–0,983 г/л, эритроциты — густо в поле зрения; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 87 800–90 000, лейкоциты 1300–2300; СОЭ 46–54 мм/ч; СРБ 2,3 ед.; мочевина 11,5 ммоль/л; креатинин 200 мкмоль/л. На фоне проводимой терапии (цефтриаксон, мочегонные) отмечалось некоторое улучшение самочувствия: кашель не беспокоил, но сохранялись лихорадка субфебрильного типа, геморрагическая сыпь на нижних конечностях, появилась боль разлитого характера в животе. Через 2–3 сут, несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшилось: нарастала одышка, отеки достигли степени анасарки, рентгенологическая картина в легких была неясна. Консультирован в Республиканском противотуберкулезном диспансере: данных, указывающих на туберкулез, не выявлено. 08.10 появилась тошнота, дважды была рвота желчью, усилилась боль в животе. Проконсультирован нефрологом и ревматологом МРКБ. С диагнозом «СВ» переведен в МРКБ в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении состояние больного тяжелое: отеки на ногах — до середины голеней, геморрагические высыпания на нижних конечностях, сохранялись лихорадка 37,5 °С, боль в животе разлитого характера. На рентгенограмме легких — признаки альвеолита. Общий анализ крови: СОЭ 42 мм/ч; об-

щий анализ мочи: эритроциты густо в поле зрения, белок 2,7 г/л; гипоальбуминемия (общий белок 41 г/л), СРБ 23–11 г; креатинин 265 мкмоль/л. Повторно проконсультирован ревматологом, нефрологом, диагностирован микроскопический полиангиит с поражением кожи, почек, легких, желудочно-кишечного тракта. Начата иммуносупрессивная терапия (пульс-терапия МП по 1000 мг №3 ежедневно, ЦФ по 600 мг №2 раз в 10 дней). На фоне терапии купированы отеки, исчезли сыпь, боль в животе. Для дальнейшего лечения переведен в нефрологическое отделение. Продолжена иммуносупрессивная терапия: МП per os 40 мг/сут; пульс-терапия МП и ЦФ в ноябре и декабре. Достигнута нестойкая ремиссия.

С целью уточнения диагноза и коррекции проводимой терапии госпитализирован в ЦКБ № 1 ОАО РЖД Москвы, где находился с 15 по 31.01.2014 г. При обследовании в стационаре выявлен положительный АНЦА-профиль IgG, полуколичественный метод: IgG к протеиназе 3–0,90 (0–1,00) усл. ед.; IgG к лактоферрину 0,08 усл. ед. (0–1,00); IgG к миелопероксидазе 1,10 усл. ед. (0–1,00); IgG к эластазе 0,01 усл. ед. (0–1,00), IgG к катепсину G 0,02 усл. ед. (0–1,00); IgG к BPI 0,02 усл. ед. (0–1,00); антитела к КЛ IgA/M/G 0,00 (0–12) ед/мл; антитела к двуспиральной ДНК 1,3 МЕ/мл (<100); C3-компонент комплемента 1,15 г/л (0,6–1,7); C4-компонент комплемента 0,27 г/л (0,1–0,4). Скрининг на наличие антинуклеарных антител (антигены ds-DN, гистоны, рибосомальный Р-протеин, pRNP/Sm, SS-A, Scl-70, Jo-1, центромеры): 0,01 S/CO (0,0–1,0). Гистологическое исследование биоптата почки 21.01: в препарате 22 клубочка, склерозированных нет; клубочки увеличены, 6 клубочков выглядят гиперклеточными за счет эндотелиальной и мезангиальной пролиферации и задержки лимфоцитов в просвете капиллярных петель; в остальных клубочках отмечается только мезангиальная пролиферация до 8–10 клеток на зону мезангия; стенки капиллярных петель немного утолщены, одноконтурные; очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие 10–15% площади паренхимы, преимущественно в субкапсулярной области; очаговая плотная инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза с небольшой тенденцией к инвазии в канальцы (явления тубулиты до 1–2 лимфоцитов на срез канальца); артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция: свечения не получено. Заключение: морфологическая картина диффузного малоклеточного гломерулонефрита; отсутствие свечения может быть следствием проведения массивной патогенетической терапии.

Установлен клинический диагноз: «Микроскопический полиангиит (миелопероксидаза +) с поражением почек, легких, желудочно-кишечного тракта, кожи. Хронический гломерулонефрит, морфологически — диффузный пролиферативный. Чрескожная пункционная биопсия почек 16.10 2013 г. и 21.01 2014 г. Непрерывная иммуносупрессивная терапия (МП, АЗА, пульс-терапия МП, ЦФ)». В период госпитализации в ЦКБ № 1 ОАО РЖД Москвы на фоне общей положительной динамики в виде нормализации функционального состояния почек (креатинин 89 мкмоль/л, мочевина 4,9 ммоль/л), незначительного регресса изменений в моче (общий анализ мочи: белок 0,38 г/л, эритроциты большое количество, эпителий 2–4 в поле зрения, лейкоциты 5–8 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 1–3 в поле зрения, зернистые 0–1 в поле зрения, восковидные 0–1 в поле зрения; анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 78 800–38 500 в 1 мл) сохранялась высокая протеинурия нефротического уровня (СРБ до 11 г).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

На фоне продолжающейся патогенетической терапии (суммарная доза МП 7000 мг, ЦФ 12 г) в феврале 2014 г. развился рецидив лихорадки, сыпи, боли в животе, повысился уровень креатинина (300 мкмоль/л), СРБ 6,8 г. 17.02 был госпитализирован в нефрологическое отделение МРКБ. Учитывая резистентность к проводимой иммуносупрессивной терапии, больному по жизненным показаниям проведен курс лечения ритуксимабом (РТМ) по 1000 мг №2; продолжена терапия МП 44 мг/сут. Достигнута клиничко-лабораторная ремиссия, доза МП снижена до 24 мг/сут. В течение года больной находится на диспансерном учете у ревматолога и нефролога. Сохраняется стойкая клиничко-лабораторная ремиссия: креатинин 97 мкмоль/л, протеинурия следовая, СРБ 0,1 г; АД 110/70 мм рт. ст.; СКФ 115 мл/мин.

Таким образом, представленные клинические наблюдения интересны прежде всего тем, что СВ выявлен в течение полугода у мужчин молодого возраста, работающих на одном предприятии и находящихся в тесном профессиональном контакте (сменная работа на одном тепловозе). Дебютными клиническими симптомами были лихорадка, кожный васкулит, развитие гломерулонефрита. Второй клинический случай демонстрирует пример эффективного применения РТМ в комплексном лечении АНЦА-васкулита с поражением легких, почек, кожи, желудочно-кишечного тракта. У обоих пациентов была достигнута стойкая клиничко-лабораторная ремиссия, а обострение заболевания хорошо контролировалось повторными курсами иммуносупрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):414–9.
2. Scott DG, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1994 Oct;33(10):897–9.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 752 p.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb;37(2):187–92.
5. Мухин НА, Козловская ЛВ, Насонов ЕЛ и др. Клиническое значение и патогенетические аспекты поражения почек, связанного с антителами к цитоплазме нейтрофилов. Вестник РАМН. 1995;(5):34–9. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Nasonov EL, et al. Clinical value and pathogenetic aspects of the damage of kidneys connected with antibodies to cytoplasm of neutrophils. *Vestnik RAMN.* 1995;(5):34–9. (In Russ.)].
6. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Баранов АА и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системных васкулитах. Клиническая медицина. 1992;(11):21–7. [Nasonov EL, Beketova TV, Baranov AA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic vasculitis. *Klinicheskaya meditsina.* 1992;(11):21–7. (In Russ.)].
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15;116(6):488–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-116-6-488>.
8. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19–28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):19–28. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1288>.

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.

Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт)

Балабанова Р.М.

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

Остеоартроз (ОА) является хроническим медленно прогрессирующим воспалительным заболеванием, в патогенезе которого большая роль отводится иммунным нарушениям — увеличению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α), активирующих катаболические процессы не только в хрящевой ткани, но и в субхондральной кости и других структурах сустава. В качестве симптом-модифицирующей терапии, блокирующей образование простагландинов, рекомендуется прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Выбор медленно действующих симптоматических препаратов достаточно широк. Одним из них является диацереин. Автор оценила эффективность и безопасность диацереина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов за 7-летний период. Представлен собственный опыт использования препарата.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; диацереин.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). Современная ревматология. 2015;9(3):30–32.

Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience)

Balabanova R.M.

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

Osteoarthritis is (OA) is a chronic slowly progressive inflammatory disease, in the pathogenesis of which a large role is assigned to immune disorders: increased synthesis of proinflammatory cytokines (interleukin 1, tumor necrosis factor- α) that activate catabolic processes not only in cartilaginous tissue, but also in subchondral bone and other joint structures. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are recommended to be used as symptom-modifying agents that block the production of prostaglandins. The choice of slowly symptomatic drugs is rather wide. Diacerein is one of them. The author has evaluated the efficacy and safety of diacerein in the treatment of knee and hip OA over a period of 7 years. She also presents her own experience in using the drug.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; diacerein.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova R.M. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):30–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-30-32>

Остеоартроз (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний в популяции, особенно среди лиц старшей возрастной группы, являющееся частой причиной временной нетрудоспособности и инвалидности.

ОА развивается в хрящевой ткани вследствие нарушения в ней анаболических и катаболических процессов. Данные последних лет свидетельствуют о том, что ОА начинается под влиянием хронического воспаления в субхондральной кости, синовиальной оболочке и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезита, что в итоге завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности [1, 2]. Особую роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины — интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α

(ФНО α), уровень которых повышен в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА. В хондроцитах эти цитокины активируют синтез протеаз, особенно металлопротеиназ (ММП), а также снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, тканевого ингибитора ММП, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. ИЛ1 β стимулирует синтез и других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ6, ИЛ8. Применение в эксперименте антител к ИЛ1 предупреждало хрящевую и костную деструкцию при ОА, а антител к ФНО α уменьшало выраженность синовита. В процессах воспаления при ОА принимают участие и такие медиаторы, как простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

доновой кислоты. Следствием этих процессов являются болевой синдром, нарушение функции, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и необходимости эндопротезирования пораженного сустава.

Диагноз ОА, несмотря на внедрение в медицинскую практику сонографии суставов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, часто устанавливают уже в поздних стадиях болезни из-за отсутствия боли, которая является основной причиной обращения пациента к врачу.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на комплексном индивидуальном подходе в зависимости от локализации и распространенности ОА, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний [3]. При этом ряд факторов, оказывающих отрицательное воздействие на хрящ, могут быть устранены самим пациентом. Это касается снижения массы тела, увеличения физической активности, уменьшения нагрузки на проблемные суставы.

Первоочередной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, что приводит к улучшению функции сустава и качества жизни пациента. Анальгетический эффект достигается приемом быстродействующих симптоматических средств, к которым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При выборе НПВП у пожилых больных необходимо учитывать особенности его фармакодинамики, совместимость с препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в плане возникновения нежелательных реакций (НР), а также влияние на хрящ [4, 5].

Более глубокое понимание последовательности процессов, лежащих в основе ОА, позволило определить новые важные точки приложения патогенетической терапии. В последние годы особое внимание уделяется ИЛ1 β , играющему важную роль в патогенезе ОА. Ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ1 β оказывает диацереин, являющийся ацетилированной формой реина.

Фармакокинетика препарата хорошо изучена. Рекомендуются прием 50 мг диацереина 2 раза в день во время еды, что повышает его абсорбцию примерно на 24%. Уменьшение суточной дозы препарата необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в подавлении синтеза ИЛ1 и экспрессии рецепторов к этому цитокину на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к его действию. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NF κ B в ядро, снижая этим экспрессию NF κ B-зависимых генов, в том числе и ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и ММП, вызывающих усиленное разрушение компонентом хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь передачи сигнала с участием киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста

β 1 и β 2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлено также его свойство увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [6, 7]. В эксперименте показано позитивное действие диацереина и его метаболита на развитие сахарного диабета 1-го типа [8].

К настоящему времени проведено большое число исследований, подтвердивших клиническую эффективность диацереина. Важным преимуществом диацереина является наличие эффекта «последствия» [9–12].

Среди НР описаны диарея, гастралгии [13]. У небольшого числа пациентов отмечено изменение окраски мочи. Отечественные ревматологи хорошо знакомы с этим препаратом и активно используют его для лечения ОА [14, 15]. Имеющиеся в литературе сообщения касаются рандомизированных клинических исследований эффективности и переносимости диацереина, длительностью от 4 нед до 3 лет.

Мы хотим представить личный опыт применения этого препарата в качестве основного в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов на протяжении 7 лет.

Больная N., диагноз: ОА генерализованный первичный, двусторонний гонартроз, стадия II по Келлгрену, двусторонний коксартроз, стадия II по Келлгрену.

В возрасте 60 лет начали беспокоить «стартовая» боль в коленных суставах, незначительная скованность в суставах в утренние часы. При рентгенологическом исследовании диагностированы двусторонний гонартроз II стадии по Келлгрену, коксартроз II–III стадии. При сонографии коленных суставов выявлены сужение суставной щели больше справа, киста Бейкера справа, уменьшение хрящевой пластинки до 0,9–1,1 мм. При УЗИ тазобедренных суставов отмечены сужение суставной щели больше слева, множественные остеофиты, отек мягких тканей в проекции больших вертелов. Лабораторные показатели в норме. Начата терапия хондроитина сульфатом 3-месячными курсами, при усилении боли добавляли короткие курсы НПВП (нимесулид* 200 мг/сут), локально – гель нимесулида**.

В 2008 г. после незначительной травмы правого коленного сустава развился отек, усилилась боль при движении, в лабораторных анализах отмечено повышение СОЭ до 38 мм/ч. Проведен курс локальной терапии НПВП, принято решение перейти на прием диацереина***. Воспалительная активность быстро снизилась. В течение 2 лет больная принимала препарат 3-месячными курсами по 50 мг 2 раза в день с перерывами в 2 мес, в последующем доза препарата снижалась до 50 мг/сут. Пациентка принимает диацереин до настоящего времени. Лабораторные показатели остаются в норме. При рентгенологическом исследовании (2014 г.) в коленных суставах отрицательной динамики не отмечено, в тазобедренных суставах – некоторое сужение суставной щели, структура головок не изменена, небольшие остеофиты крыш вертлужных впадин.

Таким образом, опыт длительного (в течение 7 лет) лечения ОА крупных суставов препаратом диацереин свидетельствует о его клиническом и структурно-модифицирующем эффекте (отсутствие прогрессирования гонартроза по данным рентгенографии) и хорошей переносимости.

* Нимулид, эксклюзивный поставщик – ЗАО «Корал-Мед».

** Нимулид трансдермальный гель, эксклюзивный поставщик – ЗАО «Корал-Мед».

*** Артрокер, эксклюзивный поставщик – Микро Лабт ЛТД.

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber 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. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov;6(11):625–35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
3. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
4. 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.
5. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
6. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):753–62.
7. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):171–7.
8. Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, et al. Diacerhein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol*. 2008 Jun;8(6):782–91. doi: 10.1016/j.intimp.2008.01.020. Epub 2008 Feb 20.
9. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055–64.
10. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1899–906.
11. Leeb BF, Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage*. 2005;13(Suppl.A):68.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47.
13. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диациреина. Современная ревматология. 2014;8(4):90–5. [Karateev AE. Diacerhein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-90-95>
14. Витвицкая КБ, Калягин АН, Стельмах ЮЛ и др. Оценка эффективности диациреина (артрокреа) у больных остеоартрозом различной локализации. Тезисы VII Всероссийской конференции ревматологов. Владимир; 2012. [Vitvitskaya KB, Kalyagin AN, Stel'makh YuL, et al. Evaluation of the effectiveness of diacerhein (artrocara) in patients with osteoarthritis of different localization. Abstracts of the VII all-Russian conference of rheumatologists. Vladimir; 2012. (In Russ.)].
15. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата артрокер при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of arthrocare for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>.

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

«Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения

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

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

Лечение ревматической патологии околосуставных мягких тканей (РПОМТ) верхней конечности (тендинит ротаторов плеча, эпикондилит, синдром де Кервена, «щелкающий палец», синдром запястного канала) основывается на комплексном применении медикаментозных и немедикаментозных методов. Основными препаратами, эффективность которых доказана при этой патологии, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК).

В статье рассмотрены наиболее крупные и известные исследования, составляющие «доказательную базу» целесообразности использования при РПОМТ таких средств, как НПВП, локальное ведение ГК, гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами плазмы, а также различных немедикаментозных методов. Немедикаментозные методы (физиотерапия, упражнения и программы реабилитации) должны рассматриваться как необходимая составная часть терапевтического процесса у пациентов с хронической болью, связанной с РПОМТ. Сохранение выраженной боли и нарушения функции, несмотря на консервативную терапию, следует считать показанием для хирургического лечения.

Ключевые слова: ревматическая патология околосуставных мягких тканей; тендинит ротаторов плеча; эпикондилит; синдром де Кервена; «щелкающий палец»; синдром запястного канала; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; гиалуроновая кислота; обогащенная тромбоцитами плазма; физиотерапия; реабилитация.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Ермакова ЮА. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. Современная ревматология. 2015;9(3):33–42.

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

Part 2. Drug and non-drug treatments

Karateev A.E., Karateev D.E., Ermakova Yu.A.

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

The treatment of rheumatic diseases of juxta-articular soft tissues (RDJAST) of the upper extremity (rotator cuff tendinitis, epicondylitis, de Quervain's syndrome, trigger finger, carpal tunnel syndrome) entails a combination of drug and nondrug therapies. The basic agents that have been proven to be efficacious in this pathology are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticosteroids (GCs).

The paper considers the largest and known studies that are an evidence base for the expediency of using agents, such NSAIDs, local administration of GCs, hyaluronic acid, and platelet-rich plasma, as well as different non-drug treatments, in RDJAST. The latter (physiotherapy, exercises, and rehabilitation programs) should be regarded as a necessary component of the therapeutic process in patients with RDJAST-associated chronic pain. Preservation of obvious pain and impaired function despite medical therapy should be regarded as an indication for surgical treatment.

Keywords: soft tissue disorders; rotator cuff tendinitis; epicondylitis; de Quervain's syndrome; trigger finger; carpal tunnel syndrome; treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticosteroids; hyaluronic acid; platelet-rich plasma; physiotherapy; rehabilitation.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Karateev DE, Ermakova YuA. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the upper extremity. Part 2. Drug and non-drug treatments. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):33–42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-33-42>

Основным методом медикаментозной терапии ревматической патологии околоуставных мягких тканей (РПОМТ) следует считать использование противовоспалительных средств. «Первую линию» здесь представляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые широко используются для купирования острой боли в плече, связанной с тендинитом ротаторов плеча, бицепса, а также субакромиальным и субдельтовидным бурситом. Анальгетическая эффективность этих препаратов подтверждается метаанализом 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность НПВП при этой патологии. Так, при использовании НПВП отличие от плацебо (ПЛ) по снижению уровня боли в покое суммарно составило 2,69 см (95% ДИ 1,96–3,41) по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Однако достоверной разницы между НПВП и ПЛ по уровню восстановления функции не получено. При кратковременном наблюдении (до 4 нед) по анальгетическому эффекту НПВП не уступали локальной инъекции глюкокортикоида (ГК), правда, их влияние на восстановление функции было значительно меньшим [1].

Имеются крупные исследования, в которых сравнивали эффективность селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2 — коксибов — и неселективных НПВП (н-НПВП), таких как диклофенак и напроксен, при острой боли в плече, связанной с тендинитом ротаторов и/или субакромиальным бурситом. Результаты этих работ четко показывают, что коксибы как минимум не уступают по анальгетическому и противовоспалительному действию н-НПВП, а по безопасности даже превосходят их [2, 3].

В серии РКИ проводилось прямое сопоставление эффективности локальных инъекций ГК и длительного (4–6 нед) перорального приема НПВП. Данные этих работ неоднозначны. Так, при сравнении эффективности индометацина в дозе 100 мг/сут и инъекций триамцинолона (которые могли повторяться через 3 нед) у 40 больных различия между результатами лечения не отмечено [4]. Однако при сравнении напроксена 1000 мг/сут и инъекций триамцинолона в более масштабном РКИ (n=100) первый препарат отчетливо уступал ГК по показателям как динамики боли, так и улучшения функции, хотя и достоверно превосходил ПЛ [5].

В нескольких работах изучалась эффективность локальных инъекций НПВП, в частности кеторолака и теноксикама, в субакромиальную область. Хотя кратковременный результат введения НПВП оказался неплохим, тем не менее при длительном наблюдении такой метод лечения уступал локальным инъекциям ГК [6, 7]. Так, S. Karthikeyan и соавт. [7] сравнивали эффективность однократной субакромиальной инъекции теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг при повреждении мышц вращающей манжеты. Оценка функции плечевого сустава с использованием индекса DASH (Disability of Arm, Shoulder and Hand) и OSS (Oxford Shoulder Score — Оксфордский счет плеча) показала достоверно лучший результат при использовании ГК через 2 и 6 нед.

НПВП занимают важное место в лечении эпикондилита. В 2013 г. был опубликован метаанализ 15 РКИ (n=759), в которых изучали эффективность и безопасность НПВП при этой патологии, причем в 8 работах эти препараты использовали локально, в 7 — перорально. Локальные формы НПВП в целом показали преимущество в сравнении с ПЛ: через 14–28 дней различие в снижении боли (по 10-балль-

ной ВАШ) составило в среднем 1,64 (95% ДИ 0,86–2,42). В отношении перорального приема данные оказались весьма противоречивыми. Сравнение с ПЛ проводилось лишь в 2 РКИ, причем в одном из них пероральные формы НПВП оказались достоверно эффективнее, а в другом различия между группой активной терапии и контролем не получено. В других РКИ пероральные НПВП сравнивали между собой или с другими методами лечения, такими как локальные инъекции ГК. Согласно полученным данным, изученные НПВП не различались по эффективности и в целом при оценке результатов через 2–6 нед уступали ГК [8].

Примером успешного применения локальных форм НПВП при тендините ротаторов плеча и латеральном эпикондилите может служить работа G. Spressa и соавт. [9], которые сравнивали действие 1,3% геля диклофенака и ПЛ у 158 больных с указанной патологией. Активная терапия обеспечила достоверно лучший результат: к 6-му дню лечения боль снизилась на $33,2 \pm 26,1$ и $21,2 \pm 18,8$ мм по 100-миллиметровой ВАШ соответственно ($p < 0,001$).

Хотя в реальной клинической практике НПВП нередко назначают при синдроме де Кервена и синдроме запястного канала (СЗК), их эффективность у таких пациентов плохо изучена и вызывает серьезные сомнения [10]. В первую очередь неясна «точка приложения» этих лекарств, поскольку, как было указано выше, при развернутой стадии этих состояний выраженная воспалительная реакция практически отсутствует. Типичная боль в I–III пальцах при СЗК носит невропатический характер, а НПВП при этом типе боли малоэффективны.

Имеются лишь единичные исследования невысокого методического уровня, показывающие умеренное, обычно кратковременное, улучшение при назначении пероральных НПВП, причем, как правило, их использовали в сочетании с другими методами лечения (ортезирование или физиотерапия) [11, 12].

Место НПВП в лечении «щелкающего пальца» не определено. Поскольку патогенез этого страдания связан с фиброзной дегенерацией сухожилия, а болевые ощущения кратковременны и носят сугубо механический характер, системный прием НПВП едва ли будет целесообразным. Однако имеется интересное исследование H. Shakeel и T.S. Ahmad [13], в котором изучалась возможность локального введения НПВП при «щелкающем пальце». Авторы сравнивали эффект однократной инъекции диклофенака и триамцинолона в область «первого блока» (фиброзного кольца в области пястно-фалангового сустава) у 100 больных. Через 3 мес у 53% больных в группе НПВП и у 70% в группе ГК сохранялось полное разрешение симптомов, при этом динамика по счету Quinell не различалась, правда, в группе ГК она была достоверно лучше через 3 нед после инъекции.

Разумеется, при использовании НПВП всегда следует учитывать возможность развития системных осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому перед назначением этих препаратов следует оценить наличие факторов риска; выбор конкретного лекарства должен основываться в первую очередь на четких критериях его безопасности [14].

В этом плане большой интерес представляет эторикоксиб (Аркоксиа®) — селективный ЦОГ-2 ингибитор, который широко используется в зарубежной и российской медицин-

ской практике при лечении различных ревматических заболеваний [15]. Препарат отличают удобство применения (однократный прием в сутки), а также высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, что подтверждается его успешным использованием при хирургической боли и острым подагрическим артритом [16–19]. Важнейшим достоинством этиорикоксиба является хорошая переносимость со стороны ЖКТ — по этому показателю он отчетливо превосходит «традиционные» НПВП [20, 21].

По прямым показаниям этиорикоксиб целесообразно назначать в тех случаях, когда можно думать о наличии признаков остеоартроза (ОА) плечевого сустава. Следует принимать во внимание, что риск развития осложнений со стороны ЖКТ с возрастом существенно возрастает, поэтому применение коксибов у пожилых пациентов представляется важной мерой профилактики данных опасных нежелательных реакций (НР) [14]. По сути речь может идти обо всех случаях боли в плече у лиц старшей возрастной группы, поскольку РПОМТ нередко возникает на фоне дегенеративных изменений вовлеченного сустава.

Многие врачи, занимающиеся ведением пациентов с РПОМТ, считают основным способом лечения этой патологии локальные инъекции ГК. С практической точки зрения это вполне оправдано: в руках опытного специалиста данная методика обеспечивает быстрое и существенное уменьшение боли, а также явное улучшение функции. Нередко, когда речь идет об острой ситуации (например, при классическом синдроме столкновения ротаторов), однократное введение ГК приводит к полному выздоровлению. Однако в большинстве случаев эффект ГК сохраняется недолго, после прекращения действия препарата может возникать отчетливое ухудшение состояния, что требует или повторных инъекций (которые обычно менее эффективны и опасны в плане НР), или использования других методов лечения [22, 23].

Механизм действия ГК обусловлен прежде всего их противовоспалительным эффектом. Но, как было отмечено выше, при РПОМТ воспаление выражено лишь в начале болезни, а в дальнейшем преобладают процессы дегенерации и фибропластической трансформации ткани сухожилий. Вероятно, положительное влияние ГК в этой ситуации (например, при стенозирующем теносиновите) связано со стимуляцией катаболических процессов, приводящих к локальному уменьшению толщины сухожилия и улучшению его скольжения в области фиброзных колец [24, 25].

По данным метаанализа 6 РКИ ($n=267$), инъекции ГК достоверно чаще приводят к ремиссии при боли в области плечевого сустава, чем регулярный прием НПВП; при этом суммарное анальгетическое действие и влияние на функцию сустава НПВП и инъекций ГК при наблюдении в течение 4–6 нед не различается [26].

В 2009 г. был опубликован метаанализ 20 РКИ ($n=1731$), в которых сравнивали эффективность локальных инъекций ГК и ПЛ (раствор NaCl) у пациентов с тендинитом ротаторов плеча ($n=618$) и эпикондилитом ($n=1113$). Суммарный анализ показал, что при использовании ГК уменьшение боли и улучшение функции были достоверно выше в сравнении с ПЛ в первые 3 нед после инъекции. Через 4–8 нед достоверное различие сохранялось в отношении лишь снижения выраженности боли, но не улучшения функции, а через 12 нед терялось различие и в обезболивающем действии. Важно отметить, что применение любых ГК давало пример-

но равный результат, не выявлено и различия в эффективности в зависимости от анатомического доступа, используемого для введения препарата [27].

Несколько иные данные получены в более позднем метаанализе 41 РКИ ($n=2672$), в которых оценивали лечебный потенциал инъекций ГК при патологии сухожилий различной локализации. И если кратковременные результаты применения ГК при латеральном эпикондилите сомнений не вызывали (отличие от ПЛ было достоверным), то при поражении сухожилий ротаторов плеча эффективность этих препаратов представлялась «неясной» [28].

Аналогичные результаты отмечены при применении ГК у пациентов с адгезивным капсулитом. В 2014 г. был опубликован метаанализ 23 РКИ и 2 ретроспективных исследований, в которых изучали эффективность внутрисуставного введения ГК при этой патологии. Кратковременный эффект ГК (первые 6 нед) был достоверно лучше, чем при введении ПЛ (раствор NaCl) в отношении как уменьшения боли, так и улучшения функции. Однако при более длительном наблюдении преимущество ГК терялось и результаты лечения этими препаратами не отличались от действия «пустышки» [29].

Спорной является необходимость повторных инъекций. Этот аспект лечения детально изучался лишь в небольшом числе исследований, в частности в работе L.I. Penning и соавт. [30]. Авторы оценивали результаты 3 последовательных инъекций триамцинолона, препарата гиалуроновой кислоты и ПЛ (раствор NaCl), которые выполняли через 3 нед у 150 больных с синдромом сдавления ротаторов. В группе больных, получавших ГК, уменьшение боли с 5,8 до 4,8 см по ВАШ отмечено в 1-й же день (в группе ПЛ зафиксировано снижение с 5,9 до 5,4 см), через 7 дней в группе ГК эффект был максимальным — снижение до 3,5 см (в группе ПЛ — 5,5 см). Однако в дальнейшем разница в эффективности начала «ускользать», и к концу 3-й недели она была не столь велика: уровень боли составил 4,2 и 4,8 см соответственно. Повторные инъекции ГК достоверно лучше облегчали боль, чем ПЛ, однако общая динамика оказалась скромнее, чем в начале лечения. Так, в группах ГК и ПЛ через 3 нед после 2-й инъекции уровень боли составил 3,2 и 4,1 см, через 3 нед после 3-й инъекции — 2,7 и 3,6 см. Любопытно, что в этом исследовании гиалуроновая кислота по всем параметрам уступала и ГК, и ПЛ. Достаточно отметить, что к концу наблюдения дополнительные анальгетики требовались 20 больным, получавшим гиалуронат, и лишь 3 и 5, получавшим ГК и ПЛ.

При стенозирующем теносиновите сгибателей пальцев инъекции ГК занимают центральную позицию среди консервативных методов лечения. Правильно выполненное введение ГК в область «первого блока» позволяет достичь существенного улучшения, а во многих случаях — полной и длительной ремиссии заболевания [25, 31, 32]. Так, R. Wojahn и соавт. [33], оценивавшие результаты однократной инъекции ГК у 366 пациентов с «щелкающим пальцем», определили, что ремиссия сохраняется в 45% наблюдений в течение 10 лет. В целом, по данным РКИ, у 50–70% больных после 1–2 последовательных инъекций отмечаются прекращение боли и полное восстановление функции (исчезновение «зашелкивания») пальцев.

К сожалению, хороших результатов удастся добиться не во всех случаях. Так, M.F. Mol и соавт. [34] с 2001 по 2011 г.

провели масштабное ретроспективное исследование результатов локального введения ГК у 878 больных, страдавших стенозирующим теносиновитом (всего 1210 пораженных пальцев). У 29% больных (345 пальцев) терапия оказалась неэффективной и потребовала хирургического вмешательства в первые 4 мес. Еще 229 (19%) пальцев пришлось оперировать в более поздний срок. В течение года после удачного введения ГК, позволившего добиться полного или значительного улучшения, рецидив отмечался у 33% больных.

Интересны данные С. Schubert и соавт. [35], которые провели ретроспективный анализ результатов применения ГК у 362 пациентов с «щелкающим пальцем». Большинство пациентов были женщины (71,3%), 20,3% страдали сахарным диабетом (СД). С 1998 по 2011 г. этим больным выполнено 577 локальных инъекций ГК. В среднем эффект после 1-й инъекции сохранялся 320 дней, однако разброс результатов был очень велик — от 15 дней до 68 мес. Повторная инъекция потребовалась 34,0% больных, 3-я — 47,9%, 4-я — 26,1%, 5-я — 75,0%. Из 196 больных, которым потребовались повторные введения ГК, 79 (40,3%) в итоге были прооперированы. Любопытно, что авторы практически не наблюдали побочных эффектов: лишь в 1 случае (!) отмечалось транзитное повышение уровня глюкозы.

Инъекции ГК часто применяют для лечения синдрома де Кервена. Однако РКИ, посвященных оценке их эффективности у таких пациентов, относительно немного. Так, в 2009 г. С. Peters-Veluthamaningal и соавт. [36] провели метаанализ подобных работ в системе базы данных Cochrane. В то время авторы сумели найти лишь одно подходящее исследование, в которое были вовлечены 18 больных. Вероятно, отсутствие объективной информации побудило С. Peters-Veluthamaningal и соавт. провести свою собственную работу в этом направлении. Они сравнили действие 1 или 2 последовательных инъекций триамцинолона или ПЛ (раствор NaCl) у 21 пациента с синдромом де Кервена. Немедленный эффект (спустя 1 нед) был достоверно выше в группе активной терапии: выраженность боли снизилась на 4,27 и 1,33 см по ВАШ 10 см, общее число больных с хорошим ответом составило 78 и 25%. В дальнейшем тем пациентам, которые исходно получили инъекцию ПЛ, был введен триамцинолон. Наблюдение за 12 больными с хорошим ответом на терапию ГК длилось 12 мес и показало сохранение исходного улучшения [37].

Недавно представлены данные исследования D. Orlandi и соавт. [38], которые сравнивали результаты локальной инъекции (под контролем УЗИ) ГК и гиалуроната у 75 пациентов с синдромом де Кервена. Согласно плану исследования, больные были разделены на 3 группы: в группе А проводилось однократное введение ГК; в группе В — ГК и через 2 нед ПЛ (раствор NaCl), в группе С — ГК и через 2 нед препарат низкомолекулярного гиалуроната. Оценивали динамику боли (исходно во всех группах она составляла 6 см по ВАШ 10 см) и толщину поддерживателя разгибателя. Терапия оказалась эффективной во всех группах: спустя 6 мес уровень боли составил 3, 2 и 1 см; толщина фиброзной связки также достоверно уменьшилась во всех группах (в наибольшей степени в группе С).

Локальное введение ГК широко используется в комплексном лечении СЗК. Правильно выполненная инъекция обеспечивает быстрое устранение основных симптомов. К сожалению, этот эффект продолжается относительно не-

долго, у большинства пациентов — не более 1 мес. Это показывает метаанализ 12 РКИ (n=671), включенных в базу данных Cochrane, в которых терапевтическое действие инъекций ГК сравнивали с ПЛ, пероральным приемом ГК и ортезированием. По сравнению с ПЛ (инъекции раствора NaCl) ГК обеспечивали достоверно значимое уменьшение боли (относительный риск 2,58). Однако продолжительность эффекта в среднем ограничивалась 1 мес. Инъекции ГК оказались более эффективными, чем пероральный прием этих препаратов. Повторные инъекции не улучшали ситуацию и не увеличивали ремиссию [39].

В уже упомянутом исследовании С. Peters-Veluthamaningal и соавт. сравнивался эффект введения 1 мл (10 мг) триамцинолона и ПЛ (раствор NaCl) у 69 пациентов с СЗК. Непосредственный результат (первые 7 дней) применения ГК оказался достоверно лучше, чем при использовании ПЛ, при этом NNT (Number Need to Treat — число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного или предупреждения одного неблагоприятного исхода) для полного или частичного купирования симптомов был равен 3. Тем пациентам, которые исходно получали ПЛ, затем (в открытой стадии исследования) была выполнена инъекция триамцинолона. В итоге общее число ответивших на терапию ГК составило 35 (50,7%). В течение 1 года ремиссия сохранялась у 18 (51,4%) из этих пациентов [40].

К недостаткам ГК следует отнести возможность развития широкого спектра системных и локальных НР. Наиболее грозной из них является, конечно, септическое воспаление, которое возникает в 1–10 случаях на 10 тыс. инъекций [41–43]. Кроме того, остаются проблемы, связанные с НР самих ГК. Это особенно важно, поскольку многие пациенты с РПОМТ — люди пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной системы. Хорошо известно, что даже однократное введение ГК может приводить к гипергликемии и артериальной гипертензии. При повторных инъекциях риск дестабилизации СД, кардиоваскулярных осложнений и патологии глаз (ухудшение течения глаукомы, катаракты и т. д.) существенно возрастает. Не следует также забывать о возможности развития атрофии кожи и подкожной жировой клетчатки в области инъекции, а также редким, но крайне неприятным осложнением — разрыве сухожилия; опасность возникновения этой патологии повышается при множественных введениях ГК [44–48].

Уменьшить необходимость в повторных инъекциях можно при использовании средств с максимальным периодом противовоспалительного действия. Важно отметить, что продолжительность локального влияния ГК прямо связана с фармакологическими свойствами конкретного препарата, прежде всего возможностью его депонирования в области введения. Поэтому для достижения более длительного эффекта целесообразно применять препараты с постепенным высвобождением действующего вещества, например комбинацию бетаметазона фосфата и бетаметазона дипропионата (Дипроспан®).

Препараты гиалуроновой кислоты

Альтернативой ГК может стать применение препаратов гиалуроновой кислоты, которые весьма популярны при лечении ОА крупных суставов. Механизм действия этого средства при патологии околосуставных мягких тканей не совсем

понятен: едва ли можно объяснить его механической «поддержкой вязкости» (популярный англоязычный термин «viscosupplementation») и улучшением скольжения фибрилл сухожилия. Вероятно, экзогенный гиалуронат или продукты его биodeградации усиливают синтез протеогликанов, составляющих основу скользящей выстилки перитендона и тем самым улучшают биомеханические свойства сухожилия [28].

По данным метаанализа 19 РКИ ($n=2120$), в которых изучалась эффективность внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты при хронической боли в плече, это средство обеспечивало статистически значимое уменьшение боли и улучшение функции в сравнении с ПЛ. Правда, это различие было относительно небольшим и отмечено при изучении смешанной популяции пациентов с различной патологией плеча. Стандартизированное среднее отличие по влиянию на боль составило 0,39 (95% ДИ 0,26–0,53), на функцию 0,36 (95% ДИ 0,01–0,71). Результаты этого метаанализа также показали небольшое преимущество гиалуроната в сравнении с ГК. Важным достоинством гиалуроната также было практическое отсутствие серьезных НР [49].

Наиболее крупное исследование, в котором изучали эффективность гиалуроната при боли в плече, проведено T. Blaine и соавт. [50]. В этом РКИ 660 пациентов с болью в плече получали следующую терапию: 5 последовательных еженедельных внутрисуставных инъекций низкомолекулярного гиалуроната (1-я группа), 3 инъекции активного вещества + 2 инъекции ПЛ и 5 инъекций ПЛ (раствор NaCl). Следует отметить, что исследуемая группа была неоднородна и включала больных как с гленоумеральным ОА, так и с тендинитом ротаторов и адгезивным капсулитом. Суммарно и 3, и 5 инъекций гиалуроната обеспечивали более значимое (хотя и небольшое) отличие от ПЛ по уменьшению боли через 6 мес наблюдения: она снизилась на 30,9, 27,8 и 23,6 мм ($p<0,05$). Однако различие было достоверным только у больных с ОА и отсутствовало у лиц с патологией мягких тканей.

Подтверждением эффективности гиалуроната при эпикондилите стала работа R.J. Petrella и соавт. [51]. В этом РКИ принял участие 331 спортсмен, не менее 3 мес испытывающий боль, связанную с латеральным эпикондилитом. Каждый участник получил 2 последовательные инъекции гиалуроната или ПЛ в болезненную область; оценку результатов лечения проводили на протяжении 1 года. Снижение боли оказалось заметнее (хотя разница была небольшой) в группе активной терапии: в среднем на 6,7 и 1,3 мм по ВАШ 100 мм соответственно ($p<0,001$). Инъекции гиалуроната также обеспечивали лучшее восстановление функции и более быстрое возвращение к тренировкам.

В приведенном выше исследовании D. Orlandi и соавт. [38] показано, что комбинированное применение инъекций ГК и гиалуроната существенно улучшает результаты лечения у пациентов с синдромом де Кервена.

Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП)

Обсуждая возможности инъекционной терапии РПОМТ, нельзя не отметить еще один метод — локальное введение ОТП. Эта интересная разработка мало известна российским врачам, хотя на протяжении последних двух десятилетий она активно используется на Западе, особенно специалистами в области косметической и спортивной медицины. В России применение ОТП получило распространение благодаря работе ряда коммерческих медицинских

центров, которые рекламируют данное средство как новый, очень эффективный и безопасный способ лечения широкого спектра патологии опорно-двигательного аппарата.

Идея медицинского применения ОТП связана с важной ролью, которую играют тромбоциты в процессах репарации поврежденных тканей. При формировании тромба происходит дегрануляция тканевых пластинок с выделением ряда биологически активных субстанций, таких как трансформирующий фактор роста (TGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и др. Они оказывают противовоспалительное действие и стимулируют пролиферацию и дифференцировку мезенхимальных клеток с увеличением популяции фибробластов, хондроцитов и остеобластов, что является необходимым элементом восстановления хряща, сухожилий и субхондральной кости. Поэтому, по мнению энтузиастов метода, локальное введение концентрата активированных аутологических тромбоцитов должно способствовать заживлению структур сустава после их травматического повреждения или развитию ремиссии при ревматическом заболевании [52].

Для получения ОТП у пациента, нуждающегося в лечении, берут от 20 до 100 мл крови. Ее центрифугируют, при этом осаждаются эритроциты, а более легкие лейкоциты и тромбоциты остаются в верхней части супернатанта; таким образом, концентрация кровяных пластинок повышается с 200–300 тыс. до >1 млн в 1 мл. Повторное центрифугирование позволяет избавиться и от лейкоцитарной взвеси и получить 1–2 мл «чистого» концентрата тромбоцитов, однако так делают не всегда. В дальнейшем проводят активацию кровяных пластинок путем добавления тромбина или фибриновой «матрицы», после чего полученный сгусток («гель») вводят шприцем в пораженное место [52].

Этот метод имеет несомненные достоинства: он хорошо обоснован, прост и относительно недорог. Поскольку «лекарство» делается из собственного биологического материала пациента, риск осложнений представляется минимальным — разумеется, если подготовка ОТП осуществляется аккуратно и в асептических условиях.

К сожалению, объективная оценка результатов применения ОТП при РПОМТ не подтверждает высокой эффективности этой методики. В 2014 г. был опубликован метаанализ данных 19 исследований (17 РКИ и 2 «псевдорандомизированных», $n=1088$), в которых оценивали действие ОТП при патологии связочного аппарата. Из этих работ 7 были посвящены лечению повреждения/тендинита ротаторов плеча (причем в 1 исследовании введение ОТП проводилось после хирургического вмешательства), а 3 — терапии эпикондилита. Методики приготовления и состав ОТП, а также построение исследований не были стандартизированы, что снижало ценность полученных данных. Суммарно действие ОТП не отличалось от такового контроля. Через 3, 6 и 12 мес стандартизированное отличие составило 0,26 (95% ДИ 0,19–0,71, $p=0,26$), $-0,09$ (95% ДИ $-0,56$ – $0,39$, $p=0,72$) и $0,25$ (95% ДИ $-0,07$ – $0,57$, $p=0,12$). Лишь в 3 работах в первые 3 мес отмечалось достоверное, однако небольшое, отличие от ПЛ в снижении боли — в среднем на 0,95 см по ВАШ 10 см [53].

Аналогичные данные получены в ходе методического обзора, проведенного N. Maffulli и соавт. [54]. Авторы сополо-

ставили результаты 3 работ, в которых изучалась эффективность так называемой тканевой инженерии на фоне артроскопических вмешательств при поражении ротаторов плеча: применения насыщенной тромбоцитами фибриновой матрицы, ОТП, активированной аутологичным тромбоином, и геля на основе ОТП. Только в 1 из 3 исследований применение активного препарата имело преимущество в сравнении с контролем, в 2 других достоверных отличий в уменьшении боли и восстановлении функции не отмечено.

Одним из последних масштабных РКИ, в котором изучалась эффективность ОТП, стала работа А. Mishra и соавт. [55]. Этот метод использовался для лечения 230 пациентов с латеральным эпикондилитом, причем критериями отбора являлись сохранение боли в области локтя не менее 3 мес и недостаточный эффект традиционной терапии. Препарат, который готовили из цельной аутологичной крови, был обогащен как тромбоцитами, так и лейкоцитами. После местной анестезии его однократно вводили в сухожилие разгибателя запястья; контролем служила инъекция физиологического раствора в эту же область. Результат лечения оценивали через 12 и 24 нед. Через 12 нед различий в эффекте не было: уменьшение боли на 25% по сравнению с исходным уровнем отмечалось у 55,1% больных в основной и 47,4% в контрольной группе ($p=0,163$). Через 6 мес, однако, различия стали достоверными: 71,5 и 56,1% ($p=0,019$). Также достоверной была разница в числе больных, удовлетворенных результатами лечения: 83,9 и 68,3% соответственно ($p=0,037$). Серьезных осложнений не отмечено. Хотя полученные данные в целом подтверждают эффективность метода, тем не менее, план исследования вызывает ряд вопросов. В частности, удивляет продолжительность набора больных (5 лет) и большое число исследовательских центров (12), ведь речь идет о весьма распространенной патологии. Кроме того, вызывает сомнение терапевтическая ценность интервенционного метода, преимущества которого проявляются лишь через много месяцев после проведения манипуляции.

«Сухая» пункция

Еще одним способом нефармакологической инъекционной терапии при патологии ротаторов плеча и эпикондилите являются различные методы «сухой» пункции — от однократного введения иглы в «болевы точки» до множественных проколов (фенестрации) ткани сухожилия. Считается, что эти манипуляции могут стимулировать процессы репарации, улучшать кровоснабжение и трофику ткани. Разновидностью такого рода вмешательств является «барботаж», который применяют при оссифицирующем тендините. Суть метода заключается в разрушении иглой (под контролем УЗИ) плотных кальцификатов с последующим лаважем пораженной области [56]. Имеются данные небольшого числа клинических исследований, подтверждающие что такое лечение позволяет уменьшить боль и восстановить функцию [57].

Немедикаментозные методы лечения РПОМТ

Немедикаментозные методы занимают важное место в комплексной терапии хронической боли, связанной с РПОМТ, хотя эффективность многих из них с точки зрения «доказательной медицины» представляется сомнительной.

Массаж и мануальная терапия (МТ) широко применяются при боли в плече, связанной с тендинитом ротаторов.

Так, метаанализ 21 исследования (из которых лишь 5 были выполнены на высоком методическом уровне), подтверждающий умеренную эффективность МТ при данной патологии: отличие от действия ПЛ (ложная МТ) составило 1,1 см по ВАШ 10 см [58]. МТ может уменьшить боль и улучшить функцию при адгезивном капсулите, но достоверно уступает инъекциям ГК и не имеет преимуществ перед НПВП [59].

Различные методики массажа применяются и при лечении латерального/медиального эпикондилита, однако четких данных, подтверждающих их эффективность, пока не получено [60].

Ударно-волновая терапия (УВТ) — популярный метод лечения РПОМТ различной локализации [61]. Клинические исследования подтверждают, что применение УВТ обеспечивает значимое уменьшение боли и улучшение функции при кальцифицирующем тендините плеча. В то же время при тендините ротаторов плеча без кальцинатов эффективность УВТ представляется сомнительной [62]. Иная ситуация отмечается при использовании УВТ у пациентов с хронической болью в области локтя, связанной с латеральным эпикондилитом: результаты клинических исследований определенно подтверждают терапевтическую ценность данной методики у таких пациентов [61, 63].

Целесообразность применения ультразвуковой терапии (УЗТ) при РПОМТ представляется спорной [64]. Метаанализ 11 РКИ не подтверждает эффективности этого метода при тендините ротаторов плеча [65]. Столь же сомнительны данные об использовании УЗТ при латеральном эпикондилите и СЗК [66, 67].

Весьма популярная в нашей стране лазеротерапия может быть полезным дополнением медикаментозного лечения РПОМТ. Так, лазеротерапия в комбинации с упражнениями повышает эффективность терапии боли в плече, хотя самостоятельная ценность лазеротерапии остается неясной [68]. Клинические исследования подтверждают умеренное обезболивающее действие лазеротерапии при латеральном эпикондилите [69, 70]. Метаанализ данных 7 РКИ показал значимое улучшение при использовании лазеротерапии у пациентов с СЗК [71].

Имеется небольшое число исследований терапевтического потенциала магнитотерапии (приборов, создающих переменное магнитное поле) при РПОМТ. В целом эти работы свидетельствуют об эффективности магнитотерапии при поражении ротаторов плеча и эпикондилите [72–75].

Не следует забывать и о таком интересном направлении физиотерапии, как криотерапия. Имеются данные, что глубокое охлаждение пораженной области способно обеспечить значимое (хотя и кратковременное) уменьшение боли, связанной с РПОМТ [76].

Конечно, любые методы физиотерапии должны дополняться регулярными упражнениями и реабилитационными программами, которые являются необходимой составляющей комплексной терапии тендинита ротаторов плеча, латерального эпикондилита и СЗК [77–79]. При латеральном и медиальном эпикондилите существенную помощь может оказать ортезирование [80].

В последнее время широкое распространение в качестве дополнительного способа немедикаментозной терапии РПОМТ, в частности при боли в плече, получила методика «тейпинга» («кинезиологическое тейпирование»). Исходно тейпинг был разработан для спортсменов и заключается в

ОБЗОРЫ

Основные методы консервативной терапии РПОМТ

Препараты и методы	Повреждение/тендинит мышц вращающей манжеты плеча	Эпикондилит	Стенозирующий теносиновит («щелкающий палец» и синдром де Кервена)	СЗК
НПВП	Эффективны при курсовом использовании (2–4 нед)	Эффективны при курсовом использовании (2–4 нед)	Эффективность неизвестна	Малоэффективны
ГК	Быстрое, но кратковременное уменьшение боли (3–6 нед); небольшое нарастание эффекта при повторных инъекциях	Быстрое, но кратковременное уменьшение боли (3–6 нед); небольшое нарастание эффекта при повторных инъекциях	Стойкий эффект в течение 12 мес у 50–70% больных после 1–2 инъекций; возможность поддержания ремиссии при повторных инъекциях	Быстрый, но кратковременный эффект (2–4 нед)
Гиалуроновая кислота	Эффективность четко не доказана	По данным отдельных РКИ, умеренный обезболивающий эффект, сохраняющийся длительно	Эффективность показана в отдельных исследованиях	Эффективность неизвестна
ОТП	Сомнительные результаты	Сомнительные результаты	Эффективность неизвестна	То же
Немедикаментозная терапия	Умеренная эффективность МТ; эффективность УВТ, УЗТ, лазеротерапии четко не доказана; ограниченные доказательства эффективности магнитотерапии; эффективны упражнения и реабилитационные программы	Умеренная эффективность УВТ, лазеротерапии; ограниченные данные об эффективности магнитотерапии; эффективность УЗТ не доказана; эффективны упражнения и реабилитационные программы	Эффективность физиотерапевтических методов не определена	Умеренная эффективность лазеротерапии и магнитотерапии; эффективны упражнения и реабилитационные программы

фиксации на коже эластичных лент (англ. «tape»), которые, как считается, способны в определенной степени контролировать мышечное напряжение и растяжение связок, препятствуя их повреждению при значительных нагрузках. Энтузиасты тейпинга утверждают, что этот метод позволяет стимулировать крово- и лимфообращение в пораженной области, уменьшая боль и способствуя более быстрому разрешению патологии мышц и связочного аппарата. Важное достоинство тейпинга — простота и безопасность [81]. Тем не менее хорошо организованные клинические исследования не подтверждают эффективность этого метода при скелетно-мышечных заболеваниях [82, 83].

Таким образом, лечение РПОМТ верхней конечности должно основываться на комплексном подходе, предполагающем применение различных медикаментозных и немедикаментозных методов (см. таблицу). Начинать лечение, особенно в дебюте болезни, следует с назначения НПВП в полной противовоспалительной дозе. Для получения значимого противовоспалительного эффекта курс приема этих препаратов должен составлять не менее 2–4 нед, при этом оценку их действия следует проводить не ранее чем через 5–7 дней после начала лечения. Выбор конкретного препарата, как указано

выше, должен основываться на наличии факторов риска. При недостаточной эффективности НПВП показано локальное введение ГК; при этом следует помнить о тщательном соблюдении правил асептики и возможных системных НР. Необходимость в повторных инъекциях ГК оценивают по эффекту первого введения этих препаратов, при этом следует помнить, что множественные инъекции не улучшают прогноз заболевания, но существенно повышают риск развития НР.

Локальные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты могут быть полезны при лечении РПОМТ. Однако доказательства эффективности этого средства базируются на достаточно ограниченном клиническом материале. Поэтому рекомендовать широкое применение инъекций гиалуроновой кислоты в реальной клинической практике представляется преждевременным. Также требует дальнейшего обсуждения терапевтическая ценность локального введения ОТП.

Немедикаментозные методы (физиотерапия, упражнения и программы реабилитации) — необходимая часть терапевтического процесса у пациентов с хронической болью, связанной с РПОМТ. Сохранение выраженной боли и нарушения функции, несмотря на консервативную терапию, следует рассматривать как показание для хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294–306.

doi: 10.2340/16501977-1800.

2. Petri M, Hufman SL, Waser G, et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1614–20.

3. Dougados M, Le Henanff A, Logeart I,

Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9.

4. White RH, Paull DM, Fleming KW. Rotator cuff tendinitis: comparison of sub-

- acromial injection of a long acting corticosteroid versus oral indomethacin therapy. *J Rheumatol*. 1986 Jun;13(3):608–13.
5. Petri M, Dobrow R, Neiman R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the treatment of the painful shoulder. *Arthritis Rheum*. 1987 Sep;30(9):1040–5.
6. Min K, St Pierre P, Ryan PM, et al. A double-blind randomized controlled trial comparing the effects of subacromial injection with corticosteroid versus NSAID in patients with shoulder impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg*. 2013 May;22(5):595–601. doi: 10.1016/j.jse.2012.08.026. Epub 2012 Nov 22.
7. Karthikeyan S, Kwong HT, Upadhyay PK, et al. A double-blind randomised controlled study comparing subacromial injection of tenoxicam or methylprednisolone in patients with subacromial impingement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jan;92(1):77–82. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22137.
8. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD003686. doi: 10.1002/14651858.CD003686.pub2.
9. Spacca G, Cacchio A, Forgacs A, et al. Analgesic efficacy of a lecithin-vehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder peri-arthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(4):147–54.
10. Hamamoto Filho PT, Leite FV, Ruiz T, Resende LA. A systematic review of anti-inflammatories for mild to moderate carpal tunnel syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009 Sep;11(1):22–30. doi: 10.1097/CND.0b013e3181ac8364.
11. Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rehabil*. 2007 Apr;21(4):299–314.
12. Celiker R, Arslan S, Inanici F. Corticosteroid injection vs. nonsteroidal anti-inflammatory drug and splinting in carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Mar;81(3):182–6.
13. Shakeel H, Ahmad TS. Steroid injection versus NSAID injection for trigger finger: a comparative study of early outcomes. *J Hand Surg Am*. 2012 Jul;37(7):1319–23. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.03.040.
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(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;9(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
15. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):45–57.
16. Clarke R, Derry S, Moore RA. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD004309. doi: 10.1002/14651858.CD004309.pub3.
17. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the post-operative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1–8.
18. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*. 2002 Jun 22;324(7352):1488–92.
19. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):598–606.
20. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725–33.
21. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715–22.
22. Dean BJ, Lostis E, Oakley T, et al. The 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.
23. Lewis M, Hay EM, Paterson SM, Croft P. Local steroid injections for tennis elbow: does the pain get worse before it gets better?: Results from a randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2005 Jul–Aug;21(4):330–4.
24. Mikolyzk DK, Wei AS, Tonino P, et al. Effect of corticosteroids on the biomechanical strength of rat rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 May;91(5):1172–80. doi: 10.2106/JBJS.H.00191.
25. Chambers RG Jr. Corticosteroid injections for trigger finger. *Am Fam Physician*. 2009 Sep 1;80(5):454.
26. Zheng XQ, Li K, Wei YD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroid for treatment of shoulder pain: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Oct;95(10):1824–31. doi: 10.1016/j.apmr.2014.04.024. Epub 2014 May 16.
27. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1843–9. doi: 10.1136/ard.2008.099572. Epub 2008 Dec 3.
28. 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.
29. Song A, Higgins LD, Newman J, Jain NB. Glenohumeral corticosteroid injections in adhesive capsulitis: a systematic search and review. *PMR*. 2014 Dec;6(12):1143–56. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.06.015. Epub 2014 Jul 1.
30. Penning LI, de Bie RA, Walenkamp GH. Subacromial triamcinolone acetate, hyaluronic acid and saline injections for shoulder pain an RCT investigating the effectiveness in the first days. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Oct 23;15:352. doi: 10.1186/1471-2474-15-352.
31. Новиков АВ, Некаева ЕС. Местное введение лекарственных препаратов в лечении «щелкающего пальца». Вопросы травматологии и ортопедии. 2014;1(8):18–25. [Novikov AV, Nekaeva ES. Local introduction of drugs in the treatment of «trigger finger». *Voprosy Travmatologii i Ortopedii*. 2014;1(8):18–25. (In Russ.)].
32. Castellanos J, Muñoz-Mahamud E, Domínguez E, et al. Long-term effectiveness of corticosteroid injections for trigger finger and thumb. *J Hand Surg Am*. 2015 Jan;40(1):121–6. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.09.006. Epub 2014 Oct 14.
33. Wojahn R, Foeger N, Gelberman R, Calfee R. Long-term outcomes following a single corticosteroid injection for trigger finger. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Nov 19;96(22):1849–54. doi: 10.2106/JBJS.N.00004.
34. Mol MF, Neuhaus V, Becker SJ, et al. Resolution and recurrence rates of idiopathic trigger finger after corticosteroid injection. *Hand (N Y)*. 2013 Jun;8(2):183–90. doi: 10.1007/s11552-013-9493-x.
35. Schubert C, Hui-Chou HG, See AP, Deune EG. Corticosteroid injection therapy for trigger finger or thumb: a retrospective review of 577 digits. *Hand (N Y)*. 2013 Dec;8(4):439–44. doi: 10.1007/s11552-013-9541-6.
36. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for de Quervain's tenosynovitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD005616. doi: 10.1002/14651858.CD005616.pub2.

37. Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, Meyboom-DeJong B. Randomised controlled trial of local corticosteroid injections for de Quervain's tenosynovitis in general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009 Oct 27;10:131. doi: 10.1186/1471-2474-10-131.
38. Orlandi D, Corazza A, Fabbro E, et al. Ultrasound-guided percutaneous injection to treat de Quervain's disease using three different techniques: a randomized controlled trial. *Eur Radiol*. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print]
39. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD001554.
40. Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, et al. Randomised controlled trial of local corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome in general practice. *BMC Fam Pract*. 2010 Jul 29;11:54. doi: 10.1186/1471-2296-11-54.
41. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intra-articular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011 Dec;13(12):757–60.
42. 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.
43. Charalambous CP, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intra-articular 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.
44. 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.
45. Moon HJ, Choi KH, Lee SI, et al. Changes in blood glucose and cortisol levels after epidural or shoulder intra-articular glucocorticoid injections in diabetic or nondiabetic patients. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 May;93(5):372–8. doi: 10.1097/PHM.000000000000001.
46. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000 Dec;11(6):478–83.
47. 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.
48. Larsen PB, Tjornild MK. Subcutaneous atrophy following steroid injection in the treatment of trigger finger. *Ugeskr Laeger*. 2014 Nov 10;176(46). pii: V05140273.
49. Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1009–18. doi: 10.1002/acr.20174.
50. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970–9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
51. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010 Feb 2;24. doi: 10.1186/1758-2555-2-4.
52. De La Mata J. Platelet Rich Plasma. A New Treatment Tool for the Rheumatologist? *Reumatol Clin*. 2013 May-Jun;9(3):166–71. doi: 10.1016/j.reuma.2012.05.011. Epub 2012 Aug 16.
53. Moraes V, Lenza M, Tamaoki MJ, et al. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;4:CD010071. doi: 10.1002/14651858.CD010071.pub3.
54. Maffulli N, Longo UG, Loppini M, et al. Tissue engineering for rotator cuff repair: an evidence-based systematic review. *Stem Cells Int*. 2012;2012:418086. doi: 10.1155/2012/418086. Epub 2011 Nov 10.
55. Mishra A, Skrepnik N, Edwards SG, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med*. 2014 Feb;42(2):463–71. doi: 10.1177/0363546513494359. Epub 2013 Jul 3.
56. Krey D, Borchers J, McCarney K. Tendon needling for treatment of tendinopathy: A systematic review. *Phys Sportsmed*. 2015 Feb;43(1):80–6. doi: 10.1080/00913847.2015.1004296. Epub 2015 Jan 22.
57. de Witte PB, Seltén JW, Navas A, et al. Calcific tendinitis of the rotator cuff: a randomized controlled trial of ultrasound-guided needling and lavage versus subacromial corticosteroids. *Am J Sports Med*. 2013 Jul;41(7):1665–73. doi: 10.1177/0363546513487066. Epub 2013 May 21.
58. Desjardins-Charbonneau A, Roy JS, Dionne CE, et al. The efficacy of manual therapy for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015 May;45(5):330–50.
59. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 26;8:CD011275.
60. Loew LM, Brosseau L, Tugwell P, et al. Deep transverse friction massage for treating lateral elbow or lateral knee tendinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 8;11:CD003528. doi: 10.1002/14651858.CD003528.pub2.
61. Carulli C, Tonelli F, Innocenti M, et al. Effectiveness of extracorporeal shockwave therapy in three major tendon diseases. *J Orthop Traumatol*. 2015 Jul 2. [Epub ahead of print]
62. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, et al. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 15;160(8):542–9. doi: 10.7326/M13-1982.
63. Speed C. A systematic review of shock-wave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. *Br J Sports Med*. 2014 Nov;48(21):1538–42. doi: 10.1136/bjsports-2012-091961. Epub 2013 Aug 5.
64. van der Windt DA, van der Heijden GJ, van den Berg SG, et al. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. *Pain*. 1999 Jun;81(3):257–71.
65. Desmeules F, Boudreault J, Roy JS, et al. The efficacy of therapeutic ultrasound for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther Sport*. 2015 Aug;16(3):276–84.
66. D'Vaz AP, Ostor AJ, Speed CA, et al. Pulsed low-intensity ultrasound therapy for chronic lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):566–70. Epub 2005 Nov 22.
67. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Therapeutic ultrasound for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;3:CD009601. doi: 10.1002/14651858.CD009601.pub2.
68. Thornton AL, McCarty CW, Burgess MJ. Effectiveness of low-level laser therapy combined with an exercise program to reduce pain and increase function in adults with shoulder pain: a critically appraised topic. *J Sport Rehabil*. 2013 Feb;22(1):72–8.
69. Dunder U, Turkmen U, Toktas H, et al. Effectiveness of high-intensity laser therapy and splinting in lateral epicondylitis: a prospective, randomized, controlled study. *Lasers Med Sci*. 2015 Apr;30(3):1097–107. doi: 10.1007/s10103-015-1716-7. Epub 2015 Jan 23.
70. Roberts DB, Kruse RJ, Stoll SF. The effectiveness of therapeutic class IV (10 W) laser treatment for epicondylitis. *Lasers Surg Med*. 2013 Jul;45(5):311–7. doi: 10.1002/lsm.22140. Epub 2013 Jun 3.
71. Naeser MA. Photobiomodulation of pain in carpal tunnel syndrome: review of seven laser therapy studies. *Photomed Laser Surg*. 2006 Apr;24(2):101–10.
72. Osti L, Buono AD, Maffulli N. Pulsed electromagnetic fields after rotator cuff repair: a randomized, controlled study. *Orthopedics*. 2015 Mar;38(3):e223–8. doi: 10.3928/01477447-20150305-61.
73. Galace de Freitas D, Marcondes FB, Monteiro RL, et al. Pulsed electromagnetic field and exercises in patients with shoulder impingement syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014

- Feb;95(2):345–52.
doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.022.
Epub 2013 Oct 15.
74. Devereaux MD, Hazleman BL, Thomas PP. Chronic lateral humeral epicondylitis — a double-blind controlled assessment of pulsed electromagnetic field therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1985 Oct–Dec;3(4):333–6.
75. Uzunca K, Birtane M, Tastekin N. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in lateral epicondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Jan;26(1):69–74.
Epub 2006 Apr 22.
76. Hubbard TJ, Denegar CR. Does Cryotherapy Improve Outcomes With Soft Tissue Injury? *J Athl Train*. 2004 Sep;39(3):278–9.
77. Gebremariam L, Hay EM, van der Sande R, et al. Subacromial impingement syndrome—effectiveness of physiotherapy and manual therapy. *Br J Sports Med*. 2014 Aug;48(16):1202–8.
78. Kohia M, Brackle J, Byrd K, et al. Effectiveness of physical therapy treatments on lateral epicondylitis. *J Sport Rehabil*. 2008 May;17(2):119–36.
79. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD009899. doi: 10.1002/14651858.CD009899.
80. Borkholder CD, Hill VA, Fess EE. The efficacy of splinting for lateral epicondylitis: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004 Apr–Jun;17(2):181–99.
81. Кинезиологическое тейпирование. https://ru.wikipedia.org/wiki/Кинезиологическое_тейпирование [Kinesiology taping]
82. Vanti C, Bertozzi L, Gardenghi I, et al. Effect of taping on spinal pain and disability: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phys Ther*. 2015 Apr;95(4):493–506. doi: 10.2522/ptj.20130619. Epub 2014 Nov 20.
83. Parreira Pdo C, Costa Lda C, Hespanhol LC Jr, et al. Current evidence does not support the use of Kinesio Taping in clinical practice: a systematic review. *J Physiother*. 2014 Mar;60(1):31–9. doi: 10.1016/j.jphys.2013.12.008. Epub 2014 Apr 24.

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: особенности течения у беременных и варианты терапии

Ли́ла А.М., Трофимов Е.А., Ли́ла В.А.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Распространенность системной красной волчанки (СКВ) существенно различается в разных регионах мира. Заболевание встречается в разных возрастных группах, однако наиболее часто развивается у молодых женщин и девочек-подростков (пик заболеваемости приходится на 15–25 лет). Известны семейные случаи СКВ. Отмечено, что течение СКВ у беременных характеризуется повышенным риском осложнений, а также особенностями фармакотерапии. Выделены факторы риска неблагоприятного прогноза вынашивания беременности у больных СКВ: высокая активность заболевания на момент зачатия, активный люпус-нефрит, наличие антифосфолипидных антител (АФЛ). Представлены предикторы антенатальной гибели плода: протеинурия, тромбоцитопения, наличие АФЛ и артериальная гипертензия. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) вероятность неблагоприятного исхода беременности составляет 30%. Указано, что тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования препаратов во многом зависят от данных анамнеза — наличия (отсутствия) неплацентарных тромбозов, количества спонтанных аборт, предшествующей терапии и др. Выделено четыре группы больных: 1) только с наличием антикардиолипидных антител без предшествующей беременности или с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 нед гестации, без тромбозов в анамнезе; 2) с АФС без неплацентарных тромбозов в анамнезе и с наличием антикардиолипидных антител и ≥ 2 необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 нед гестации) в анамнезе; 3) с АФС и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности); 4) с неэффективностью стандартной терапии в период следующей беременности. Представлены варианты терапии для каждой группы пациенток.

Сделан вывод, что эффективная терапевтическая стратегия при СКВ, в том числе у беременных, подразумевает проведение мониторинга пациенток с целью длительного поддержания ремиссии (низкой активности) заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка; беременность; терапия.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Трофимов ЕА, Ли́ла ВА. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. Современная ревматология. 2015;9(3):43–47.

Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options

Lila A.M., Trofimov E.A., Lila V.A.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

The prevalence of systemic lupus erythematosus (SLE) varies greatly in different regions of the world. The disease is encountered in different age groups; however it is most common in young and adolescent women (its peak incidence is in the range of 15–25 years). Familial SLE cases are known. The course of SLE in pregnant women is noted to have features due to an increased risk for complications and to pharmacotherapeutic peculiarities. Risk factors for poor pregnancy outcomes, such as high disease activity at the time of conception, active lupus nephritis, and the presence of antiphospholipid antibodies (APA), are identified in patients with SLE. The paper presents antenatal fetal death predictors: proteinuria, thrombocytopenia, APA, and hypertension. When SLE is concurrent with secondary antiphospholipid syndrome (APS), the risk of poor pregnancy outcome is 30%. Management tactics for pregnant women with APS and a dosage regimen are shown to largely depend on history data (the presence (absence) of nonplacental thromboses, the number of spontaneous abortions, prior therapy, etc.). There are four patient groups: 1) patients who have only anticardiolipin antibodies without previous pregnancy or one episode of unexplained abortion at less than 10 weeks' gestation with no history of thrombosis; 2) those who have APS with no history of nonplacental thrombosis and have anticardiolipin antibodies and a history of two or more unexplained spontaneous abortions at less than 10 weeks' gestation; 3) those who have APS and a history of nonplacental thromboses (who have taken warfarin prior to pregnancy); 4) those in whom standard therapy is ineffective during their next pregnancy. The paper presents therapy options for each patient group.

It is concluded that effective therapeutic strategy for SLE, including that in pregnant women, implies patient monitoring to long maintain remission (low disease activity).

Keywords: systemic lupus erythematosus; pregnancy; therapy.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):43–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-43-47>

Эпидемиология. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Симптомы заболевания крайне разнообразны, клиническая картина характеризуется чередованием периодов стабильного течения и рецидивов активности [2]. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции, однако за последние десятилетия прогноз при этом заболевании существенно улучшился, в основном благодаря использованию новых лекарственных препаратов [1, 2].

Заболевание встречается в разных возрастных группах, однако наиболее часто оно развивается у молодых женщин и девочек-подростков (пик заболеваемости приходится на 15–25 лет). Известны семейные случаи СКВ [3]. Соотношение между женщинами и мужчинами, по данным разных авторов, составляет примерно от 9:1 до 15:1 и зависит от возраста пациентов. Так, в детском возрасте и постменопаузальном периоде это соотношение уменьшается до 2:1, при этом течение СКВ у мужчин, несмотря на меньшую частоту, протекает так же тяжело, как и у женщин [3].

Распространенность СКВ значительно различается в разных регионах земного шара, составляя от 4 до 250 на 100 тыс. населения [4]. Известно, что СКВ наблюдается в 3 раза чаще у представителей негроидной расы, а в ряде стран (например, азиатского региона) заболевание встречается даже чаще, чем ревматоидный артрит [3, 5, 6]. Точных данных о количестве больных СКВ в России нет, хотя такие исследования в последние годы предпринимаются.

Особенности течения у беременных и неонатальная волчанка. СКВ наиболее часто встречается у женщин детородного возраста, поэтому особый интерес представляет изучение риска течения беременности у этой категории больных. В последние годы представление о том, что даже хронические варианты течения заболевания с минимальной активностью являются противопоказанием для беременности, претерпело существенные изменения [7, 8]. Вместе с тем не вызывает сомнения, что люпус-беременность (*lupus p regnans*) таит в себе определенный риск как для матери, так и для ребенка.

S. Yasmeen и соавт. [9] представили анализ исходов 555 случаев беременности на фоне СКВ (по данным более чем 1,5 млн выборки): при люпус-беременности неблагоприятные исходы встречались достоверно чаще, при этом материнская смертность была в 20 раз выше по сравнению с таковой в популяции.

C.A. Clark и соавт. [10] проанализировали исходы беременности у женщин, больных СКВ, за последние 40 лет. Были изучены 83 случая беременности, при этом оценивали такие параметры, как гибель плода, вероятность преждевременных родов, исходы беременности, обострение СКВ после родоразрешения и др. Согласно представленным данным, частота потери плода у женщин в 2000–2003 гг. составляла 17% и была сопоставима с общепопуляционной (включалась гибель плода в I триместре), в то время как в 60-е годы показатель антенатальной смертности был значительно выше — 43%. Вероятность преждевременных родов при люпус-беременности 40 лет назад составляла

32–37%, а в настоящее время — 9–12%, что сопоставимо с исходами беременности, не ассоциированной с СКВ (в среднем 10%).

По данным литературы [11, 12], можно выделить несколько факторов риска неблагоприятного прогноза вынашивания беременности у больных СКВ: высокая активность заболевания на момент зачатия, активный люпус-нефрит, наличие антифосфолипидных антител (АФЛ). Высокие титры антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК, гипокомplementемия ассоциировались с высоким риском преждевременных родов, гипотрофии плода, преэклампсии [11]. Установлены также предикторы антенатальной гибели плода: протеинурия, тромбоцитопения, наличие АФЛ и артериальная гипертензия (АГ) [12]. При сочетании СКВ и вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) вероятность неблагоприятного исхода беременности составляет 30%, в то время как у беременных с СКВ без АФЛ — 12–13% [13].

Данные о частоте обострения СКВ на фоне беременности весьма противоречивы. Так, наименьший риск обострений ассоциируется со стабильным течением и минимальной активностью заболевания в течение 6 мес, предшествующих беременности. Активный люпус-нефрит и развитие острой почечной недостаточности являются самой частой причиной материнской смертности. J.P. Buyon и соавт. [13] указывают, что различные коморбидные состояния (инфекция мочевыводящих путей, дерматит, ускорение СОЭ, периферические отеки, артралгии и др.) могут имитировать активность СКВ, что требует обязательного тщательного обследования таких пациенток.

Беременность является фактором риска обострения люпус-нефрита, при этом тяжелое поражение почек — основная причина прерывания беременности в поздние сроки. Прогрессирующее поражение почек наблюдается у 40% больных с предшествующим анамнезом нефрита [14, 15]. Доказано, что морфологический тип люпус-нефрита не имеет первостепенного прогностического значения в отличие от таких показателей, как снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин), гиперкалиемия (>5 ммоль/л), повышение концентрации сывороточного креатинина (>1,6 мг/дл), АГ и протеинурия.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика таких состояний, как обострение люпус-нефрита, развитие гестоза в поздние сроки беременности с поражением почек и преэклампсия. Клинические симптомы поражения почек при активной СКВ, как правило, ассоциируются с повышением уровня антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и стойкой эритроцитурией, в то время как снижение уровня комплемента в сыворотке крови не всегда является диагностически значимым. Это связано с тем, что и при нормальном течении беременности может наблюдаться гипокомplementемия, а повышенные содержания C3-компонента комплемента характерно для эклампсии.

Неонатальная СКВ у новорожденного, как правило, сопровождается наличием Ro/La- или SS-A/SS-B-антител и может быть не связана с предшествующим анамнезом СКВ или синдрома Шёгрена у матери [16]. Риск индукции аутоиммунных нарушений у плода, по-видимому, в большей степени определяется уровнем таких антител, а не просто их наличием.

Риск врожденной полной атриовентрикулярной блокады у ребенка составляет 5% при наличии умеренных или высоких титров Ro/La- или SS-A/SS-B-антител, в то время как нарушения ритма и проводимости практически никогда не встречаются, если у матери отсутствуют эти антитела [16]. Вероятность клинической манифестации таких нарушений при наличии серопозитивности — около 20%. Частота развития полной атриовентрикулярной блокады в популяции составляет в среднем 2–3%, в то время как у данной категории больных она может увеличиваться до 17% [17].

Вероятность манифестации неонатальной СКВ уменьшается к 3–6-му месяцу жизни и коррелирует со снижением концентрации «материнских» антител в сыворотке крови. Уровень летальности достигает в среднем 20% и, как правило, является следствием неконтролируемого течения атриовентрикулярной блокады, развития отека сердца, мио- или эндокардита. Большинство выживших детей с неонатальной СКВ нуждаются в установлении постоянного кардиостимулятора.

Согласно современным рекомендациям, женщинам с высоким риском развития неонатальной волчанки у плода рекомендуется выполнять фетальную эхокардиографию еженедельно с 16-й до 26-й недели, а затем каждые 2 нед до 34-й недели беременности.

Стратегия терапии. Цель лечения СКВ — достижение клинико-лабораторной ремиссии или минимальной активности заболевания, а также снижение риска развития коморбидных состояний [1].

Основными группами препаратов, которые используются в терапии СКВ, являются глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые и цитостатические препараты [5]. Хлорохин (гидроксихлорохин) должен назначаться всем больным СКВ, так как доказана роль аминохинолиновых препаратов в поддержании ремиссии (низкой активности) СКВ, а также снижении риска возможных кардиоваскулярных осложнений. По показаниям используются также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), микофенолата мофетил (ММФ), а в последние годы — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [5].

Выбор лекарственных средств зависит от варианта течения заболевания. Так, при минимальной степени активности назначают низкие (средние) дозы ГК и/или аминохинолиновых препаратов, при этом доза ГК не должна превышать 20–25 мг/сут, плаквенил используют в дозе 200–400 мг/сут. При недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения их дозы рекомендуются цитостатики — метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗА), циклофосфамид (ЦФ). В адекватных дозах их назначают больным с высокой активностью заболевания, быстропрогрессирующим течением, поражением жизненно важных органов, в том числе при волчаночном нефрите. Препараты этой группы являются обязательным компонентом комбинированной терапии СКВ, особенно при активном васкулите, поражении почек, легких, ЦНС-люпусе.

Для быстрого купирования высокой активности СКВ, а также при развитии органных поражений, в частности при люпус-нефрите, применяют 3-дневную пульс-терапию 6-метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в сочетании с однократным внутривенным введением 1000 мг ЦФ, которая

может проводиться ежемесячно на протяжении 3–6 мес (программная пульс-терапия).

С учетом того, что длительная терапия ЦФ потенциально может приводить к нарушению фертильности, женщинам детородного возраста, планирующим беременность в будущем, назначают ММФ в дозе 3 г/сут на срок до 6 мес с последующей ее редукцией, при этом общая длительность терапии может составлять до 3 лет. По данным G.B. Appel и соавт. [18], при активном люпус-нефрите назначение ММФ более обосновано, поскольку при практически одинаковой эффективности с ЦФ он продемонстрировал лучший профиль безопасности.

В случае слабо контролируемой активности заболевания на фоне комбинированной терапии ГК и цитостатическими препаратами в последние годы в лечении СКВ применяют ГИБП — ритуксимаб (РТМ) и белимумаб.

Механизм действия РТМ связан с подавлением выработки антител, индукцией клеточного апоптоза, подавлением активности В-лимфоцитов [19]. Согласно данным M. Ramos-Casals и соавт. [20], у 91% пациентов с резистентной к стандартной терапии СКВ, получавших РТМ, отмечалась положительная динамика, в том числе гематологических показателей, что может быть связано с подавлением синтеза антиэритроцитарных и антитромбоцитарных аутоантител. Однако, несмотря на убедительный эффект РТМ при тяжелых вариантах СКВ, применение препарата до настоящего времени не подтверждено регулирующими органами и у этих пациентов он используется по не зарегистрированным показаниям (off-label) [6].

Первым из ГИБП, который был специально создан и зарегистрирован для лечения СКВ, стал белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела, способные предотвращать взаимодействие растворимой формы В-лимфоцитарного стимулятора (pBLyS) с клеточными рецепторами аутореактивных и наивных В-лимфоцитов, что сопровождается подавлением синтеза антител [21, 22]. Кроме того, блокада BLyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-лимфоцитов в аутоантителопродуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина 21, 17 и др., которые играют важную роль в патогенезе СКВ [4].

Результаты рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований III фазы BLISS-52 и BLISS-76 свидетельствуют о том, что на фоне применения белимумаба отмечались положительная динамика мышечно-скелетных, кожно-слизистых и серологических нарушений у больных СКВ, а также снижение общей частоты обострений и тяжелых обострений на фоне положительной динамики иммунологических показателей (снижение титров аутоантител, количества наивных и активированных В-лимфоцитов и плазматических клеток, повышение концентрации C3- и C4-компонентов комплемента) [23, 24]. Кроме того, у значительного количества пациентов при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг стало возможным снижение на 25% суточной дозы ГК. По данным клинических исследований [23, 24], белимумаб хорошо переносится, при этом в целом частота нежелательных реакций не отличалась от таковой в группе плацебо.

Показаниями для назначения белимумаба при СКВ являются умеренная/высокая активность заболевания, наличие выраженных серологических нарушений (положитель-

ные титры антинуклеарного фактора и/или анти-дсДНК) и недостаточная эффективность стандартной терапии. Белимумаб назначают в дозе 10 мг/кг, вводят путем внутривенных капельных инфузий по следующей схеме: 0-й, 14-й, 28-й день, а затем ежемесячно (каждые 28 дней) длительно (курс терапии — не менее 6 мес). Терапия белимумабом показана также больным СКВ, у которых наблюдается торпидное течение с частыми обострениями, необходимостью назначения высоких доз ГК, высоким риском органных поражений, частыми инфекциями [4].

Особенности терапии при беременности. Ведение больных СКВ во время беременности имеет особенности. Используются низкие дозы ГК и гидроксихлорохин, так как они существенно снижают риск обострения СКВ, а также формирования неонатальной волчанки. Для купирования суставного синдрома возможно применение низких доз НПВП. Многие цитостатические препараты (ЦФ, МТ, ММФ) противопоказаны при беременности, однако в ряде случаев возможно назначение АЗА и циклоспорина А. Наиболее безопасной считается ситуация, когда цитостатические препараты отменяют за 6 мес до наступления беременности, а при необходимости проведения иммуносупрессивной терапии ММФ или МТ заменяют на АЗА [13, 15].

ГК не рекомендуется использовать для профилактики люпус-нефрита, поскольку их высокие дозы повышают вероятность развития АГ, стероидного диабета, инфекционных осложнений и преждевременного излития околоплодных вод. Вместе с тем некоторые эксперты полагают, что назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) пациенткам с люпус-нефритом и беременностью, даже при отсутствии маркеров АФС, является обязательным [12].

Препаратами выбора у женщин с высоким риском развития неонатальной волчанки у плода являются фторированные ГК (в первую очередь дексаметазон), которые проникают через плаценту практически без биотрансформации и существенно уменьшают возможность развития атриовентрикулярной блокады и перикардита у плода. Применение внутривенного человеческого иммуноглобулина для предотвращения нарушений ритма и проводимости сердца при неонатальной волчанке не продемонстрировало положительных результатов [25], назначение гидроксихлорохина для профилактики осложнений у плода может быть рекомендовано [26].

Разработаны рекомендации по ведению беременных с АФС, который занимает одно из первых мест среди причин невынашивания беременности [27]. Это связано с тем, что спектр препаратов, которые можно применять у беременных, ограничен. В частности, использование варфарина и других непрямых антикоагулянтов, особенно в ранние сроки беременности, противопоказано из-за опасности варфариновой эмбриопатии, характеризующейся нарушением роста эпифизов костей, гипоплазией носовой перегородки и неврологическими нарушениями [28].

Применение средних и высоких доз ГК в настоящее время также не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы их эффективности, а также возможного негативного действия на организм матери и плода. Назначение ГК возможно при вторичном АФС для купирования высокой активности СКВ, синдрома Шёгрена и ряда других аутоиммунных заболеваний.

Для профилактики рецидивирующих потерь плода, а также венозных и артериальных тромбозов в послеродовом периоде показано сочетанное применение низких доз АСК и низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Препараты этой группы обладают существенными преимуществами перед нефракционированными гепаринами в лечении венозных тромбозов и акушерской патологии, так как практически не вызывают геморрагических осложнений.

Тактика ведения беременных с АФС, режим дозирования препаратов во многом зависят от данных анамнеза — наличия (отсутствия) неплацентарных тромбозов, количества спонтанных аборт, предшествующей терапии и др. Выделяют четыре группы больных.

1. Пациентки только с наличием антикардиолипидных антител без предшествующей беременности или с одним эпизодом необъяснимого спонтанного аборта до 10 нед гестации, без тромбозов в анамнезе.

Тактика ведения этой категории женщин заключается в применении малых доз АСК, которую назначают на весь период беременности и в течение 6 мес после родоразрешения. При наличии у беременных антител к кардиолипину в высоких титрах целесообразно использование НМГ — эноксапарина 1 мг/кг, дальтепарина 50 Ед/кг 1 раз в сутки, надропарина и др. Риск развития тромботических осложнений у пациенток этой группы высок не только во время беременности, но и в послеродовом периоде (в течение 6 мес после родов). В послеродовом периоде, после родоразрешения естественным путем, целесообразно возобновление лечения НМГ. В случае проведения кесарева сечения НМГ отменяют перед операцией и возобновляют лечение в послеродовом периоде с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов.

2. Пациентки с АФС без неплацентарных тромбозов в анамнезе и женщины с наличием антикардиолипидных антител и ≥ 2 необъяснимыми спонтанными абортами (до 10 нед гестации) в анамнезе.

Тактика ведения данной категории беременных заключается в сочетанном применении малых доз АСК (100 мг/сут) с момента зачатия до родоразрешения и НМГ с момента документированной беременности и до родов. Через 12 ч после родов необходимо возобновить лечение НМГ или варфарином. Длительная гепаринотерапия у беременных может приводить к развитию остеопороза, поэтому они обязательно должны принимать препараты кальция (1500 мг/сут) и витамина D₃ (800 МЕ/сут).

3. Пациентки с АФС и неплацентарными тромбозами в анамнезе (получавшие варфарин до беременности).

Варфарин необходимо отменить до 6-й недели беременности (при планировании беременности — желательно до ее наступления) с последующим назначением АСК в низких дозах в сочетании с НМГ.

4. Пациентки с неэффективностью стандартной терапии в период следующей беременности.

В этих случаях назначают внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг в течение 5 сут каждый месяц беременности.

В заключение необходимо отметить, что эффективная терапевтическая стратегия при СКВ, в том числе у беременных, подразумевает проведение мониторинга пациенток с целью длительного поддержания ремиссии (низкой активности) заболевания.

ОБЗОРЫ

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Системная красная волчанка. В кн.: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. Systemic lupus erythematosus. In: *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81].
2. Клюквина НГ, Асеева ЕА, Ломанова ГВ, Ведерникова ЕА. Индекс тяжести у больных системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):410–6. [Klyukvina NG, Aseeva EA, Lomanova GV, Vedernikova EA. Severity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):410–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-410-416>
3. Вест СДж. Системная красная волчанка. Секреты ревматологии. Москва—Санкт-Петербург: БИНОМ — Невский диалект; 1999. С. 164–83. [West SJ. *Sistemnaya krasnaya volchanka. Sekrety revmatologii* [Systemic lupus erythematosus. Secrets of rheumatology]. Moscow - Saint Petersburg: BINOM — Nevskii dialect; 1999. P. 164–83.]
4. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>
5. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):311–21. [Nasonov EL, Solov'ev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):311–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-311-321>
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb;23(2):213–9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.
7. Vinet E, Clarke AE, Gordon C, et al. Decreased live births in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):1068–72. doi: 10.1002/acr.20466.
8. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):127.e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.012. Epub 2008 May 5.
9. Yasmeen S, Wilkins EE, Field NT, et al. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr;10(2):91–6.
10. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1709–12.
11. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M.. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):514–21.
12. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):293–9.
13. Buyon JP, Garabet L, Kim M, et al. Favorable prognosis in a large, prospective multicenter study of lupus pregnancies [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011;63(suppl 10):1707.
14. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct;40(4):713–20.
15. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060–8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5.
16. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus: a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15;55(24):2778–84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.042.
17. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus: basic research and clinical perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 May;31(2):299–313, vii.
18. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103–12. doi: 10.1681/ASN.2008101028. Epub 2009 Apr 15.
19. Van Vollenhoven RF. Rituximab — Shadow, illusion or light? *Autoimmun Rev*. 2012 Jun;11(8):563–7. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.013. Epub 2011 Oct 22.
20. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systemic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009 Aug;18(9):767–76. doi: 10.1177/0961203309106174.
21. Stohl W. The discovery and development of belimumab: the anti-BlyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012 Jan 9;30(1):69–77. doi: 10.1038/nbt.2076.
22. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamics, and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006 Jun;91(2):586–99. Epub 2006 Mar 3.
23. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
24. Furie R, Petri M, Zamani E, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918–30. doi: 10.1002/art.30613.
25. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1147–52. doi: 10.1002/art.27350.
26. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of antiPSSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1827–30. doi: 10.1136/ard.2009.119263. Epub 2010 May 6.
27. Сидельникова ВМ. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 224 с. [Sidel'nikova VM. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevy-nashivaniem: metodicheskie posobiya i klinich-eskie protokoly* [Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent miscarriage: manuals and clinical protocols]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 224 p.]
28. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтера; 2004. 424 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Littera; 2004. 424 p.]

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.

Голимумаб в лечении псориатического артрита: эффективность и безопасность

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

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

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) занимает центральное место в патогенезе аутоиммунных воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время врачам доступен отдельный класс лекарственных препаратов, ингибиторов ФНО α (иФНО α), эффективных в отношении таких многокомпонентных по своим проявлениям заболеваний, как псориатический артрит (ПсА). Представлен обзор результатов клинических исследований иФНО α голимумаба (ГЛМ), человеческого моноклонального антитела к ФНО α . ГЛМ оказывает положительное влияние на все проявления ПсА: артрит, псориатическое поражение кожи и ногтей, дактилит, энтезит, качество жизни.

ГЛМ отличается удобным способом введения — стандартная доза составляет 50 мг в виде подкожных инъекций 1 раз в месяц, а также низкой иммуногенностью молекулы. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ГЛМ является эффективным лекарственным средством с профилем безопасности, соответствующим таковому всего класса ингибиторов ФНО α .

Ключевые слова: псориатический артрит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; терапия; голимумаб.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Голимумаб в лечении псориатического артрита: эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2015;9(3):48–53.

Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

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

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) holds a central position in the pathogenesis of autoimmune inflammatory diseases of the locomotor apparatus. A separate class of drugs, namely, TNF- α inhibitors, that are effective against multicomponent diseases, such as psoriatic arthritis (PsA), is now available to physicians. The paper reviews the results of clinical trials of the TNF- α inhibitor golimumab, a human TNF- α monoclonal antibody. Golimumab exerts a positive effect on all manifestations of PsA: arthritis, psoriatic skin and nail lesions, dactylitis, enthesitis, and quality of life. The drug is noted for its convenient route of administration — its standard dose is 50 mg injected subcutaneously once a month and for its low molecular immunogenicity. Recent data suggest that golimumab is an effective drug with a safety profile similar to that of the entire class of TNF- α inhibitors.

Keywords: psoriatic arthritis; tumor necrosis factor- α inhibitors; therapy; golimumab.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV, Loginova EYu. Golimumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-48-53>

Псориатический артрит (ПсА) — распространенный воспалительный артрит, частота которого у больных псoriasisом составляет 14%, однако, по некоторым данным, количество таких больных может достигать 40% [1–3]. Исследование иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), ПсА и анкилозирующего спондилита (АС) способствовало идентификации фактора некроза опухоли α (ФНО α) в качестве ключевого воспалительного медиатора (цитокина).

Разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств, ингибиторов биологического действия ФНО α (иФНО α), в различных формах (для внутривенного и подкожного введения) явилось важнейшим достижением последних лет в лечении этих заболеваний [4–8].

В легких случаях ПсА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК). При среднетя-

желых и тяжелых формах заболевания необходима более активная ранняя терапия для предупреждения развития функциональных нарушений и структурных повреждений суставов. Эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в качестве монотерапии ПсА однозначно не доказана. Продемонстрирована способность иФНО α в сочетании с приемом метотрексата (МТ) или без такового не только контролировать проявления артрита, но и замедлять прогрессирование рентгенологической картины повреждения суставов и улучшать качество жизни пациентов, страдающих ПсА [6–8].

В 2012 г. в Российской Федерации был зарегистрирован иФНО α голимумаб (ГЛМ), представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО α [4–6, 11]. К настоящему времени эффективность и безопасность ГЛМ подтверждена в ряде контролируемых клинических исследований не только при ПсА, но и при РА, АС [8–16]. Кроме

того, были опубликованы результаты длительного применения ГЛМ у больных ПсА.

В настоящей статье представлен анализ данных литературы, посвященной возможностям терапии ГЛМ при ПсА.

Фармакокинетика

В ряде исследований продемонстрирована прямая зависимость концентрации ГЛМ в крови от его дозы [9, 10], наряду с этим показана существенная индивидуальная вариабельность концентрации препарата у разных пациентов. Стабильная концентрация ГЛМ достигалась в этих исследованиях к 12-й неделе лечения [15].

Z. Xu и соавт. [16] приводят популяционные фармакокинетические параметры ГЛМ, основываясь на данных, полученных в исследовании GO-REVEAL (Golimumab — A Randomized Evaluation of Safety and Efficacy in Subjects With Psoriatic Arthritis Using A Human Anti-TNF Monoclonal Antibody), в котором препарат применяли для лечения больных ПсА. Анализ концентрации ГЛМ в плазме крови больных со стандартной массой 70 кг показал, что его клиренс равен $1,38 \pm 0,04$ л/сут, общий объем распределения — $24,9 \pm 1,04$ л. Авторы отметили, что масса пациента оказывает существенное влияние как на клиренс препарата, так и на общий объем распределения. В соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) у пациентов с массой более 100 кг, получавших 50 мг ГЛМ, ответ на лечение (улучшение состояния) был хуже, чем у пациентов с массой менее 100 кг, получавших такую же дозу препарата. В группах больных, получавших ГЛМ в дозе 100 мг/сут, различия в ответе на лечение в зависимости от массы тела были не столь выраженными. На основании этого авторы делают предложение о необходимости коррекции дозы препарата у больных с массой тела более 100 кг [16]. Это нашло отражение в инструкции по медицинскому применению ГЛМ: в случае недостижения адекватного ответа на терапию после 3–4 инъекций в дозе 50 мг у пациентов с массой тела более 100 кг возможно увеличение дозы препарата до 100 мг.

Другими факторами, влияющими на клиренс препарата, являются: индивидуальный уровень СРБ, курение, наличие антител к ГЛМ. Была проанализирована возможность одновременного назначения таких лекарственных средств, как НПВП, ГК и МТ. В группах больных, получающих ГЛМ в дозе 50 мг одновременно с МТ, отмечено незначительное снижение клиренса ГЛМ, в то же время в группе пациентов, получавших 100 мг препарата, такой закономерности не выявлено. Также авторами было установлено, что период полувыведения ГЛМ составляет 12,5 дня [16].

Эффективность

В клиническом исследовании III фазы у больных активным ПсА GO-REVEAL отмечены стойкое улучшение состояния и регресс симптомов заболевания после курса терапии ГЛМ в дозах 50 и 100 мг (препарат вводили 1 раз в 4 нед) [12]. A. Kavanaugh и соавт. [13, 17, 18] показали, что 51% пациентов, получавших 50 мг препарата, и 45% пациентов, получавших 100 мг, достигли 20% улучшения по критериям ACR20 к 14-й неделе (момент окончания I стадии исследования) по сравнению с 9% пациентов в группе плацебо — ПЛ ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Такая эффективность ГЛМ сохранялась и к 24-й неделе исследования, когда 52% больных, принимавших 50 мг препарата, и 61% больных,

принимавших 100 мг, достигли критерия ACR20 в сравнении с 12% пациентов в группе ПЛ ($p < 0,001$). Эти данные сравнимы с эффективностью других иФНОα.

Приблизительно половина пациентов в этом исследовании регулярно принимали МТ в постоянной дозе. Количество больных, принимавших МТ, и средняя доза МТ были пропорциональными во всех группах. Критерий ACR20, свидетельствующий об улучшении состояния, был достигнут на 14-й неделе независимо от применения МТ.

Также в этом исследовании оценивали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) у пациентов с площадью поражения псориазом более 3% поверхности тела. Обнаружено, что 40 и 58% пациентов, принимавших 50 и 100 мг ГЛМ соответственно, достигли 75% улучшения в баллах по шкале PASI к 14-й неделе исследования ($p < 0,001$). К 24-й неделе у 56% больных из группы, получавшей 50 мг ГЛМ, и у 66% больных, получавших 100 мг, отмечено улучшение состояния, соответствующее критерию PASI75, по сравнению с 1% таких больных в группе ПЛ.

Степень поражения ногтей у больных псориазом оценивали с помощью индекса тяжести NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) и шкалы PGA (Psoriasis Global Assessment of psoriatic nail disease — общая оценка тяжести поражения ногтей) в рамках данного исследования. При этом у пациентов, принимавших ГЛМ, было отмечено значительное улучшение состояния ногтей по сравнению с группой ПЛ на 14-й и 24-й неделе [13].

К 24-й неделе только у 49 и 50% пациентов двух групп, получавших 50 и 100 мг ГЛМ соответственно, был выявлен энтезит в отличие от 69% больных с такими признаками в группе ПЛ. Для оценки тяжести энтезита была использована шкала MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), адаптированная для ПсА. Было отмечено 60% улучшение в группе, получавшей 50 мг ГЛМ, и 67% улучшение в группе, получавшей 100 мг, по сравнению с улучшением 12% в группе ПЛ к концу 24-й недели. При этом не отмечено изменения доли пациентов с проявлениями дактилита, которое оценивали по числу пальцев с дактилитом, однако была выявлена положительная динамика тяжести его течения по сравнению с группой ПЛ. Показано, что доза ГЛМ 100 мг более эффективна, чем доза 50 мг, по действию на тяжесть проявлений дактилита, но только при краткосрочной оценке (12 нед), а при более длительном наблюдении эти различия исчезают [13, 17, 18].

Авторы также продемонстрировали, что прием ГЛМ способствует улучшению качества жизни. Отмечено, что у больных, леченных этим препаратом, улучшаются показатели опросников HAQ и SF-36 на 14-й неделе по сравнению с группой ПЛ [13].

Долгосрочная эффективность

Была также продемонстрирована эффективность долгосрочной терапии ГЛМ в течение 2, 3 и 5 лет [17, 18]. В группе, получавшей 50 мг ГЛМ, к 52-й и 104-й неделе терапии у 78 и 81% больных достигнуто улучшение состояния по критерию ACR20. У пациентов, получавших 100 мг препарата, также отмечен стойкий ответ на лечение в 78% случаев к 52-й неделе, однако к 104-й неделе терапии этот показатель снизился до 73%. Аналогичные данные получены и при оценке по шкале PASI: к 52-й и к 104-й неделе исследования соответственно у 62 и 69% больных, принимав-

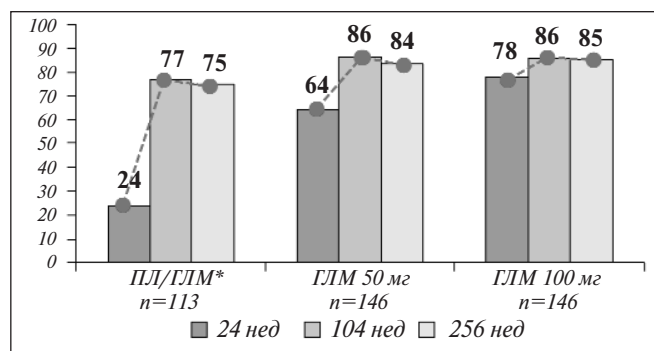


Рис. 1. Доля пациентов (в %) с хорошим/умеренным ответом по DAS28-СРБ в течение 5 лет лечения ГЛМ. Здесь и на рис. 2–5: * – пациентов, рандомизированных в группу ПЛ, переводили на ГЛМ 50 мг на 16-й и 24-й неделе

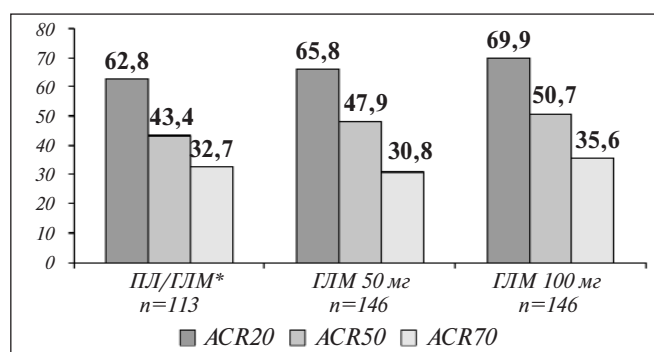


Рис. 3. Доля пациентов (в %) с ответом по ACR через 5 лет лечения ГЛМ

ших 50 мг ГЛМ, достигнуто 75% улучшение. В группе, получавшей 100 мг ГЛМ, к 52-й и 104-й неделе исследования критерия PASI75 достигли 70 и 76% пациентов. Также к 104-й неделе в обеих группах сохранялось улучшение по шкале HAQ [17, 18].

В одном из последних сообщений А. Kavanaugh и соавт. [18] представили результаты оценки эффективности и безопасности 5-летнего применения ГЛМ у пациентов с активным ПсА (исследование GO-REVEAL). Авторы сделали вывод о долгосрочной эффективности ГЛМ, применение которого позволяло стабильно поддерживать улучшение состояния в течение 5 лет, показатели ACR20 составили 62,8–69,9%, DAS28 – 75,2–84,9%; PASI75 – 60,8–72,2%. Минимальная активность ПсА отмечалась более чем в половине случаев (у 51,7% пациентов). Показано замедление рентгенологического прогрессирования заболевания. Установлено, что сопутствующий прием МТ существенно не влияет на динамику ответа по ACR20, PASI75 и рентгенологическое прогрессирование. В течение 5 лет не получено данных о новых нежелательных реакциях (НР) на фоне лечения ГЛМ. Данные о достижении ответа на лечение ГЛМ в долгосрочной перспективе представлены на рис. 1–4.

Рентгенологическое прогрессирование

Установлено, что применение ГЛМ не только предотвращает сужение суставной щели, но и замедляет эрозивное поражение суставных поверхностей начиная уже с 24-й недели терапии. Эти результаты (уменьшение числа боль-

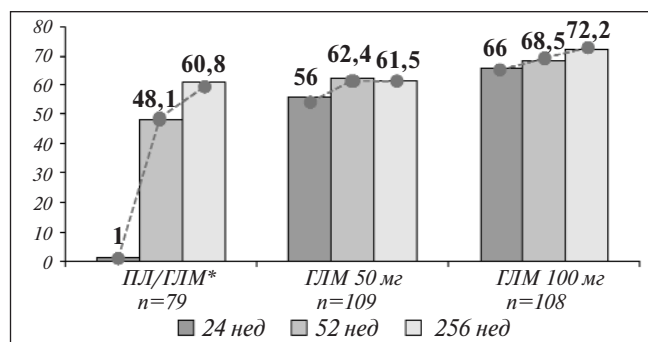


Рис. 2. Доля пациентов (в %) с ответом по PASI75 в течение 5 лет лечения ГЛМ

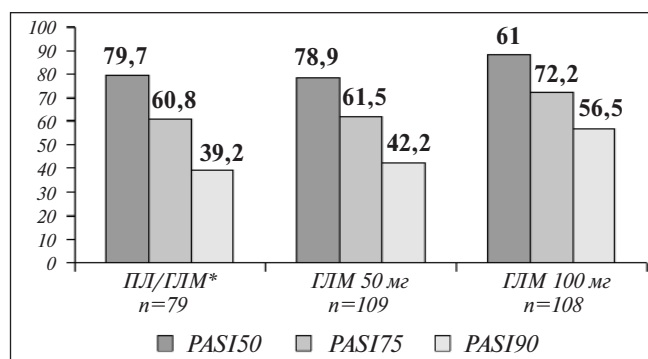


Рис. 4. Доля пациентов (в %) с ответом по PASI через 5 лет лечения ГЛМ

ных с эрозиями суставов) сохранялись при длительной терапии ГЛМ в течение 2 и 5 лет, особенно по сравнению с теми, кто ранее был в группе ПЛ (рис. 5). Эти результаты были получены с помощью стандартных рентгенологических методов. Влияние на остеолит и анкилоз не изучали [17, 18].

Безопасность и переносимость

В клинических исследованиях III фазы продемонстрирована хорошая переносимость препарата, тем не менее на 24-й неделе наблюдения в группах, получавших препарат, НР отмечены в 68% (ГЛМ 50 мг) и 65% (ГЛМ 100 мг) по сравнению с 59% случаев в группе ПЛ, в то же время частота серьезных НР составила лишь 2% (ГЛМ 50 мг) и 3% (ГЛМ 100 мг) по сравнению с 6% в группе ПЛ [13] (рис. 6). Сходные результаты при изучении безопасности терапии ГЛМ получили R.D. Inman и соавт. [14] у больных АС: у 85,6% пациентов, получавших ГЛМ, и у 76,6% пациентов из группы ПЛ отмечена как минимум 1 НР, тогда как о серьезных НР сообщили только 5,4% больных из группы ГЛМ по сравнению с 6,5% из группы ПЛ.

В целом перечень НР ГЛМ схож с таковым при использовании других иФНОα. При этом воспалительная реакция в месте введения препарата является одной из самых распространенных НР, отмеченных в III фазе клинических испытаний [9–18]. Это осложнение встречалось у 8,7% больных, получавших 50 мг ГЛМ, и у 6,4% пациентов, получавших 100 мг, по сравнению с 2,6% в группе ПЛ [14]. По данным А. Kavanaugh и соавт. [17, 18], во всей вы-

ОБЗОРЫ

борке больных, получавших ГЛМ, частота этого проявления была примерно равна таковой в группе ПЛ (3%). Самой распространенной реакцией в месте введения ГЛМ была эритема, которая протекала относительно легко почти во всех случаях и не приводила к отмене лечения [9, 14, 19–21]. В клинических исследованиях не отмечено случаев анафилактических реакций на введение ГЛМ.

Другими распространенными НР были респираторные инфекции, назофарингит и головная боль [9, 11, 19, 20]. Сходные проявления зафиксированы в клинических исследованиях других иФНОα.

Инфекции. В клинических исследованиях III фазы инфекционные осложнения отмечены у большего числа пациентов, получавших ГЛМ, по сравнению с ПЛ [13–18] или пациентами, получавшими только МТ [20]. Очень редко, как и при приеме других ингибиторов иФНОα, на фоне лечения ГЛМ развивались тяжелые инфекции, включая пневмонию и сепсис. J. Кау и соавт. [15] сообщили о 3 таких случаях: у 2 больных развилась пневмония, а у 1 – септический шок. В группе ПЛ лишь у 1 больного отмечена инфекция нижних дыхательных путей. Поскольку инфекционные осложнения могут протекать очень тяжело, даже с летальным исходом [20], не рекомендуется назначать ГЛМ пациентам с признаками активной инфекции или с любой формой иммунодефицита.

Изменения лабораторных показателей. В ходе клинических исследований ГЛМ у части больных наблюдалось повышение активности печеночных ферментов. По данным А. Kavanaugh и соавт. [17, 18], повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) зарегистрировано у 24 и 35% больных, получавших ГЛМ 50 и 100 мг соответственно, в группе ПЛ – у 18%. Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) также был повышен в 18, 13 и 10% случаев соответственно. Увеличение активности печеночных ферментов почти во всех случаях было незначительным и не сопровождалось клиническими симптомами [11, 17]. Большая часть таких пациентов получала изониазид для лечения туберкулеза [9, 10] или МТ [10]. В то же время не доказан высокий риск увеличения уровня АЛТ и АСТ при одновременном приеме ГЛМ и изониазида [21]. Также зафиксировано 2 случая анемии у пациентов, принимавших 100 мг ГЛМ, и 1 такой случай в группе ПЛ.

Злокачественные новообразования. Пациенты, принимающие любые иФНОα, могут быть подвержены высокому риску развития злокачественных новообразований, включая лимфому. Однако до сих пор неясно, не является ли уже само наличие хронического артрита фактором риска развития лимфомы [19]. В клинических испытаниях III фазы у больных отмечены только солидные злокачественные новообразования: 2 случая базальноклеточной карциномы и 1 случай рака простаты. Все 3 пациента принимали ГЛМ в дозе 100 мг. В группах больных, получавших 50 мг препарата или ПЛ, случаев злокачественных новообразований к 24-й неделе исследования не зафиксировано [9].

Застойная сердечная недостаточность (СН). Известно, что иФНОα, в том числе ГЛМ, могут вызывать застойную

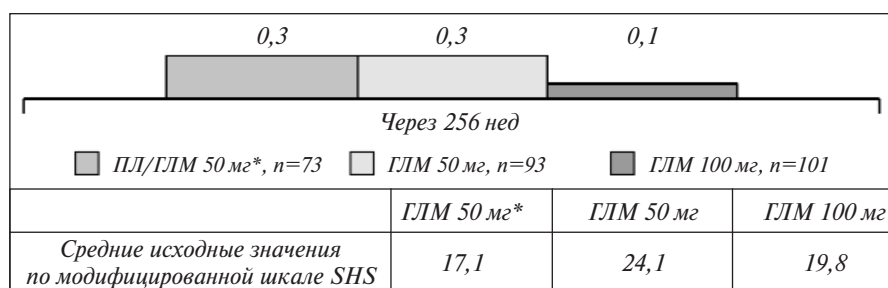


Рис. 5. Рентгенологическое прогрессирование по шкале SHS (по методу Sharp в модификации van der Heijde) у пациентов, принимавших ГЛМ в течение 5 лет

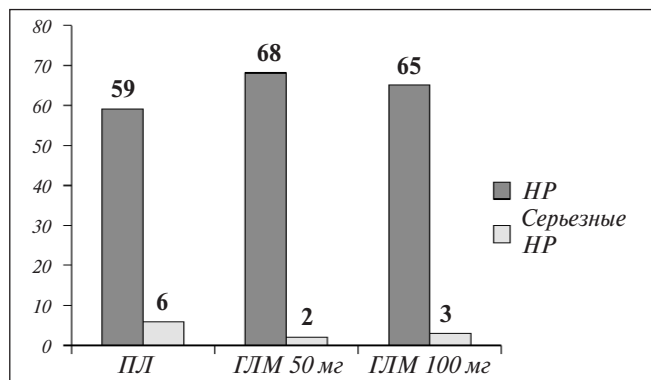


Рис. 6. Частота НР и серьезных НР у пациентов, принимавших ГЛМ или ПЛ, на 24-й неделе терапии

СН [20]. В клинических исследованиях III фазы у больных РА в 1 случае развилась застойная СН при лечении МТ [15]. Случаи впервые возникшей СН также зафиксированы в исследованиях других иФНОα [20]. Сделан вывод, что пациентам с СН ГЛМ следует назначать с большой осторожностью, такие больные должны находиться под постоянным врачебным контролем.

Иммуногенность. Констатирован низкий уровень иммуногенности ГЛМ при длительном лечении: антитела к препарату выявлены у 1,8% пациентов, которым одновременно назначали МТ, и у 10% пациентов, получавших только ГЛМ [18].

Аутоиммунные реакции. При приеме иФНОα возможна выработка аутоантител, в частности антинуклеарных антител и антител к двуспиральным молекулам ДНК (anti-dsDNA) [21, 22]. R.D. Inman и соавт. [14] наблюдали появление впервые образовавшихся антинуклеарных антител у 10,1% пациентов с АС, получавших 50 мг ГЛМ, у 14,8% пациентов, получавших 100 мг, и у 12,9% пациентов из группы ПЛ. В других клинических исследованиях частота появления антинуклеарных антител составила 12,2% у получавших ГЛМ и МТ и была сравнима с таковой в группе ПЛ и МТ (14,9%). При лечении только ГЛМ антинуклеарные антитела выявлялись в 29,3% случаев [22].

В настоящее время разрабатываются предложения по контролю уровня антител у больных, принимающих иФНОα, вероятно, уже в ближайшее время они будут включены в клинические рекомендации. Антитела непосредственно к ГЛМ встречались, по разным данным, у 2,1–6% пациентов, получавших такую терапию. У пациентов, которые до начала приема ГЛМ получали МТ, антитела не выявлялись.

Другие возможные НР. Применение других иФНОα в исследованиях III фазы ассоциировалось с развитием иных НР, которые не описаны для ГЛМ. Однако риск их развития, безусловно, следует учитывать при назначении ГЛМ. Эти НР включают в себя развитие или ухудшение течения некоторых демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз [23, 24].

Отмечены также случаи реактивации вируса гепатита В у хронических носителей этой инфекции после начала терапии иФНОα. Некоторые случаи даже были фатальными, однако почти все эти пациенты принимали другие иммуносупрессоры во время исследований [7]. Хронический гепатит С не является противопоказанием для лечения препаратами этой группы, но такие пациенты во время лечения должны находиться под постоянным наблюдением врача [25].

Не рекомендуется использование ГЛМ, если пациент уже принимает абатацепт или анакинру, из-за повышенного риска развития инфекций при их совместном приеме и отсутствия в настоящее время данных о риске НР

при использовании комбинации разных биологических препаратов.

Заключение

В настоящее время общепризнано, что использование иФНОα открывает новые возможности в лечении заболеваний, это обусловлено рядом преимуществ препаратов данной группы по сравнению с использовавшимися ранее. Одним из перспективных лекарственных средств этой группы является ГЛМ, что подтверждено результатами клинических исследований [8–11, 13–22]. Доказана эффективность ГЛМ в отношении всех проявления ПсА (артрита, псориазического поражения кожи и ногтей, дактилита, энтезита), а также качества жизни.

Особенностями ГЛМ являются способ введения и дозы (стандартная доза составляет 50 мг в виде подкожной инъекции 1 раз в месяц), а также низкая иммуногенность молекулы. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что ГЛМ является эффективным препаратом с профилем безопасности, соответствующим таковому всего класса иФНОα.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Oct;53(4):573.
- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1373–8. doi: 10.1002/art.24608.
- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):851–64. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.040.
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 Trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150–7. Epub 2005 Jan 27.
- 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.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279–89.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1777–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202035. Epub 2012 Nov 17.
- Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 20;15:26. doi: 10.1186/1471-2474-15-26.
- Au SC, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab demonstrates that baseline CRP level predicts therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]
- Chimenti MS, Teoli M, Saraceno R, et al. Golimumab in patients affected by moderate to severe psoriatic arthritis: an open-label study in thirty-two patients previously treated with other biologics. *Dermatology*. 2013;227(4):305–10. doi: 10.1159/000354263. Epub 2013 Nov 19.
- Helliwell PS, Kavanaugh A. Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):749–56. doi: 10.1002/acr.22204.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26.
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human, TNF alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976–86. doi: 10.1002/art.24403.
- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde DV, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969.
- Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):538–46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195. Epub 2013 Dec 16.
- Xu Z, Vu T, Lee H, et al. Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor-α human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2009 Sep;49(9):1056–70. doi: 10.1177/0091270009339192. Epub 2009 Jul 17.
- Kavanaugh A, Mease P, Krueger GG, et al. Golimumab, a new human, TNF alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. Abstract presented at the 2009 European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Congress. Jun 10P13: Copenhagen.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial, the GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1689–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902. Epub 2014 Apr 19.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):692–701.

20. Chung E, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3133–40. Epub 2003 Jun 9.
21. Kerbleski JF, Gottlieb AB. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1033–9. doi: 10.1136/gut.2008.163683.
22. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):789–96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9.
23. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):457–65.
24. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1885–8.
25. Frankel AJ, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Dec;61(6):1044–55. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.044. Epub 2009 Oct 7.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». 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.

Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Каратеев Д.Е.

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

Необходимость достижения клинической ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента с ревматоидным артритом подчеркивает важность комбинированной терапии с включением метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов в случаях резистентности к обычным базисным противовоспалительным препаратам. Современные требования подразумевают не только достижение результата, но и его длительное (многолетнее) сохранение. Возможность достижения стабильных результатов лечения определяется сочетанием многих факторов, таких как клиническая эффективность, безопасность, низкая иммуногенность, возможность длительного применения и экономическая целесообразность. Анализ данных литературы за последние 5 лет позволяет сделать вывод, что ингибитор фактора некроза опухоли этанерцепт обладает оптимальным сочетанием этих параметров.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; фактор некроза опухоли α ; этанерцепт; безопасность; иммуногенность; продолжительность терапии.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54–60.

Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis

Karateev D.E.

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

The necessity to achieve clinical remission or low disease activity in every patient with rheumatoid arthritis highlights the importance of combination therapy with methotrexate and biological agents for treatment of resistant to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs patients. Modern requirements mean not only the achievement of results but also long-term maintaining of success. The possibility to get stable results of treatment is determined by many factors such as: clinical efficacy, safety, low immunogenicity, persistence on therapy and the economic feasibility. Analysis of published data for last 5 years leads to the conclusion that etanercept has an optimal combination of these parameters among inhibitors of tumor necrosis factor alpha.

Key words: tumor necrosis factor alpha; rheumatoid arthritis; etanercept; safety; immunogenicity; persistence on therapy.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev D.E. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54–60.

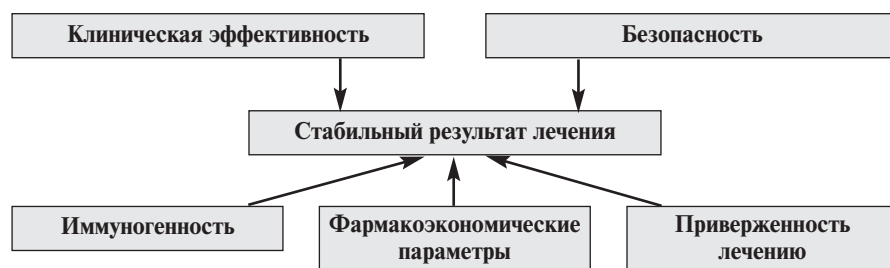
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-54-60>

В настоящее время общепризнана необходимость достижения при ревматоидном артрите (РА) клинической ремиссии или, как минимум, низкой активности (НА) болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1, 2]. Это отражено в международных [3] и отечественных [4] клинических рекомендациях. Последний обзор данных литературы [5] дает достаточно оснований говорить о том, что достижение целей T2T позволяет не только обеспечить хорошие клинические результаты, но и добиться улучшения трудоспособности больных, а также контролировать коморбидные состояния.

На практике стратегия T2T основывается на применении «золотого стандарта» среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) метотрексата (МТ) и ген-

но-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6], хотя в последнее время появились новые терапевтические возможности, связанные с применением ингибиторов Янус-киназ [7, 8], реальное место которых требует уточнения. МТ, несомненно, остается препаратом первого выбора при всех вариантах РА [9]. Применение современной подкожной формы МТ в оптимальной дозе (20–30 мг/нед) при очень раннем РА позволяет достичь целей T2T приблизительно у половины пациентов даже при высокой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза [10].

В то же время эти же результаты демонстрируют важность комбинированной терапии, которая необходима остальной части больных, при этом по мере увеличения длительности болезни и нарастания опыта предшествующей



Факторы, определяющие устойчивость результатов лечения

терапии вероятность достижения ремиссии и НА снижается, повышая потребность в ГИБП [10, 11]. Конечно, имеются альтернативные варианты интенсификации лечения при недостаточном ответе на МТ, такие как применение комбинаций синтетических БПВП с глюкокортикоидами, которые в ряде стратегических исследований были сопоставимы по ряду параметров с комбинациями МТ + ГИБП [12–15]. В то же время по скорости достижения эффекта, а также способности подавлять рентгенологическое прогрессирование ГИБП, несомненно, превосходят стандартную терапию. Хотя все сказанное справедливо для всех ГИБП, речь в первую очередь идет об ингибиторах фактора некроза опухоли α (иФНО α), сохраняющих лидирующие позиции по частоте назначения в мире при терапии РА.

Современные требования, предъявляемые к лечению РА, включают возможность быстрого достижения НА или ремиссии, а также длительное сохранение достигнутого результата [16]. Последний параметр сегодня выходит на передний план, поскольку для практикующих врачей очевидно, что сам по себе важный факт достижения у пациента хорошего клинического результата на данный момент не гарантирует, к сожалению, благоприятных отдаленных результатов. Устойчивость результатов лечения зависит от ряда характеристик препаратов (см. рисунок). Такие показатели, как эффективность и безопасность терапии, несомненно, являются ключевыми для достижения стойкого результата. Развитие вторичной неэффективности («ускользание эффекта»), характерное для иФНО α , также в значительной мере определяет возможность продолжения терапии. Большое значение для стабильности результатов лечения ГИБП (как и любыми лекарственными средствами) имеет приверженность больных терапии, зависящая от лекарственной формы, пути, частоты введения препарата и ряда других параметров. Экономическая составляющая терапии важна в первую очередь для пациентов из экономически слабых регионов, однако в современных условиях рыночной нестабильности она имеет существенное значение и для пациентов в развитых странах.

Таблица 1. Относительный риск развития серьезных инфекций у больных РА, получавших иФНО α по сравнению с пациентами, получавшими синтетические БПВП

Источник	Особенности анализа	АДА	ИНФ	ЭТЦ
W.G. Dixon и соавт., 2006 [20]	Данные регистра BSRBR, Великобритания	1,07	1,04	0,97
W.G. Dixon и соавт., 2007 [21]	Данные регистра BSRBR, Великобритания	1,17	1,28	1,15
A. Alonso-Ruiz и соавт., 2008 [22]	Метаанализ РКИ	1,2	1,8	0,9
J.P. Leombruno и соавт., 2009 [23]	Метаанализ РКИ	1,53	1,46	0,89
K.J. Aaltonen и соавт., 2015 [24]	Данные National Register for Biologic Treatment, Финляндия	0,98	1,2	0,84

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Традиционно считается, что все ГИБП (как иФНО α , так и других классов) одинаково эффективны при РА при назначении по рекомендованным схемам в сочетании с МТ, что подтверждается метаанализами и прямыми сопоставлениями [17, 18], отражено в клинических рекомендациях [3]. В то же время эти выводы могут быть справедливы не для всех популяций пациентов, поскольку, как известно, ответ

на различные виды терапии РА варьирует в зависимости от активности, стадии болезни, возраста, национальных особенностей пациентов и др.

Недавно опубликованный систематический анализ с непрямым парным сопоставлением результатов лечения различными ГИБП больных ранним РА показал [19], что назначение этанерцепта (ЭТЦ) в дозе 50 мг/нед было связано со значительно большей вероятностью достижения ответа на уровне ACR20 по сравнению с адалимумабом (АДА) 40 мг 1 раз в 2 нед (отношение шансов — ОШ 1,05–3,34), голимумабом (ГЛМ) 50 мг в месяц (ОШ 1,16–4,07), инфликсимабом (ИНФ) 3 мг/кг (ОШ 1,21–3,61) и 6 мг/кг (ОШ 1,02–3,06). В отношении достижения ACR50 ЭТЦ и ритуксимаб (РТМ) 1000 мг были достоверно лучше, чем ГЛМ 100 мг (ОШ 1,06–3,42 и 1,07–3,42 соответственно). При оценке ответа по ACR70 и ACR90 достоверных различий между ГИБП не обнаружено. Таким образом, ЭТЦ и РТМ имели определенные преимущества по эффективности в группе раннего РА. Конечно, не прямые сопоставления имеют существенные ограничения в плане интерпретации, тем не менее, эта работа привлекает особое внимание к проблеме выбора терапии ГИБП в ранней стадии болезни.

Хорошо известна проблема безопасности при лечении ГИБП — наиболее часто это повышенный риск развития серьезных инфекций (СИ). В табл. 1 представлены результаты ряда проведенных в разное время метаанализов и наблюдательных исследований, в которых оценивали частоту развития СИ на фоне терапии различными ГИБП по сравнению с терапией только синтетическими БПВП. Можно видеть, что минимальный риск развития СИ имел место на фоне терапии ЭТЦ. Необходимо отметить, что, по данным обширного Кохрановского метаанализа [25], терапия ЭТЦ в сочетании с БПВП не ассоциировалась с достоверным повышением риска СИ по сравнению с монотерапией БПВП, что сближает ЭТЦ с абатацептом (АБЦ) — препаратом другого класса, считающимся наименее опасным в отношении СИ среди всех ГИБП. Кроме

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Продолжительность терапии различными иФНОα

Источник	Характер исследования, популяция больных, длительность наблюдения	Результаты
B. Tang и соавт., 2008 [40]	США, анализ базы данных PharMetrics, 1242 больных РА, 272 дня	Продолжили терапию ИНФ, ЭТЦ и АДА 78,0, 72,8 и 70,8% больных соответственно
L. Degli Esposti и соавт., 2014 [41]	Италия, анализ административных баз данных, 1219 больных РА, ПС, болезнью Крона, ПсА, АС, НЯК, 1 год	Среди 94% больных, которые не были переключены на другой препарат, остались на терапии ИНФ 51%, ЭТЦ 27%, АДА 23%
S. Neubauer и соавт., 2014 [42]	Германия, анализ базы данных страхового фонда, 2201 больных РА, 3 года	Продолжили терапию ЭТЦ 24,27%, АДА 22,47% и ИНФ 21,49% больных при первичном назначении
S.K. Cho и соавт., 2012 [43]	Южная Корея, анализ национальной страховой базы данных, 388 больных РА, 12–18 мес	К 6 мес продолжили терапию АДА 82% и ЭТЦ 85% больных, к 12 мес – АДА 73% и ЭТЦ 78%
J.A. Markenson и соавт., 2011 [44]	США, регистр RADIUS, 2418 больных РА, 30–54 мес	Сохранение на терапии ЭТЦ, ИНФ, АДА: первичное назначение – 51, 48 и 48% соответственно; как второй ГИБП: 56, 50 и 46%. Частота отмен из-за НР: 14, 22 и 17% (p=0,0006)
M.L. Hetland и соавт., 2010 [45]	Дания, регистр DANBIO, 2326 больных РА, 48 мес	Риск отмены препарата составил 1,98 для ИНФ против ЭТЦ, 1,35 для ИНФ против АДА, 1,47 для АДА против ЭТЦ
P. Jobanputra и соавт., 2012 [46]	Великобритания, открытое сравнительное исследование RED SEA, 125 больных РА, 2 года	Через 1 год продолжили терапию АДА 65% больных и ЭТЦ 56,7%, через 2 года – 58,3 и 43,3% (н/д)
C.A. Scire и соавт., 2013 [47]	Италия, анализ базы данных MonitorNet, 2640 больных РА и 1220 больных СпА, 17 мес	При терапии ИНФ – наибольший риск отмены препарата. ОР отмены при лечении ЭТЦ – 0,46, АДА – 0,68 (по сравнению с ИНФ)
A. Agora и соавт., 2013 [48]	Метаанализ опубликованных данных европейских регистров, 9883 больных РА, 48–60 мес	Через 60 мес лечение продолжили: ИНФ 37% больных, АДА 48%, ЭТЦ 52%
A. Fisher и соавт., 2014 [49]	Канада, когортное исследование, 2923 больных РА, до 9 лет	Продолжительность терапии составила: ИНФ 3,7 (2,9–4,9) года, АДА 3,3 (2,6–4,1) года, ЭТЦ 3,8 (3,3–4,3) года. Риск отмены – 0,98 (0,85–1,13) для ИНФ против ЭТЦ, 0,95 (0,78–1,15) для ИНФ против АДА и 1,04 (0,88–1,22) для АДА против ЭТЦ

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПС – псориаз; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; СпА – спондилоартрит; НЯК – неспецифический язвенный колит; н/д – недостоверно; ОР – относительный риск.

того, во многих исследованиях для ЭТЦ продемонстрирован самый низкий среди всех иФНОα риск развития/активации туберкулезной инфекции, причем в странах как с низкой, так и с высокой популяционной частотой туберкулеза (Юго-Восточная Азия и др.) [26–28]. Частота развития оппортунистических инфекций нетуберкулезного характера, по данным французского регистра RATIO, также была минимальной при лечении ЭТЦ [29].

Вопросы иммуногенности ГИБП, в первую очередь иФНОα, активно изучаются уже несколько лет, поскольку было показано, что образование антител к препарату является ключевым моментом в развитии вторичной неэффективности при лечении ИНФ и (в меньшей степени) АДА [30, 31]. Антитела могут образовываться к любым ГИБП и снижать эффективность лечения путем повышения их клиренса и конкуренции за субстрат [32, 33]. Способность индуцировать появление антител непосредственно зависит от структуры молекулы: «химерные» и «гуманизированные» молекулы, содержащие мышиный белок, более иммуногенны, чем белки, полностью идентичные человеческим; «полные» моноклональные антитела более иммуногенны, чем препараты, содержащие только фрагменты антител или представляющие собой искусственные гибридные молекулы [32]. Сравнительный анализ показывает, что среди

иФНОα наименее иммуногенным является ЭТЦ (который содержит только человеческий белок и представляет собой гибридную молекулу), кроме того, образующиеся в небольшом проценте случаев антитела к нему не являются нейтрализующими [34, 35]. Последний метаанализ данных литературы [36], включающий 68 исследований, отобранных по строгим критериям (суммарные данные 14 651 пациента с различными аутоиммунными заболеваниями), показал, что антитела к препарату вырабатывались в среднем у 25,3% больных на фоне терапии ИНФ, у 14,1% – АДА, у 6,9% – цертолизумаба пэголом (ЦЗП), у 3,8% – ГЛМ и у 1,2% – ЭТЦ. Выработка антител снижала эффективность терапии в среднем на 67% (большинство данных получено в отношении ИНФ и АДА).

Возможность длительного ведения больного на терапии одним препаратом (продолжительность терапии, «persistence on therapy», «drug survival») часто используется в качестве суррогатного показателя, характеризующего сочетание положительных качеств препарата при его применении в реальной практике. Конечно, это весьма комплексный параметр, который в первую очередь зависит от сочетания возможности длительного сохранения эффективности и безопасности терапии, а также благоприятных потребительских качеств, определяющих удобство применения

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Экономический анализ терапии различными иФНОα

Источник	Характер исследования, популяция больных	Результаты
A. Howe и соавт., 2014 [50]	США, анализ базы данных Humana, 2721 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: за первый год — 20 916 долл. для АДА, 22 516 долл. для ИНФ и 23 567 долл. для ЭТЦ; при продолжении лечения — 21 508 долл. для ЭТЦ, 22 852 долл. для ИНФ и 24 341 долл. для АДА
V.F. Schabert и соавт., 2012 [51]	США, анализ базы данных IMS LifeLink™ Health Plan Claims Database, 27 704 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 14 873 долл. для ЭТЦ, 17 766 долл. для АДА и 21 256 долл. для ИНФ
M. Bonafede и соавт., 2012 [52]	США, анализ базы данных Thomson Reuters MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database, 21 652 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 15 345 долл. для ЭТЦ, 18 046 долл. для АДА, 24 018 долл. для ИНФ
M. Bonafede и соавт., 2014 [53]	США, анализ базы данных Medicaid, 1085 больных РА	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 18 466 долл. для ЭТЦ, 20 983 долл. для АДА и 26 516 долл. для ИНФ
D.A. Ollendorf и соавт., 2009 [54]	США, анализ базы данных PharMetrics, 2382 больных РА	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 15 617 долл. для ИНФ, 12 200 долл. для АДА и 12 146 долл. для ЭТЦ (p<0,05)
N. Wu и соавт., 2015 [55]	США, анализ базы данных Medco Health Solutions, 1090 больных РА	Оценивалась стоимость лечения 1 эффективно пролеченного больного путем деления суммарной годовой стоимости лечения на число эффективно пролеченных больных: 62 841 долл. для ЭТЦ, 67 226 долл. для АДА, 90 696 долл. для ИНФ, 62 303 долл. для АБЦ
M. Benussi и соавт., 2009 [56]	Италия, открытое наблюдательное исследование, 86 больных на АДА или ЭТЦ	Стоимость 1 года терапии и 1 QALY: для АДА 26 517,62 и 42 521,13 евро; для ЭТЦ 25 020,96 и 39 171,76 евро

(путь введения). Последний имеет немаловажное значение и является предметом исследований. Так, в целом все больные (не только с ревматическими болезнями), находящиеся на инъекционной терапии, предпочитают подкожное введение препарата по сравнению с внутривенным [37]. Больные с воспалительными заболеваниями, получающие подкожные формы иФНОα, оказались более приверженными терапии, чем больные, получающие препараты внутривенно [38]. Существуют различия между разными контингентами пациентов: так, больные РА в возрасте 61 года и старше предпочитали внутривенное введение, а более молодые пациенты — подкожное [39].

Суммарные данные нескольких исследований, характеризующие продолжительность лечения одним препаратом и вероятность его отмены [40–49], приведены в табл. 2. В исследованиях включали пациентов, проходивших лечение в рамках реальной практики, в наблюдательных исследованиях, преимущественно с РА, но также и с другими воспалительными заболеваниями. В большинстве случаев наиболее продолжительно применявшимся препаратом (с наименьшим риском отмены) был ЭТЦ, что позволяет сделать вывод об оптимальном сочетании потребительских качеств у данного препарата.

В табл. 3 представлены результаты фармакоэкономических анализов, проведенных за последние годы и касающихся применения иФНОα при воспалительных заболеваниях (в первую очередь при РА) [50–56]. В большинстве случаев эти публикации основаны на анализе существующих в США баз данных страховых компаний или систем учета медицин-

ских услуг, поэтому отражают в первую очередь прямые затраты на лечение. В работе N. Wu и соавт. [55] проведен интересный расчет стоимости 1 года эффективного лечения (с учетом достижения целевых показателей). В Европейском исследовании M. Benussi и соавт. [56] использовано понятие QALY (стоимость 1 года качественной жизни) с учетом также не прямых расходов. В большинстве случаев, несмотря на различия контингентов пациентов, при оценке увеличения стоимости лечения с 2009 по 2015 г. среди иФНОα наиболее экономически выгодным оказался ЭТЦ.

2015 год — год своеобразного «юбилея», 40 лет с момента публикации (1975) статьи EA Carswell и соавт. [57], в которой описан ФНО, обнаруженный в экспериментах при лечении опухолей «эндотоксином» из сыворотки мышей, зараженных бациллой Кальметта — Герена (*Bacillus Calmette — Guerin*, BCG). Это дало стимул к дальнейшим исследованиям, завершившимся открытием новой эры биологической терапии РА и других воспалительных заболеваний. Кроме того, в 2015 г. исполняется 15 лет с момента регистрации препарата ЭТЦ (одного из двух первых представителей иФНОα) в Европе для лечения РА [58].

Таким образом, приведенные данные показывают, что ЭТЦ по сумме показателей, характеризующих возможность достижения стойких положительных результатов лечения с минимальным риском НР, может рассматриваться как препарат, имеющий оптимальный профиль, и не только среди иФНОα, но и среди ГИБП в целом. Исследования, проведенные в последние годы, подтверждают, что препарат-юбилер укрепляет свои позиции.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. 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.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print].
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia»-2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-4>
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 19. pii: annrheumdis-2015-207526. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526. [Epub ahead of print]
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev Yu V, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014; 8(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; 8(1):39–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–27. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of Methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(6):607–14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi:10.1038/nrrheum.2015.8.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
- O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI: 10.1002/art.38012.
- Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60027-0.
- Лучихина ЕЛ. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;8(2):66–70. [Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(2):66–70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-66-70>
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28–38. doi: 10.1002/art.37711.
- Albert DA. Are all biologics the same? Optimal treatment strategies for patients with early rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2015 Jul 29. [Epub ahead of print].
- Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2368–76.
- Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor-therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):2896–904.
- Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and

- metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Apr 17;9:52. doi: 10.1186/1471-2474-9-52.
23. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1136–45. doi: 10.1136/ard.2008.091025. Epub 2008 Aug 27.
 24. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):372–8. doi: 10.3899/jrheum.140853.
 25. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
 26. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–94. doi: 10.1002/art.24632
 27. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:47–55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
 28. Jung SM, Ju JH, Park MS, Kwok SK, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):323–30. doi: 10.1111/1756-185X.12530..
 29. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):616–23. doi: 10.1136/ard.2010.137422.
 30. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711–5. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21671>
 31. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):921–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.07.921>
 32. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67–72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67–72. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-527>
 33. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;8(1):5–13. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):5–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-5-13>
 34. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2008;2(4):46–51. [Karateev DE, Luchikhina EL. Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis: topical aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):46–51. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2008-507>
 35. Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;8(2):35–40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-35-40>
 36. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015;29(4):241–58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.
 37. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014 Jul 12. [Epub ahead of print].
 38. Sylwestrzak G, Liu J, Stephenson JJ, et al. Considering patient preferences when selecting anti-tumor necrosis factor therapeutic options. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Apr;7(2):71–81.
 39. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2008 Mar;6(1):1–14.
 40. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1375–84.
 41. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Perrone V, et al. Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 18;6:401–7. doi: 10.2147/CEOR.S66338.
 42. Neubauer S, Cifaldi M, Mittendorf T, et al. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):32. doi: 10.1186/s13561-014-0032-4.
 43. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Bae SC. Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: an analysis of Korean National Health Insurance claims data. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3851–6. doi: 10.1007/s00296-011-2312-1.
 44. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273–81. doi: 10.3899/jrheum.101142.
 45. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):22–32. doi: 10.1002/art.27227.
 46. Jobanputra P, Maggs F, Deeming A, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012 12;2(6). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001395.
 47. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):857–63. Epub 2013 Aug 26.
 48. Arora A, Mahajan A, Spurdin D, et al. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518. doi: 10.1155/2013/764518.
 49. Fisher A, Bassett K, Wright JM, et al. Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis – a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e105193. doi: 10.1371/journal.pone.0105193.

50. Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Dec;20(12):1236–44.
51. Schabert VF, Watson C, Gandra SR, et al. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(2):264–75. doi: 10.3111/13696998.2011.644645
52. Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther*. 2012, 29(3):234–48. doi: 10.1007/s12325-012-0007-y.
53. Bonafede M, Joseph GJ, Shah N, et al. Cost of tumor necrosis factor blockers per patient with rheumatoid arthritis in a multi-state Medicaid population. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Sep 15;6:381–8. doi: 10.2147/CEOR.S61445. eCollection 2014.
54. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther*. 2009;31(4):825–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.04.002.
55. Wu N, Bhurke S, Shah N, Harrison DJ. Application of a validated algorithm to estimate the effectiveness and cost of biologics for rheumatoid arthritis in the US pharmacy benefit manager context. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015 May 13;7:257–66. doi: 10.2147/CEOR.S83932. eCollection 2015.
56. Benucci M, Li Gobbi F, Sabadini L, et al. The economic burden of biological therapy in rheumatoid arthritis in clinical practice: cost-effectiveness analysis of sub-cutaneous anti-TNFalpha treatment in Italian patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):1147–52.
57. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(9):3666–70.
58. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&menu=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

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

Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли

Каратеев А.Е., Мисиюк А.С.

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

Контроль боли — принципиальная задача при ведении пациентов, страдающих болезнями опорно-двигательного аппарата. Анальгетическая терапия занимает важнейшее положение при лечении таких распространенных заболеваний, как остеоартроз, неспецифическая боль в спине, ревматическая патология околоуставных мягких тканей. Развитие и хронизация боли при этих состояниях определяется единым патогенетическим механизмом, ключевым звеном которого следует считать воспаление. Это диктует необходимость применения противовоспалительных средств, прежде всего нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При использовании НПВП обязательно следует учитывать риск нежелательных реакций, а выбор конкретного лекарства следует основывать на соотношении эффективности и безопасности. Одним из наиболее сбалансированных в этом плане НПВП по праву может считаться ацеклофенак. Представлен обзор данных литературы о применении этого препарата, включая наиболее крупные клинические и эпидемиологические исследования.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; скелетно-мышечная боль; патогенез; анальгетическая терапия; ацеклофенак.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Мисиюк АС. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли. Современная ревматология. 2015;9(3):61–69.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the first step in treating musculoskeletal pain

Karateev A.E., Misiyuk A.S.

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

Pain control is a fundamental task in the management of patients with locomotor diseases. Analgesic therapy holds the most important position in treating common diseases, such as osteoarthritis, nonspecific spinal pain, and rheumatic diseases of juxtaarticular soft tissues. Pain development and chronization in these conditions are determined by a uniform pathogenetic mechanism, the key component of which should be considered to be inflammation. This necessitates the use of antiinflammatory drugs, first of all, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). When the latter are used, the risk of their adverse reactions should be necessarily taken into account and the choice of a specific drug should be based on an efficacy-safety ratio. Aceclofenac may be legally regarded as one of the most balanced NSAIDs in this respect. The paper reviews the data available in the literature on the use of this drug, including the largest clinical and epidemiological studies.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatory drugs; musculoskeletal pain; pathogenesis; analgesic therapy; aceclofenac.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Misiyuk AS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as the first step in treating musculoskeletal pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):61–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-61-69>

Заболевания и патологические состояния, характеризующиеся возникновением скелетно-мышечной боли (СМБ), представляют собой одну из главных проблем современной медицины и общества. Эта патология — причина страданий и нарушения социальной адаптации для миллионов жителей планеты, одна из наиболее частых причин потери трудоспособности, как кратковременной, так и стойкой, и значительное бремя для общества и государства, связанное с колоссальными затратами на диагностику, терапию и реабилитацию пациентов [1–3].

В нашей стране по числу дней временной нетрудоспособности болезни костно-мышечной системы занимают 3-е место после болезней органов дыхания и

травм/отравлений. Хронические болезни суставов и позвоночника являются важнейшей причиной инвалидизации, уступая по этому показателю лишь кардиоваскулярной и онкологической патологии. По данным за 2012–2013 гг., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу МКБ, составило 16,5 млн, увеличившись в 2000-е годы на 30% [4, 5].

Пациенты, страдающие СМБ, составляют важнейший контингент лиц, обращающихся к врачам общего профиля и представителям отдельных медицинских специальностей. По данным анкетирования 2102 врачей в России и странах СНГ, проведенного в исследовании КОРОНА-2, на приеме у ревматологов на этих пациентов приходится более 90%, у нев-

рологов — 54,2%, у травматологов — 60,0%, у врачей общего профиля — 34,3% [6].

К основным нозологическим формам, сопровождающимся СМБ, относятся неспецифическая боль в спине (НБС), остеоартроз (ОА) и ревматическая патология около-суставных мягких тканей (РПОМТ) — тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации. Эти заболевания широко распространены в современной популяции, и их терапией занимаются врачи многих медицинских специальностей — терапевты, ревматологи, неврологи, травматологи-ортопеды и физиотерапевты.

К сожалению, патогенетическое лечение НБС, ОА и РПОМТ не разработано. Поэтому контроль СМБ становится главным направлением терапии этих заболеваний. Очень важно, что СМБ (независимо от этиологии) обусловлена едиными патогенетическими закономерностями, определяющими ее появление и переход в хроническое состояние [1, 7, 8]. Так, в патогенезе СМБ всегда присутствуют элементы воспалительного процесса, в том числе протекающего субклинически, нарушение функции и повреждение связочного аппарата, стойкий гипертонус мышц, нарушения биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Этим объясняется то, что для лечения СМБ, независимо от ее этиологии, используется единый спектр лекарственных средств: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, локальное введение глюкокортикоидов (ГК), средства, снижающие проявления центральной сенситизации (антидепрессанты, габапентиноиды) [9, 10].

И все же единого подхода к терапии СМБ, не существует, хотя необходимость его разработки явно назрела. Врачи разных специальностей часто имеют свое представление о лечении СМБ, поэтому нередко приходится видеть серьезные расхождения в тактике лечения пациентов с этой патологией. Так, часть специалистов предпочитают использовать «интервенционную» технику (различные локальные инъекции, «блокады»), другие прибегают к системному назначению лекарств, третьи убеждены в эффективности нетрадиционных методов (мануальная терапия, акупунктура, гомеопатия и т. д.).

Отсутствие четких представлений о «точках приложения» препаратов с разным механизмом действия определяет «эмпирический» подход к проведению анальгетической терапии. При этом некоторые врачи ограничиваются назначением одного типа анальгетиков (чаще всего НПВП), другие сразу рекомендуют комплекс препаратов, включая НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы», локальное введение ГК и гиалуроновой кислоты и т. д. Такая практика может приводить к недостаточной эффективности терапии и в то же время — к неоправданным затратам и повышению риска лекарственных осложнений.

Нужно учесть, что подавляющее большинство пациентов с СМБ вынуждены обращаться не к «узким специалистам», а к врачам общей практики, которые имеют минимум времени для решения вопроса о выборе лечения. *Для врачей общей практики особенно важно иметь четкий алгоритм проведения терапии СМБ, основанный на едином понимании патогенеза этого страдания и едином подходе к его лечению.* На необходимость комплексного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей при лечении СМБ указывают ведущие мировые эксперты, что нашло отражение в международных рекомендациях по лечению больных ОА и НБС [11–13].

При НБС, ОА и РПОМТ точная диагностика, основанная на инструментальных методах (рентгенография, магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография — КТ и др.), не оказывает существенного влияния на выбор консервативной терапии. Это связано с отсутствием четкой корреляции между характером структурных изменений и выраженностью боли [14]. Серия клинических и наблюдательных исследований показывает отсутствие различий в результатах лечения НБС, которое назначалось на основании «точной» инструментальной диагностики или только после физикального осмотра [15]. Так, J. Jarvik и соавт. [16] оценивали результаты лечения у 5239 больных старше 65 лет с НБС без радикулопатии в зависимости от диагностических действий. Из этих пациентов 1174 была выполнена рентгенография, 349 — МРТ или КТ. Через 12 мес наблюдения значение по шкале Роланда — Морриса для лиц, которым перед назначением лечения проводили рентгенографию, составило 8,54, а для тех, кому такое исследование не проводили, — 8,74; для проходивших МРТ/КТ — 9,8, для не проходивших — 10,5.

Поэтому лечение СМБ следует начинать как можно раньше, не теряя времени на инструментальную диагностику. При этом следует помнить, что симптоматическое лечение СМБ не заменяет патогенетическую терапию основного заболевания. Купирование боли должно проводиться параллельно с обследованием, если оно необходимо.

Согласно современным представлениям, воспаление выступает в роли универсального механизма развития острой и хронической боли. Именно воспаление ответственно за постоянную стимуляцию и повышенный тонус (сенситизацию) периферических болевых рецепторов в области патологического процесса [1, 8, 9].

При НБС воспаление сопровождается повреждением элементов мышечного и связочного аппарата позвоночного столба, вызванного местным перенапряжением и растяжением, обусловленным в свою очередь биомеханическими нарушениями. Системная воспалительная активность для НБС нетипична. Тем не менее на роль воспаления указывают сохранение болевых ощущений и в состоянии покоя, которое может отмечаться в периоды обострения, а также некоторое уменьшение боли после разминочных упражнений. Анализ биологического материала, взятого непосредственно из структур, вовлеченных в патологический процесс (например, при операции), отчетливо указывает на признаки воспалительной реакции [17, 18]. Серьезным аргументом в пользу роли воспаления является хороший эффект противовоспалительных препаратов (НПВП и ГК), который нередко отмечается при лечении острой и хронической НБС.

Воспаление имеет ведущее значение и в формировании стойких болевых ощущений, связанных с ОА и РПОМТ. При ОА крупных суставов, даже при отсутствии выраженного синовита, морфологически практически всегда обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся продукцией интерлейкина (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , экспрессией циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и активным синтезом простагландинов (ПГ) [19–21]. Эти биологически активные субстанции, помимо активации и сенситизации болевых рецепторов, способствуют развитию неоваскуляризации и «прорастанию» в синовию и хрящ новообразованных нервных волокон, резко повышая чувствительность пораженной ткани к болевым и неболевым стимулам [19–21].

Роль мышечного спазма в патогенезе НБС несомненна; многие эксперты, обсуждая причины развития этого страдания, придают большое значение формированию «порочного круга»: боль — развитие защитного гипертонуса паравертебральных мышц — боль. Мышечные волокна в этом случае сами становятся источником ноцицептивной стимуляции [1, 22–24]. Ряд экспертов допускает участие мышечного гипертонуса в развитии боли при ОА крупных суставов, в частности при гонартрозе. Так, у многих пациентов с гонартрозом может определяться болезненное напряжение мышц, ответственных за движения в коленном суставе [25, 26]. 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.

Патологическое напряжение мышц имеет значение и в патогенезе РПОМТ, например при хронической боли в области плеча, связанной с поражением структур вращающей манжеты [27, 28].

Локальное воспаление в области прикрепления сухожилий мышц и связок к кости (энтезис), а также воспаление в сопряженных с ними синовиальных сумках, влагалищах, фиброзных каналах, нередко сопровождается болезнью суставов и позвоночника. Область энтезиса представляет собой сложное анатомическое образование, в котором взаимодействуют ткани разных анатомических структур (связка, хрящ, периост, субхондральная кость, синовия) и активно представлены лимфоидные элементы и иммунокомпетентные клетки. На эту область приходится максимальная нагрузка при физиологических и (особенно) чрезмерных физиологических и нефизиологических усилиях, испытываемых опорно-двигательным аппаратом, и нередко она становится первой «мишенью» повреждения. Поэтому энтезопатия закономерно развивается при острой патологии и хронических заболеваниях, сопровождающихся серьезными биомеханическими расстройствами [29, 30].

При острой и хронической боли в области плеча чаще всего встречаются тендинит и энтезопатия: поражаются сухожилия мышц «ротаторов» плеча (надостная, подостная, подлопаточная и малая круглая), бицепса, а также соответствующих синовиальных сумок, таких как субакромиальная, субдельтовидная и др. [31, 32].

Гонартроз также нередко сопровождается развитием энтезопатии и воспалением синовиальных сумок, которое, правда, может протекать субклинически. Нередко отмечают вовлечение энтезисов коллатеральных связок, бурсит над-, пре- и поднадколенниковой сумки, бурсит «гусиной лапки» и др. [8, 33]. Морфологические данные свидетельствуют о тесной связи между энтезисами и синовиитом, а также о наличии воспалительных изменений в области «синовио-энтезального комплекса» у 85% больных ОА [30].

Микротравматизация связочного аппарата, стабилизирующего позвоночник на сегментарном уровне, играет важную роль в появлении острой боли в спине. 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 вовле-

чение связанных с ним мышц, в том числе с развитием энтезопатии, например синдрома грушевидной мышцы [34, 35].

Недостаточность антиноцицептивных механизмов рассматривается как важная составляющая патогенеза СМБ. Этот феномен наблюдается при несоответствии между достаточно умеренными структурными изменениями (например, при ОА крупных суставов) и выраженными болевыми ощущениями. По разным данным, до 30% пациентов с хронической СМБ 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.) [36–38]. Это, конечно, не истинная невропатическая боль, которая возникает при органическом поражении нервной ткани и, в частности, отмечается при сдавлении седалищного нерва (люмбоишиалгия). Люмбоишиалгия имеет характерную клиническую картину и в ряде случаев (около 5%) сопровождается острой НБС [1]. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Таким образом, развитие СМБ, независимо от ее этиологии, определяется несколькими взаимовлияющими патогенетическими механизмами: локальным воспалением, энтезопатией, мышечным спазмом, дисфункцией ноцицептивной системы. Их выделение имеет принципиальное значение для выбора основных «мишеней» фармакотерапии [1, 9, 10].

Как было отмечено выше, важнейшим элементом патогенеза СМБ и главным «пусковым фактором», который приводит в действие многие другие механизмы развития и хронизации боли, вызывая, в частности, периферическую и центральную сенситизацию, является локальное воспаление. Поэтому «базовым» средством для лечения СМБ следует считать противовоспалительные средства.

Это определяет ведущую роль НПВП при симптоматической анальгетической терапии у пациентов с ОА, НБС и РПОМП. Как известно, НПВП представляют собой весьма обширную группу 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, а по своим потребительским качествам являются наиболее удобным средством для купирования симптомов, связанных с поражением органов опорно-двигательного аппарата [1, 39].

Наличие у НПВП противовоспалительного эффекта особенно важно при острой боли, связанной с повреждением и воспалением. Противовоспалительный потенциал определяет преимущество НПВП перед парацетамолом и опиоидными препаратами [1, 39–41].

Симптоматический эффект НПВП четко доказан при ОА, НБС и РПОМТ. Так, сравнительный обезболивающий потенциал НПВП при ОА был изучен в ходе метаанализа 65 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 14 060 больных. Средний уровень снижения боли (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) при использовании НПВП составил 10,2 мм, опиоидов — 10,5 мм, парацетамола — 4,2 мм, а при внутрисуставном введении ГК — 14,5 мм. Как видно, НПВП по эффективности не уступали

опиоидам (при этом частота отмен из-за побочных эффектов при использовании последних достигала 24–50%) и значительно превосходили парацетамол [42].

Эффективность НПВП при НБС подтверждена в метаанализе 65 РКИ (n=11 237). НПВП при острой и хронической НБС оказались достоверно эффективнее, чем плацебо (ПЛ), как в отношении купирования боли, так и улучшения функции. При этом существенной разницы в лечебном действии различных НПВП — селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ2 — не отмечено [43].

Анальгетическая эффективность этих препаратов при РПОМТ показана в метаанализе 12 РКИ. При терапии НПВП отличие от ПЛ по снижению уровня боли в покое суммарно составило 2,69 см (95% ДИ 1,96–3,41) по 10-сантиметровой ВАШ. При кратковременном наблюдении (до 4 нед) НПВП не уступали по анальгетическому эффекту локальной инъекции ГК, правда, их влияние на восстановление функции было значительно меньше [44].

Целесообразность применения НПВП указана в международных рекомендациях по лечению ОА и НБС [11–13]. Однако при назначении НПВП приходится думать не только об их эффективности, но и о нежелательных реакциях (НР), в том числе серьезных, угрожающих жизни осложнениях, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому проблема контроля безопасности должна считаться кардинальным аспектом рационального применения этого класса анальгетиков [39]. В связи с этим принципиально важен правильный выбор препарата, с учетом возможного риска и наличия коморбидной патологии.

Одним из наиболее удачных препаратов из группы НПВП по соотношению эффективности, относительно низкого риска развития НР и стоимости является ацеклофенак* [45–47]. По используемой в России классификации ацеклофенак относится к неселективным НПВП. Однако, по данным S. Saraf [48], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ1/ЦОГ2 для ацеклофенака составляет 26: по сути он является более селективным НПВП, чем целекоксиб и нимесулид, у которых данное соотношение равно примерно 7. Преимущественная ЦОГ2-селективность ацеклофенака подтверждена и в исследовании B. Hinz и соавт. [49], которые определяли выраженность блокады ЦОГ2 и ЦОГ1 в нейтрофилах человека под влиянием ацеклофенака 100 мг и диклофенака 75 мг. Было выявлено, что после приема обоих препаратов активность ЦОГ2 была снижена более чем на 97%, в то время как активность ЦОГ1 — на 46 и 82% соответственно.

Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью: после перорального приема он практически полностью всасывается, а пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1–3 ч (в среднем через 1,8 ч). Метаболизм ацеклофенака происходит в печени, его главный метаболит — 4-гидрокси-ацеклофенак, обладающий анальгетическим и противовоспалительным потенциалом. При этом одним из активных метаболитов ацеклофенака является диклофенак. Элиминация ацеклофенака происходит быстро, уже через 4 ч половина препарата покидает организм, причем 70–80% экскретируется с мочой, а примерно 20% попадает в фекалии. В синовиальной жидкости концентрация препарата составляет 50% от его концентрации в плазме [47, 48].

Кроме блокады ЦОГ2 (основной фармакологический эффект препарата), он может влиять на синтез важнейших цитокинов, таких как ИЛ1 и ФНО α . Кроме того, он подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, это наряду с другими факторами объясняет положительное действие ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к главным достоинствам ацеклофенака и является веским доводом в пользу его применения у больных ОА [47, 48].

Позитивное влияние ацеклофенака на суставной хрящ подтверждено в ряде исследований. Так, J. Dingle [50] предпринята оценка действия 13 различных НПВП на состояние хрящевой ткани на основании анализа 650 проб, взятых у больных с ОА и 180 лиц без патологии суставов (контроль). У ряда препаратов, таких как индометацин, ибупрофен и диклофенак, *in vitro* показано отсутствие положительного действия или даже негативное влияние на суставной хрящ. Однако ацеклофенак не только не усиливал деструкции хряща, но и, напротив, способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболические процессы.

Эти результаты подтверждает исследование L. Blot и соавт. [51], которые изучали биоптаты медиального надмыщелка бедра у 40 пациентов, страдавших выраженным или тяжелым гонартрозом. Проводилась инкубация хрящевой ткани с добавлением меченого глюкозамина в присутствии или отсутствии (контроль) ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака. В дальнейшем определяли концентрацию маркеров хрящевого метаболизма (хондроитин и гиалуроновая кислота). Установлено, что ацеклофенак и мелоксикам оказывали достоверное стимулирующее влияние на метаболизм хряща.

Эффективность ацеклофенака в качестве анальгетического и противовоспалительного средства подтверждена в метаанализе 13 РКИ с активным контролем, суммарно включавших 3574 больных, а также в серии наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (всего 142 746 пациентов). Отчетливо доказана эффективность ацеклофенака для купирования боли у пациентов с ревматическими заболеваниями и другими патологическими процессами, а также для улучшения функции и повышения активности при ОА и НБС. Подтверждено позитивное влияние препарата на число воспаленных суставов и утреннюю скованность при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС). По обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступал диклофенаку, кетопрофену, ибупрофену и напроксену или превосходил их [52].

Серьезным подтверждением высокого анальгетического потенциала ацеклофенака являются исследования, в которых его назначали в качестве обезболивающего средства после стоматологических манипуляций. Так, в 2 недавних РКИ продемонстрирована большая эффективность и лучшая переносимость ацеклофенака в сравнении с диклофенаком [53, 54].

Подавляющее число работ, в которых изучали эффективность и переносимость ацеклофенака, проведено у больных ОА: ацеклофенак успешно выдержал сравнение с парацетамолом, пироксикамом, напроксеном и диклофенаком.

В 6-недельном РКИ, проведенном E. Batlle-Gualda и соавт. [55], сравнивалась эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и парацетамол 3 г/сут у 168 больных ОА. Показа-

*Аэргал®.

но достоверное преимущество ацеклофенака: уменьшение выраженности боли (по ВАШ) было больше на 7,6 мм, индекса Лекена на 1,6, а отсутствие эффекта отмечалось лишь у 1 больного (у 8 при приеме парацетамола); $p=0,001$. При этом переносимость ацеклофенака и парацетамола не различалась: суммарное число побочных эффектов составило 29 и 32% соответственно.

D. Ward и соавт. [56] в 12-недельном РКИ оценивали влияние ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут на основные симптомы у 397 больных ОА. Ацеклофенак оказался эффективнее: значимое облегчение суставной боли ($>50\%$ в сравнении с исходным уровнем) отмечено у 71 и 59% больных ($p=0,005$) соответственно. При этом осложнения со стороны ЖКТ достоверно реже возникали при приеме ацеклофенака.

Близкое по количеству обследованных ($n=374$) и длительности наблюдения РКИ проведено D. Kohnsoff и соавт. [57]. Было показано, что ацеклофенак 200 мг столь же эффективен, как и напроксен 1000 мг/сут, в отношении выраженности боли и нарушения функции у больных гонартрозом. Побочные эффекты при приеме ацеклофенака возникали реже — у 12,6 и 16,3% больных соответственно.

Perez Busquier M. и соавт. [58] в 2-месячном исследовании сопоставляли эффективность и безопасность ацеклофенака 200 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 240 больных ОА. Лечебное действие препаратов не различалось. В то же время переносимость ацеклофенака была существенно лучше: диспепсия возникла у 24 и 33 больных, при этом у 7 больных, получавших пироксикам, НР явились причиной отмены терапии, а у 1 развилось опасное желудочно-кишечное кровотечение. В то же время на фоне приема ацеклофенака серьезных осложнений не отмечено.

В одном из последних масштабных РКИ, подтверждающих преимущества ацеклофенака в сравнении с традиционными НПВП, сравнивали эффективность и безопасность 6-недельного применения ацеклофенака и диклофенака у 591 больного ОА. Суммарная частота побочных эффектов со стороны ЖКТ составила 28,1% в группе ацеклофенака и 37,9% в группе препарата сравнения ($p=0,014$); соответственно, меньше оказалась и потребность в гастропротективных препаратах: 28,2 и 33,7% [59].

Ацеклофенак успешно используется у больных РА. E. Martin-Mole и соавт. [60] оценивали эффективность ацеклофенака 200 мг/сут и кетопрофена 200 мг/сут у 169 пациентов с РА. Оба препарата обеспечили уменьшение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение числа воспаленных суставов (снижение индекса Ричи) и длительности утренней скованности. При этом лечебное действие ацеклофенака оказалась несколько выше. Так, в группе ацеклофенака прием препарата был прекращен из-за неэффективности лишь у 4 больных, в то время как в группе кетопрофена — у 7. Важно, что ацеклофенак продемонстрировал лучшую переносимость: побочные эффекты стали причиной его отмены у 2 больных против 11 пациентов, получавших кетопрофен.

Весьма показательна работа M. Schaltenkircher и соавт. [61], которые сравнивали ацеклофенак 200 мг/сут и диклофенак 150 мг/сут у 227 больных с острой НБС. Через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по ВАШ) соответственно. Однако полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших аце-

клофенак, и лишь 1 пациента, принимавшего диклофенак. Побочные эффекты реже регистрировались в группе ацеклофенака, чем в группе диклофенака — в 14,9 и 15,9% случаев соответственно.

Важнейшим подтверждением терапевтических возможностей ацеклофенака стала масштабная европейская программа оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В это исследование было включено 23 407 больных из Австрии, Бельгии, Голландии и Греции, которые испытывали боль вследствие ревматических заболеваний (РА, ОА, АС и НБС), травм или перенесенной операции. Более половины пациентов были недовольны эффектом предшествующей терапии НПВП, что и явилось причиной перевода их на ацеклофенак. Продолжительность лечения и число визитов определялись лечащими врачами исходя из индивидуальной клинической ситуации. В конце периода наблюдения 85% пациентов оценили терапевтическое действие ацеклофенака как «очень хорошее», 32% сообщили о полном прекращении боли. При этом число пациентов, которые на момент включения в исследование оценивали боль как «тяжелую», сократилось с 41 до 2% [62].

Одновременно с этим исследованием в Великобритании проведено масштабное 12-месячное исследование SAMM. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут был назначен 7890 пациентам с различными ревматическими заболеваниями; контрольную группу составили 2252 пациента, которые получали диклофенак 150 мг/сут. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, средняя длительность приема НПВП составила около полугода. Полученные данные показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений — 22,4 и 27,1% ($p<0,001$), из них со стороны ЖКТ — 10,6 и 15,2% ($p<0,001$). Отмены терапии из-за НР также достоверно реже наблюдались при приеме ацеклофенака — 14,1 и 18,7% соответственно ($p<0,001$). Угрожающие жизни осложнения со стороны ЖКТ (кровотечение, перфорация) возникли лишь у небольшого числа пациентов — у 7 при использовании ацеклофенака и у 4 при терапии диклофенаком (различия недостоверны) [63].

Имеются данные, что ацеклофенак оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. В ряде работ, правда, достаточно кратковременных и небольших, показано достоверно меньшее число эндоскопических изменений, возникающих на фоне приема этого препарата, в сравнении с другими НПВП [47, 48]. Так, A. Yanagawa и соавт. [64] изучили влияние приема ацеклофенака, диклофенака и ПЛ на слизистую оболочку желудка у 30 здоровых добровольцев. При эндоскопическом контроле у 8 добровольцев, получавших ацеклофенак, не выявлено видимых изменений и лишь у 2 отмечено появление эрозий. Аналогичная картина наблюдалась у получавших ПЛ. В подгруппе диклофенака изменения отсутствовали лишь у 4 добровольцев, в остальных случаях выявлены изменения разной степени тяжести, в том числе в 2 — множественные (более 10) эрозии и язва.

По расчетам M. Grau [65], ulcerогенный потенциал ацеклофенака соответственно в 2, 4 и 7 раз меньше, чем у напроксена, диклофенака и индометацина. Механизм лучшей ЖКТ-переносимости ацеклофенака до конца неясен — некоторые ученые связывают его с отсутствием влияния на синтез ряда естественных компонентов защитного слоя

слизистой оболочки желудка, таких как гексозамин, а также с усилением кровотока в подслизистом слое ЖКТ.

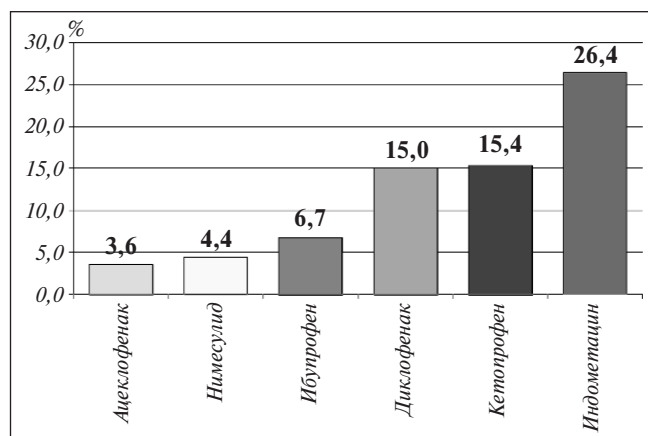
Еще одним подтверждением клинических достоинств ацеклофенака стало исследование АЭРОПЛАН (Анализ Эффективности и Риска Осложнений При Лечении артрита Ацеклофенаком и Нимесулидом). Нимесулид в качестве препарата контроля был выбран из-за своей популярности и репутации эффективного анальгетика, обладающего хорошей переносимостью. Исследуемую группу составили 60 больных РА, период лечения — 4 нед. Для определения осложнения со стороны ЖКТ всем больным до и после курса терапии выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Кроме того, для изучения влияния приема НПВП на динамику артериального давления (АД) всем больным проводилось суточное мониторирование АД [66].

Согласно полученным результатам, оба препарата продемонстрировали хороший терапевтический эффект: так, на фоне приема ацеклофенака боль в среднем уменьшилась на 29,8%, нимесулида — на 28,5% в сравнении с исходным уровнем (по ВАШ). ЖКТ-безопасность ацеклофенака оказалась несколько лучше. Так, на фоне приема этого препарата эндоскопические изменения (единичные эрозии) были выявлены у 5 (18%) больных, в контрольной группе ухудшение эндоскопической картины наблюдалось у 7 (25%) пациентов, причем у одного больного развилась язва, а у другой — множественные эрозии. При этом суммарное число больных с каким-либо ЖКТ-осложнением (диспепсия + бессимптомные эндоскопические изменения) в группе ацеклофенака оказалось достоверно меньшим: 32,1 и 46,4% ($p=0,0408$). Оба препарата не оказывали существенного негативного влияния на уровень АД [66].

Недавно опубликованы данные российского ретроспективного исследования, в котором изучалась частота выявления язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ревматическими заболеваниями, регулярно принимающих различные НПВП, в основном нимесулид, диклофенак, индометацин, кетопрофен, ибупрофен и ацеклофенак. Исследуемую группу составили 1864 больных, которым в 2011–2013 гг. в клинике Научно-исследовательского института ревматологии была проведена ЭГДС. Частота выявления язв при использовании ацеклофенака оказалась наименьшей (см. рисунок) [67].

Важнейшим подтверждением низкого риска ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака стала работа J. Castellsague и соавт. [68]. Авторы провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г., в которых оценивался относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно суммарным данным, ацеклофенак характеризовался наименьшим (!) относительным риском: ОШ 1,43 (0,65–3,15), таким же, как селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб, — 1,45 (1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90).

Данные о влиянии ацеклофенака на ССС противоречивы: исследований, в которых изучался этот вопрос, очень мало, а эпидемиологические работы основаны на ограниченном материале [69]. В связи с этим интересны данные



Частота выявления язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у 1864 больных с ревматическими заболеваниями, получающих разные неселективные НПВП (данные ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за 2011–2013 гг.) [67]

эпидемиологического исследования (по типу случай-контроль), проведенного финскими учеными А. Helin-Salmivaara и соавт. [70]. Они оценивали относительный риск кардиоваскулярных катастроф при использовании различных неселективных НПВП на основании информации о 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). При использовании ацеклофенака установлен более низкий риск развития инфаркта миокарда — ОР 1,23 (0,97–1,62), чем при терапии индометацином — 1,56 (1,21–2,03), ибупрофеном — 1,41 (1,28–1,55) и диклофенаком — 1,35 (1,18–1,54).

В России и странах СНГ ацеклофенак проходил серьезную проверку в серии клинических испытаний и получил высокую оценку ведущих экспертов [71–75].

Важным аспектом, определяющим успешность препарата, следует считать наличие удобной лекарственной формы [76, 77]. Хорошо известным способом повышения биодоступности и переносимости (за счет снижения контактного раздражающего действия) НПВП при пероральном применении является использование их в виде раствора или суспензии. Ацеклофенак в настоящее время доступен в России и в форме саше — порошка для приготовления суспензии, обладающей более совершенными фармакодинамическими свойствами. По данным Е.П. Шараповой и соавт. [78], эта лекарственная форма обеспечивает быстрое и значимое уменьшение боли и может считаться более приемлемой для больных, имеющих ограничения для использования таблетированных форм НПВП.

Таким образом, НПВП — важнейший инструмент комплексной анальгетической терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата. Необходимость их применения определяется ключевой ролью воспалительного процесса в развитии и хронизации СМБ. Выбор конкретного лекарства зависит от соотношения эффективности и риска осложнений. Это соотношение представляется одним из наиболее удачных у ацеклофенака. По данным клинических исследований, он не уступает таким препаратам, как диклофенак, кетопрофен и нимесулид, и в то же время обладает очевидным преимуществом в отношении переносимости и относительно низкого риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ.

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 manual for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646–56. Epub 2003 Nov 14.
3. 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.
4. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрлес 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.)].
5. Балабанова РМ, Эрлес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-120-124>
6. 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 epidemiological study CORONA-2). *Consilium medicum.* 2013;(9):95–100. (In Russ.)].
7. 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.
8. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Sep;17(5):624–8.
9. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician.* 2013 Jun 1;87(11):766–72.
10. 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.genhosppsych.2008.12.006. Epub 2009 Mar 4.
11. 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.
12. Bruyere O, Cooper C, 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.
13. 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.
14. Andersen JC. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train.* 2011 Jan-Feb;46(1):99–102. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.99.
15. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 7; 373(9662):463–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60172-0.
16. Jarvik J, Gold L, Comstock B, et al. Association of Early Imaging for Back Pain With Clinical Outcomes in Older Adults. *JAMA.* 2015 Mar 17;313(11):1143–53. doi: 10.1001/jama.2015.1871.
17. 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.
18. 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.
19. Walsh D, Bonnet C, Turner E, 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.
20. 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.
21. 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.
22. McCarberg BH, Ruoff GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinal muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med.* 2011 Nov;12 Suppl 4:S119–27. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x.
23. Roland M. A critical review of the evidence for pain-spasm-pain cycle in spinal disorders. *Clin Biomech.* 1986;1:102–109. doi: 10.1016/0268-0033(86)90085-9.
24. 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.
25. Fisher NM, Pendergast DR. Reduced muscle function in patients with osteoarthritis. *Scand J Rehabil Med.* 1997 Dec;29(4):213–21.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2010;38(10):2085–91. doi: 10.1177/0363546510372613. Epub 2010 Jul 1.
30. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio–Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3601–9.
31. 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.
32. Voloshin I, Gelinas 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul;62(7):1019–23. doi: 10.1002/acr.20142.
38. 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.
39. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации: рациональное использование НПВП в клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN i dr. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
40. 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.
41. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011 May;18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307.
42. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal 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.
43. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
44. Boudreault J, Desmeules F, Roy JS, et al. The efficacy of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2014 Apr;46(4):294–306. doi: 10.2340/16501977-1800.
45. Насонова ВА. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Терапевтический архив. 2005;(5):87–90. [Nasonova VA. Aceclofenac (airtal) in rheumatologic practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;(5):87–90. (In Russ.)].
46. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Jun;5(6):1347–57.
47. Reginster JY, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? *Rev Med Liege*. 2001 Jul;56(7):484–8.
48. Saraf S. Aceclofenac: a potent non-steroidal anti-inflammatory drug. *Latest Rev*. 2006;4(3).
49. Hinz B, Rau T, Auge D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):222–35.
50. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol*. 1999 Jun;58(3):125–9.
51. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
52. 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.
53. Jyothsna K, Deshpande N, Vijayalakshmi G. Efficacy and safety of diclofenac sodium and aceclofenac in controlling post extraction dental pain: A randomised open label comparative study. *J Pharmacol Toxicol*. 2011;6(5):541–7. DOI: 10.3923/jpt.2011.541.547
54. Chunduri NS, Kollu T, Goteki VR, et al. Efficacy of aceclofenac and diclofenac sodium for relief of postoperative pain after third molar surgery: A randomised open label comparative study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Apr;4(2):144–5. doi: 10.4103/0976-500X.110910.
55. Batlle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):900–8. Epub 2007 Mar 26.
56. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995 Nov;14(6):656–62.
57. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montull E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan;16(1):32–8.
58. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):154–9.
59. Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):849–59. doi: 10.1185/03007995.2013.795139. Epub 2013 Apr 30.
60. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111–6.
61. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127–35.
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. 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 Inflam*. 2000;17:1–7.
64. Yanagawa A., Kudo T., Shimada J., et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium Diclofenac and Placebo. *Jap J Rheumatol*. 1998;8:249–59.
65. Grau M, Guasch J, Montero JL, et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. *Arzneimittelforschung*. 1991 Dec;41(12):1265–76.
66. Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Маркелова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52–7. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of clinical research AEROPLAN (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of the arthritis with aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):52–7. (In Russ.)].
67. 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.)].
68. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
69. Garcia-Poza P, de Abajo F, Gil M, et al. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015 May;13(5):708–18. doi: 10.1111/jth.12855. Epub 2015 Feb 24.
70. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
71. Гришаева ГП, Балабанова РМ. Опыт применения аэртала (ацеклофенака) при лечении ревматических заболеваний. *Трудный пациент*. 2005;(2):56–9.
- [Grishaeva GP, Balabanova RM. The experience of using airtal (aceclofenac) in the treatment of rheumatic diseases. *Trudnyi patsient*. 2005;(2):56–9. (In Russ.)].
72. Лила АМ. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;(4):291–5. [Lila AM. The experience of using airtal (aceclofenac) in clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;(4):291–5. (In Russ.)].
73. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58–65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58–65. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-560>
74. Замятина ЕА, Багирова ГГ. Применение мелоксикама (мовалиса) и ацеклофенака (аэртала) у лиц пожилого возраста с остеоартрозом. *Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки*. 2012;21(1):40–6. [Zamyatina EA, Bagirova GG. The use of meloxicam (Movalis) and aceclofenac (airtal) in the elderly with osteoarthritis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Privolzhskii region. Meditsinskii nauki*. 2012;21(1):40–6. (In Russ.)].
75. Мартусевич НА, Алешкевич АИ, Сидоренко ВА, Сергейчик ОВ. Сравнительная оценка эффективности безопасности применения лекарственных средств ацеклофенак (Airtal®) и диклофенак (Diclopol®) у пациентов с гонартрозом I-II рентгенологической стадии. *Медицинские Новости*. 2012;(8):55–8. [Martusevich NA, Aleshkevich AI, Sidorenko VA, Sergeichik OV. Comparative assessment of the efficacy and safety of use of aceclofenac (Airtal®) and diclofenac (Diclopol®) in patients with gonarthrosis of I-II radiographic stages. *Meditsinskii Novosti*. 2012;(8):55–8. (In Russ.)].
76. Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain*. 2011 May;12(5):546–53. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013. Epub 2011 Feb 1.
77. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Mar;26(1):33–42. doi: 10.5792/ksrr.2014.26.1.33. Epub 2014 Feb 27.
78. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2014;8(1):73–6. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-73-76>

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.

Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г.

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Смирнова А.С.¹, Гриценко Ю.П.¹

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк;

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

¹83003, Донецкая область, Донецк, пр. Ильича, 16;

²83047, Донецкая область, Донецк, Ленинский проспект, 47

В представленном изложении новых клинических рекомендаций 2014 г., подготовленных международным ревматологическим объединением «The 3e initiative», отражены вопросы диагностики, лечения и профилактики подагры, адаптированные для применения в клинической практике.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; рекомендации.

Контакты: Анна Сергеевна Смирнова; a.smyrnova@mail.ru

Для ссылки: Ватутин НТ, Смирнова АС, Гриценко ЮП. Диагностика, лечение и профилактика подагры: международные клинические рекомендации 2014 г. Современная ревматология. 2015;9(3):70–72.

The diagnosis, treatment and prevention of gout: The 2014 international clinical guidelines

Vatutin N.T.^{1,2}, Smyrnova A.S.¹, Gritsenko Yu.P.¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk;

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk

¹16, Ilyich Pr., Donetsk, Donetsk Region 83003;

²47, Leninsky Prospect, Donetsk, Donetsk Region 83047

The given description of the 2014 new international guidelines prepared by the International Panel of Rheumatologists in the 3e Initiative reflects the diagnosis, treatment and prevention of gout, which are adapted for clinical practice.

Keywords: gout; hyperuricemia; guidelines.

Contact: Anna Sergeevna Smyrnova; a.smyrnova@mail.ru

For reference: Vatutin NT, Smyrnova AS, Gritsenko YuP. The diagnosis, treatment and prevention of gout: The 2014 international clinical guidelines. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):70–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-70-72>

В первой половине прошлого года в журнале «Annals of the Rheumatic Diseases» были опубликованы новые международные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике подагры [1].

В создании этих рекомендаций приняли участие около 500 практикующих ревматологов из 14 стран Европы и Америки, перед которыми международным ревматологическим объединением «The 3e initiative» (Evidence — доказательство, Expertise — оценка, Exchange — обмен) была поставлена задача адаптировать существующие рекомендации для применения в клинической практике, тщательно изучив литературу последних лет, посвященную проблеме подагры, и максимально кратко и понятно осветить для практикующих врачей десять следующих вопросов:

1. На основании каких критериев (клинических, лабораторных, инструментальных) может быть установлен диагноз подагры?

2. Следует ли проводить обязательный скрининг пациентов с гиперурикемией или установленным диагнозом подагры на наличие сопутствующих заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска?

3. Какова роль колхицина, глюкокортикоидов (ГК), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и других средств в лечении острой подагры?

4. Влияет ли модификация образа жизни (диета, ограничение потребления алкоголя, снижение массы тела, отказ от курения и занятия лечебной физкультурой) на течение и предупреждение подагры?

5. Каковы эффективность и безопасность применения уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, бензбромарона, пробенецида) при подагре? Какую последовательность или комбинацию таких препаратов следует использовать?

6. Как предотвратить острый приступ подагры при проведении уратснижающей терапии и когда необходимо начинать такую терапию?

7. Влияет ли сопутствующая патология (метаболический синдром, кардиоваскулярные, желудочно-кишечные заболевания, почечная недостаточность) на выбор уратснижающих препаратов (колхицина, аллопуринола и др.) при хронической подагре, остром приступе артрита и его профилактике?

8. Какова цель лечения подагры и как следует наблюдать таких пациентов?

9. Как лечить тофусы?

10. Можно ли предотвратить развитие подагры путем снижения сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и каким в этих случаях должен быть ее целевой уровень?

В процессе подготовки ответов на эти вопросы авторами рекомендаций, разделенных на несколько комитетов, были тщательно изучены публикации, посвященные проблеме подагры, хранящиеся в наиболее популярных медицинских базах (Medline, Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials), а также публикации ведущих специалистов Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) за последние 3 года. Полученная таким образом информация была тщательно проанализирована и обобщена и после детальной оценки и обсуждения изложена в окончательном варианте данных рекомендаций.

При этом каждый постулат оценивался по уровню научной доказательности. Кроме того, по каждой формулировке рассчитывался и средний уровень согласия экспертов (по 10-балльной шкале).

Рекомендации максимально лаконичны и хорошо адаптированы для применения в повседневной клинической практике. Они изложены в 10 пунктах — ответах на исходно поставленные вопросы. Один из них посвящен диагностике заболевания, два — сопутствующей патологии, шесть — лечению подагры и последний — ее профилактике (проблеме коррекции бессимптомной гиперурикемии). При этом каждый вывод рекомендаций имеет весьма высокий уровень научной доказательности и согласия экспертов.

Приводим эти рекомендации.

1. Диагноз подагры считается несомненным при выявлении у больного кристаллов моноурата натрия (в синовиальной жидкости или тофусах). Если это исследование невозможно, диагноз подагры может быть вполне обоснован ее классическими клиническими признаками (острый артрит I плюснефалангового сустава, наличие тофусов, быстрого ответа на терапию колхицином) и/или выявлением характерных признаков при томографии.

Результаты ряда исследований показали, что идентификация кристаллов моноурата натрия является стандартом диагностики подагры, так как большинство других клинических, лабораторных и рентгенологических находок имеют низкую диагностическую ценность (за исключением положительного ответа на терапию колхицином). Однако следует помнить, что подобный эффект колхицина может наблюдаться и у больных пирофосфатной артропатией, что также диктует необходимость идентификации кристаллов. Авторы отмечают, что наряду с магнитно-резонансной томографией с целью визуализации типичных признаков артрита рассматривается возможность использования УЗИ, так как последний метод отличается простотой и доступностью.

2. У пациентов с подагрой или гиперурикемией должна быть определена (обязательно) почечная функция и проведена (желательно) оценка факторов сердечно-сосудистого риска.

В большинстве исследований показано, что гиперурикемия ассоциируется с наличием терминальной почечной недостаточности, а смертность у больных с хронической болезнью почек при наличии подагры увеличивается в 4 раза. Авторы подчеркивают важность оценки факторов сердечно-сосудистого риска, частота выявления которых при подаг-

ре очень высока, что может обуславливать высокий уровень сердечно-сосудистой смертности у таких больных.

3. При остром приступе подагры в зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости назначают колхицин (до 2 мг/сут), НПВП или ГК (внутрь, внутримышечно или внутрисуставно).

Результаты 26 клинических исследований с использованием колхицина, НПВП и ГК в лечении подагры показали, что все перечисленные препараты могут с успехом применяться для купирования приступа подагрического артрита, при этом низкие дозы колхицина не менее эффективны, чем высокие, при лучшем профиле безопасности.

4. Больным подагрой следует рекомендовать вести здоровый образ жизни — снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, излишнего приема алкоголя и сладких напитков.

На сегодняшний день нет убедительных данных, свидетельствующих о благоприятном влиянии изменения образа жизни на течение подагрического артрита. В то же время специалисты рекомендуют больным придерживаться здорового образа жизни и ограничить потребление алкоголя.

5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии. В качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат. Уриказа в качестве монотерапии должна применяться только у больных с тяжелой подагрой при неэффективности (противопоказании) других средств.

С целью оценки эффективности и безопасности использования гипоурикемической терапии проведено более 40 исследований, результаты которых показали несомненное преимущество аллопуринола, фебуксостата и пеглотикаса перед плацебо у пациентов, страдающих подагрой. Еще в одной работе показано, что бензбромарон и фебуксостат были эффективны у пациентов, которые не могли достичь целевого уровня МК с помощью аллопуринола. Однако высокая стоимость этих препаратов по сравнению с аллопуринолом, а также относительно высокая частота поражения печени при назначении бензбромарона позволяют рассматривать именно аллопуринол в качестве препарата первой линии терапии. Таким образом, низкие и средние дозы фебуксостата могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии при низкой эффективности аллопуринола, а препараты уриказы следует применять только в случае отсутствия других терапевтических возможностей.

6. Перед началом уратснижающей терапии пациент должен быть проинформирован о возможном риске обострений артрита и их лечении. Для профилактики обострений назначают колхицин (до 1,2 мг/сут), а при наличии к нему противопоказаний (плохой переносимости) могут использоваться НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность такой профилактики определяется в каждом случае индивидуально.

Увеличение частоты приступов артрита после начала гипоурикемической терапии остается одной из основных проблем лечения подагры. Для уменьшения частоты приступов может использоваться колхицин. Так, результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований показали уменьшение частоты приступов артрита при использовании колхицина в низких дозах (0,6–1,5 мг/сут) в течение 3–6 мес после начала гипоурикемической терапии по сравнению с плацебо, а убедительных сведений о подобной эффективности НПВП и ГК пока нет. Авторы отмечают, что

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

длительность профилактической терапии колхицином должна подбираться индивидуально, может зависеть от скорости достижения нормоурикемии, частоты приступов артрита, наличия и размеров тофусов. В настоящее время не существует единого мнения относительно начала гипоурикемической терапии после приступа артрита.

7. У больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью терапию аллопуринолом можно начать с низкой дозы (50–100 мг) с последующим ее титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК при тщательном мониторинге возможных неблагоприятных реакций. Альтернативные препараты — фебуксостат или бензбромарон могут использоваться в обычных дозах.

Результаты 2 исследований показали, что постепенное увеличение дозы аллопуринола у больных со сниженной функцией почек позволяет чаще достигать целевого уровня МК без развития серьезных неблагоприятных реакций по сравнению со стандартной схемой дозирования. Есть данные, что у больных подагрой со сниженной функцией почек фебуксостат и бензбромарон чаще, чем аллопуринол, позволяют достигать целевого уровня МК. Авторы отмечают возможность комбинации аллопуринола и бензбромарона (за исключением случаев тяжелой почечной недостаточности).

8. Цель лечения подагры — достижение сывороточного уровня МК $<0,36$ ммоль/л, прекращение атак подагрического артрита и рассасывание тофусов. Наблюдение за пациентом предусматривает регулярный контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов.

Известно, что сывороточный уровень МК коррелирует с частотой приступов артрита, ростом тофусов, а снижение этого показателя приводит к урежению острых приступов артрита и уменьшению тофусов. При этом за точку насыщения принимают указанный уровень МК (0,36 ммоль/л). В то же время есть данные, свидетельствующие о том, что более низкий уровень МК может быть даже более полезным.

9. Для устранения тофусов необходимо поддерживать устойчивый уровень МК, желательно $<0,30$ ммоль/л. Их хирургическое удаление возможно в отдельных случаях (например, при компрессии нервов, других мягких тканей, развитии инфекции).

В ряде исследований установлено, что уровень МК обратно пропорционален скорости уменьшения тофусов. Это указывает на необходимость использования более низкого целевого уровня МК при наличии тофусов.

10. Фармакологическая коррекция бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, поражения почек или кардиоваскулярных заболеваний не рекомендуется.

Таким образом, можно утверждать, что при современном состоянии медицинской науки в подавляющем большинстве случаев подагра должна быть контролируемой. Однако на практике качество ведения таких больных зачастую остается неудовлетворительным. Несомненно, широкое применение рекомендаций «The 3e initiative», которые максимально адаптированы для клинической практики, позволит существенно улучшить диагностику, лечение и профилактику подагры.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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):328–335.

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.

Практическое руководство по мониторингу безопасности тофацитиниба (по материалам резолюции Экспертного совета от 14.10.2014 г., Москва)

На заседании Экспертного совета были подробно рассмотрены ключевые аспекты, связанные с возможностью развития нежелательных реакций на фоне терапии тофацитинибом (ТОФА). В ходе активной дискуссии была сформулирована резолюция, в которой суммированы основные факты, касающиеся безопасности ТОФА, и даны практические рекомендации по скринингу и мониторингу в отношении инфекций, кардиоваскулярной патологии и других ключевых направлений, требующих особого контроля на фоне такой терапии. ТОФА — первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. В настоящее время это единственный препарат, относящийся к классу так называемых малых молекул, одобренный к применению в Российской Федерации (и ряде других стран) при ревматоидном артрите. ТОФА — низкомолекулярное вещество и поэтому применяется внутрь, однако уникальный механизм действия сближает его с генно-инженерными биологическими препаратами. Широкий спектр биологических эффектов ТОФА и его потенциальное влияние на ряд важных физиологических процессов требуют особого внимания к безопасности терапии.

Ключевые слова: Экспертный совет; резолюция; тофацитиниб; мониторинг безопасности терапии.

Для ссылки: Практическое руководство по мониторингу безопасности тофацитиниба (по материалам резолюции Экспертного совета от 14.10.2014 г., Москва). Современная ревматология. 2015;9(3):73–79.

Practice guidelines for monitoring the safety of tofacitinib (according to the proceedings of the Expert Council resolution dated 14 October 2014, Moscow)

The Meeting of the Expert Council considered in detail the key aspects associated with the possible development of adverse reactions during therapy with tofacitinib (TOFA). Active discussion gave rise to a resolution that summarized the main facts concerning the safety of TOFA and gave practical recommendations for the screening and monitoring of infections, cardiovascular diseases and other key areas requiring that exclusive control should be exercised during this therapy. TOFA is the first drug from a new group of immunomodifying and anti-inflammatory drugs, intracellular kinase inhibitors. As of now, it is the only drug that belongs to a class of the so-called small molecules, which is approved for the treatment of rheumatoid arthritis in the Russian Federation and a number of other countries. TOFA is a low molecular weight drug for oral administration; however, its unique mechanism of action brings it close to that of biological agents. A broad spectrum of biological effects of TOFA and its potential effect on a number of important physiological processes demand for special attention to the safety of its therapy.

Keywords: Expert Council; resolution; tofacitinib; therapy safety monitoring.

For reference: Practice guidelines for monitoring the safety of tofacitinib (according to the proceedings of the Expert Council resolution dated 14 October 2014, Moscow). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):73–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-73-79>

Препарат тофацитиниб* (ТОФА) представляет собой первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов — ингибиторов внутриклеточных киназ. В настоящее время это единственный препарат, относящийся к классу так называемых малых молекул, одобренный к применению в Российской Федерации (и ряде других стран) при ревматоидном артрите (РА). ТОФА — низкомолекулярное вещество и поэтому применяется внутрь, однако уникальный механизм действия сближает его с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

Все сказанное определяет большой интерес к новому препарату со стороны ревматологов России. В то же время

широкий спектр биологических эффектов ТОФА и его потенциальное влияние на ряд важных физиологических процессов заставляют врачей проявлять особую настороженность в отношении безопасности терапии.

На заседании Экспертного совета были подробно рассмотрены все ключевые аспекты, связанные с возможностью развития нежелательных реакций на фоне терапии ТОФА, прошла активная дискуссия, в результате была сформулирована резолюция, представленная ниже. Она суммирует основные факты, касающиеся безопасности ТОФА, и дает практические рекомендации по скринингу и мониторингу в отношении инфекций, кардиоваскулярной патологии и других ключевых направлений, требующих особого внимания на фоне терапии.

*Яквинус® (Пфайзер, США).

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфекции

1.1. Серьезные инфекции.

Вероятность развития серьезных инфекционных заболеваний при приеме ТОФА сходна с показателями, характерными для биологических препаратов [1].

В большинстве случаев инфекции на фоне терапии ТОФА были легкими или умеренными. Частота серьезных инфекций при применении ТОФА составляет 3,1 на 100 пациентов-лет. По данным клинических исследований, наиболее частыми инфекциями были: пневмония, инфекции кожи и мягких тканей [2]. Важно, что частота серьезных инфекций не нарастала с течением времени, а при наблюдении более 36 мес отмечалось даже 2-кратное ее снижение [2].

Риск серьезных инфекций был выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), по сравнению с монотерапией ТОФА, у пожилых пациентов (старше 65 лет), страдающих сахарным диабетом (СД), а также при применении ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки и глюкокортикоидов (ГК) в дозе $\geq 7,5$ мг/сут. В подавляющем большинстве случаев (95%) инфекции поддавались терапии антибактериальными и противовирусными препаратами. Дополнительный анализ всех случаев инфекции не выявил различий между пожилыми и молодыми пациентами.

При применении ТОФА необходимо проводить тщательное исходное обследование и мониторинг.

Рекомендации

На исходном этапе:

- ТОФА не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции;
- перед применением ТОФА следует оценить соотношение риск/польза терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией;
- необходимо информировать больных о возможности повышения риска развития инфекций на фоне терапии ТОФА;
- к группе риска инфекционных осложнений терапии ТОФА следует отнести лиц пожилого возраста (старше 65 лет), особенно страдающих СД, а также больных, получающих препарат в комбинации с ГК в дозе $>7,5$ мг/сут и другими иммуносупрессорами;
- не менее чем за 1 мес до начала терапии ТОФА больным группы риска можно рекомендовать вакцинацию антипневмококковой вакциной.

Во время и после лечения:

- информировать больных о необходимости немедленно обращаться к врачу при появлении во время или после лечения ТОФА симптомов, подозрительных на развитие инфекции (повышение температуры тела, слабость, кашель и т. п.);
- проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии ТОФА (как минимум в течение 6 мес после окончания лечения препаратом).

1.2. ТОФА следует временно отменить, если у пациента развился инфекционный процесс, и возобновить терапию после выздоровления.

1.3. Туберкулез и оппортунистические инфекции.

Риск развития туберкулеза на фоне терапии ТОФА сопоставим с риском при лечении ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), поэтому профилактика обострения латентной туберкулезной инфекции основана на тех же рекомендациях, что и при лечении иФНО α .

Частота развития туберкулеза при применении ТОФА в рамках мировой программы клинической разработки составила 0,1–0,2%. По данным клинических исследований, II/III/продленной фазы было зарегистрировано 16 случаев активного туберкулеза [3]. Риск туберкулеза был выше у мужчин и пациентов старше 65 лет, а также на фоне дозы ТОФА 10 мг 2 раза в день по сравнению с дозой 5 мг 2 раза в день. Туберкулез редко встречался в регионах с низкой или средней общей заболеваемостью этой инфекцией и чаще отмечался в эндемичных регионах. Частота туберкулеза на фоне терапии ТОФА не нарастала с течением времени. Зарегистрированные уровни заболеваемости были сходны с теми, что отмечены в наблюдательных исследованиях иФНО α , проведенных в тех же регионах.

Частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза) составила 0,3 на 100 пациентов-лет. Структура оппортунистических инфекций в целом не отличалась от таковой при лечении ГИБП.

Рекомендации

Как и в случае с терапией ГИБП, до начала применения ТОФА необходимо обследование на туберкулез:

1. Сбор анамнеза: наличие или отсутствие у больного в прошлом активного туберкулеза любой локализации или наличие в прошлом или в настоящее время контакта (дома, на работе, в кругу друзей и знакомых) с больными, страдающими любыми формами туберкулеза, наличие туберкулеза в семье и у кровных родственников.

2. Клиническое обследование больных, которое должно быть направлено на выявление жалоб и симптомов, характерных для активного заболевания, а также биологических, медицинских, поведенческих и социальных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом.

3. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях, в случае необходимости возможно проведение компьютерной томографии грудной клетки.

4. Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза: традиционной туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 ТЕ), проб на высвобождение γ -интерферона (ИФН γ) *in vitro*: кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест®), или QuantiFERON-TB Gold®, или T-SPOT.TB. Выбор между пробой с Диаскинтестом®, или QuantiFERON-TB Gold®, или T-SPOT.TB должен проводиться с учетом их доступности и наличия противопоказаний. При положительном результате пробы Манту с 2 ТЕ целесообразно проведение проб на высвобождение ИФН γ и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтест®). При положительном результате необходимо превентивное лечение противотуберкулезными препаратами.

• При принятии решения о необходимости проведения противотуберкулезной терапии у конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром. Пациенты с латентным туберкулезом могут проходить успешное лечение изониазидом, одновременно получая ТОФА.

• Обследование на туберкулез (кожные тесты или тесты на высвобождение ИФН) больных, получающих ТОФА, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 мес.

1.4. Вирусные инфекции.

Частота Herpes zoster (HZ) на фоне терапии ТОФА выше, чем при использовании ГИБП и плацебо (ПЛ).

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях ТОФА. Частота их составила 4,3 на 100 пациентов-лет и не зависела от дозы препарата. Риск герпетической инфекции был более высокий у пациентов из Азии старше 65 лет, принимающих ГК. Частота HZ не нарастала с течением времени. Важно отметить, что число серьезных случаев HZ, требующих госпитализации, было низким: 3 случая во II фазе клинических исследований, 5 — в III фазе и 13 — в продленной фазе. Более высокий уровень HZ связан, по-видимому, с механизмом действия ТОФА, в результате ингибирования Янус-киназы (JAK) 1 происходит уменьшение уровня ИФН 1-го (α и β) и 2-го (ИФН γ) типа, что приводит к снижению противовирусной защиты.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), пациентам с РА старше 60 лет целесообразно проводить вакцинацию против HZ перед началом биологической терапии [3].

Влияние ТОФА на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатит В и С исключали из клинических исследований. Число случаев с положительной реакцией на гепатит В или С на фоне терапии ТОФА было незначительным.

Перед началом терапии ТОФА следует провести скрининг на наличие вирусного гепатита.

Рекомендации

- Вакцинация против HZ в настоящее время не может быть рекомендована, так как нет международных рекомендаций по вакцинации против HZ до терапии ТОФА и нет доступных в Российской Федерации вакцин. Вопрос может быть пересмотрен после регистрации соответствующих препаратов.
- В соответствии с инструкцией по медицинскому применению до начала терапии ТОФА необходимо провести скрининг на вирусный гепатит В и С.

2. Кардиоваскулярный риск.

Частота сердечно-сосудистых событий на фоне приема ТОФА в клинических исследованиях была низкой и сопоставима с таковой при применении других биологических препаратов.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА на 48% выше по сравнению с общей популяцией: инфаркта миокарда — на 68%, инсульта — на 41%, хронической сердечной недостаточности — на 87% [4] и сопоставим с таковым у пациентов с СД 2-го типа [5].

По мере развития РА наблюдается накопление факторов риска. 67% больных с ранним РА имеют высокий сердечно-сосудистый риск.

У больных РА зависимость риска ССЗ от уровня холестерина нелинейная в отличие от общей популяции. Е.Е. Мясоедова и соавт. продемонстрировали парадоксальную ассоциацию уровня липидов с риском ССЗ: более низкий уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) коррелировал с повышением риска сердечно-сосудистых событий у больных РА на фоне высокой воспалительной активности [6]. Поэтому у больных РА сложно определить целевой уровень холестерина. Калькуляторы оценки риска ССЗ у больных РА не применимы.

Как и при других воспалительных состояниях, при РА может наблюдаться снижение концентрации циркулирующего холестерина, которая повышается после эффективной терапии. Например, у пациентов с РА отмечалось снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП и ОХС.

Низкую концентрацию холестерина у пациентов с РА по сравнению с таковой у здоровых можно частично объяснить повышением катаболизма эфира холестерина.

Терапия ТОФА приводила к снижению катаболизма эфира холестерина и нормализации средней концентрации холестерина, одновременно улучшались показатели биомаркеров дисфункции ЛПВП, включая повышение продукции ЛПВП-аполипопротеина А1 [7]. ТОФА увеличивает уровень «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза и параоксоназа) и снижает уровень «проатерогенных» (SAA — Serum Amyloid A protein и ЛПВП, ассоциированный с SAA).

Терапия ТОФА вызывала дозозависимое обратимое увеличение концентрации ОХС, ЛПНП и ЛПВП, но без нарастания индекса атерогенности, которое было максимальным к 6-й неделе и затем стабилизировалось. Это увеличение было идентичным в исследованиях монотерапии ТОФА и комбинированной терапии с БПВП. При этом эти изменения оказывали незначительное влияние на соотношение концентраций ЛПНП/ЛПВП [8].

Добавление аторвастатина к ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению повышенной концентрации холестерина ЛПНП, ОХС, триглицеридов (ТГ) и аполипопротеина В [9].

В процессе развития воспаления гиперпродукция интерлейкина 6 вызывала снижение уровня ОХС за счет уменьшения уровня ЛПВП и ЛПНП [10, 11]. Роль нарушений липидного обмена на фоне приема ТОФА требует дальнейшего изучения. Возможно назначение статинов с целью нормализации показателей липидного спектра крови.

В исследованиях III фазы систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) было стабильным после длительной терапии в течение 12 мес [12].

Комбинация ТОФА и метотрексата (МТ) улучшала эластические свойства сосудистой стенки, несмотря на увеличение уровня холестерина [13].

Частота сердечно-сосудистых событий была низкой и идентичной таковой при применении других биологических препаратов, без накопления риска со временем. Частота сердечно-сосудистых катастроф при применении ТОФА в клинических исследованиях III фазы была сопоставима с частотой в группе ПЛ [14].

Рекомендации (табл. 1)

- Осмотр перед началом терапии (скрининг факторов риска ССЗ, верификация диагноза ССЗ, коррекция факторов риска ССЗ).
- Для пациентов с факторами риска ССЗ — кардиологический осмотр каждые 6–12 мес на фоне терапии (выявление признаков/симптомов ССЗ, при отсутствии симптомов ССЗ эхокардиография проводится через 1 год у пациентов из группы высокого риска, через 3–5 лет у пациентов из группы низкого риска; функциональные пробы для выявления ИБС у пациентов из группы высокого риска).
- Информирование пациента о возможных кардиоваскулярных эффектах при приеме ТОФА.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

- Определение уровня липидов до лечения и через 4–8 нед.

- Применение статинов у больных с выраженной дислипидемией в соответствии с национальными рекомендациями.

3. Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Повышение активности печеночных трансаминаз было нечастым и сопоставимо с таковым при использовании ПЛ. В клинических исследованиях пациентов с РА описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования JAK при этих явлениях неизвестна.

В программе исследований ТОФА у пациентов с РА редко наблюдалась перфорация ЖКТ. Эти случаи преимущественно затрагивали нижние отделы ЖКТ и обычно отмечались у пациентов с другими факторами риска, например при одновременном применении НПВП (7 пациентов), ГК (8 пациентов) или сопутствующем дивертикулите, впервые выявленном при перфорации (3 пациента) [15]. Роль ингибирования JAK в развитии перфорации неизвестна.

Повышение активности печеночных трансаминаз >3 верхних границ нормы было нечастым и возникало у пациентов, получавших как ПЛ, так и ТОФА, чаще при комбинированной терапии ТОФА + БПВП по сравнению с монотерапией ТОФА. Повышение уровня печеночных фер-

ментов не было связано с повышением уровня билирубина и щелочной фосфатазы.

Рекомендации

- Не следует применять ТОФА у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

- Доза ТОФА не должна превышать 5 мг 2 раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

- Контроль уровня печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) через 4 нед терапии ТОФА и далее каждые 3 мес.

- ТОФА следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с серьезными новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

4. Влияние на функцию почек.

Терапия ТОФА, по-видимому, не ассоциируется с нефротоксичностью.

В клинических исследованиях ТОФА не изучали у пациентов с исходным клиренсом креатинина <40 мл/мин.

Отмечалось небольшое повышение сывороточной концентрации креатинина при терапии ТОФА, а также при использовании ПЛ и адалимумаба (АДА) в рамках исследований III фазы [8]. Точный механизм такого повышения неизвестен.

Таблица 1. Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике у больных РА на фоне приема ТОФА

Факторы риска, целевой уровень	Рекомендации
АГ: АД <140/90 мм рт. ст., при СД АД <140/85 мм рт. ст.	Самоконтроль АД пациентом не реже 1 раза в 2 нед, при наличии АГ — ежедневно. Систематический контроль АД при каждом обращении пациента к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес). Антигипертензивная терапия (иАПФ, БРА, БМКК, БАБ 3-го поколения) — до достижения целевых уровней; минимизировать прием НПВП и ГК, избегать приема ЛЕФ, неселективных НПВП, при невозможности — усилить антигипертензивную терапию
Дислипидемия: низкий/умеренный риск — ЛПНП ≤3,0 ммоль/л высокий риск — ЛПНП <2,6 ммоль/л очень высокий риск — ЛПНП <1,8 ммоль/л для мужчин — ЛПВП >1,0 ммоль/л для женщин ЛПНП >1,2 ммоль/л ТГ <1,7 ммоль/л	Контроль липидного спектра 1 раз в 3–6 мес. Диета, снижение массы тела, физические упражнения, при уровне ХС ЛПНП, превышающем целевые значения, — статины (при ИБС — статины независимо от уровня ХС ЛПНП). Если указанные цели не достигаются, то удовлетворительным результатом считается снижение ХС ЛПНП на 50% от исходного
Ожирение (ИМТ <25 кг/м ²)	«Антиатерогенная» диета, поддержание ИМТ в пределах 20–25 кг/м ² , физические упражнения (>30 мин в день 5 раз в неделю), снижение массы тела, если ОТ >80 см у женщин, >94 см у мужчин
СД: HbA1c <6,5%	Диета, снижение массы тела, физические упражнения, гипогликемическая терапия, назначение БРА, профилактика осложнений СД, избегать приема/минимизировать дозу и длительность терапии ГК, мониторировать уровень глюкозы в крови 1 раз в 6 мес, HbA1c 1 раз в год
ХБП	Мониторинг уровня креатинина, мочевины, альбуминурии и СКФ 1 раз в 3–6 мес. Ограничение животного белка в пище, коррекция АГ (иАПФ, АРА), дислипидемии (статины), анемии, гиперкалиемии, исключение НПВП, осторожность при назначении рентгеноконтрастных исследований
Курение	Полный отказ
Низкие дозы АСК (75–150 мг/сут), при непереносимости — клопидогрел	У больных с ССЗ с высоким риском по шкале SCORE (>10%)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов; БАБ — бета-адреноблокаторы; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; Хс — холестерин; ЛЕФ — лефлуномид; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — объем талии; HbA1c — гликированный гемоглобин; ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АСК — ацетилсалициловая кислота; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 2. Коррекция дозы ТОФА при нейтропении

Уровень АЧН, клетки/мм ³	Рекомендации
>1000	Доза остается на прежнем уровне
500–1000	При стойком снижении в этом диапазоне следует снизить дозу или отменить прием. При увеличении АЧН >1000 клеток/мм ³ возможно возобновление терапии в дозе 5 мг 2 раза в день; в дальнейшем в зависимости от клинического ответа можно увеличить дозу до 10 мг 2 раза в день
<500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию

Таблица 3. Коррекция дозы ТОФА при лимфопении

Уровень лимфоцитов, клетки/мм ³	Рекомендации
≥500	Без изменений
<500 (подтверждено при повторной оценке)	Прекратить применение препарата

Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови связано с воспалительными изменениями у пациентов с РА. Повышенный уровень креатинина снижался после отмены ТОФА и не приводил к почечной недостаточности, протеинурии или нефротическому синдрому. Исходная концентрация креатинина в сыворотке крови обратно коррелировала с исходной концентрацией СРБ к 3-му месяцу и затем имела тенденцию к выходу на плато с небольшой зависимостью от дозы [8]. Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы ТОФА не требуется.

Дозозависимое повышение средней активности креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов с РА, получавших ТОФА, отмечалось в первые 6 мес терапии, затем активность вышла на плато. Средняя активность КФК обычно оставалась в пределах нормы в течение терапии ТОФА [9].

Рекомендации

- Применение ТОФА противопоказано при клиренсе креатинина >40 мл/мин.
- Доза ТОФА не должна превышать 5 мг 2 раза в день у пациентов с умеренным нарушением функции почек.
- Контроль уровня креатинина проводят через 4 нед терапии ТОФА и затем каждые 3 мес.

5. Гематологические параметры.

Необходим регулярный мониторинг уровня нейтрофилов и гемоглобина на фоне терапии ТОФА [2].

Нейтрофилы и лимфоциты

В рамках клинических исследований III фазы наблюдалось дозозависимое снижение уровня нейтрофилов, при этом частота тяжелой/умеренной нейтропении была низкой: она выявлена менее чем у 1% больных, принимавших ТОФА 5 мг 2 раза в сутки, к 12-му месяцу терапии (сопоставима с таковой при приеме АДА) и у 1,9% больных, принимавших ТОФА 10 мг 2 раза в сутки. Не было случаев жизнеугрожающей нейтропении. Не обнаружено связи между уровнем нейтропении и частотой инфекций при лечении ТОФА [3]. Нейтропения может быть связана с подавлением воспаления на фоне терапии.

В клинических исследованиях III фазы у всех пациентов изначально уровень лимфоцитов составлял <2·10⁹/мм³, после

Таблица 4. Коррекция дозы ТОФА при анемии

НВ, г/л	Рекомендации
≥90 и снижение <20 г/л	Доза остается на прежнем уровне
<80 или снижение на ≥20 г/л (подтверждено при повторной оценке)	Прекратить применение препарата до нормализации уровня гемоглобина

начального повышения наблюдалось умеренное его снижение [16], умеренная/тяжелая лимфопения (0,5–1,5·10⁹/мм³) выявлена у 25% пациентов. К 12-му месяцу отмечалось снижение уровня лимфоцитов в среднем на 10%, которое не зависело от дозы препарата и было сопоставимо с ПЛ к 3-му и 6-му месяцу терапии. Частота лимфопении была более высокой при комбинированной терапии ТОФА + БПВП по сравнению с монотерапией. Уровень лимфопении ≥0,5·10⁹/мм³ не был связан с увеличением частоты инфекций, при уровне лимфоцитов <0,5·10⁹/мм³ наблюдалось увеличение частоты серьезных инфекций.

Гемоглобин

Концентрация гемоглобина была стабильной или повышалась при терапии ТОФА в исследованиях III фазы и продленного наблюдения [7]. В большинстве случаев анемия была легкой или умеренной степени и сходной в группах ТОФА и ПЛ.

Рекомендации

- Определение уровня нейтрофилов и гемоглобина до начала терапии ТОФА.
- Мониторинг уровня нейтрофилов, гемоглобина через 4–8 нед после начала терапии.
- Регулярный мониторинг уровня нейтрофилов и гемоглобина каждые 3 мес.

Коррекция дозы ТОФА в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая нейтропению и анемию (см. табл. 2–4 [2]).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) <1000/мм³ и/или с уровнем гемоглобина <90 г/л³.

6. Злокачественные новообразования.

В целом частота развития злокачественных опухолей, наблюдавшаяся в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА, соответствовала типу и распределению злокачественных опухолей, характерных для популяции пациентов, страдающих РА умеренной и высокой активности [17].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 5. Препараты сопутствующей терапии, которые не следует применять в комбинации с ТОФА

Ингибиторы СYP3A4,5,7	Индукторы СYP3A
Антиретровирусные препараты: делавирдин, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, атазанавир Амиодарон, циметидин, кларитромицин, клотримазол, диэтилдитиокарбамат, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, флувоксамин, грейпфрутовый сок и мармелад, итраконазол, кетоконазол, мефепристон, нефазодон, норфлоксацин, мифебрадил, верапамил, вориконазол	Эфавиренц, невирапин, барбитураты, карбамазепин, модафинил, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный, троглитазон, рифабутин, примадон, рифапентен

Примечание. Все перечисленные препараты необходимо отменить по крайней мере за 30 дней до первого приема ТОФА. Амиодарон необходимо отменить как минимум за 290 дней до первого приема ТОФА.

Влияние терапии ТОФА на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно, однако в клинических исследованиях препарата регистрировали случаи развития злокачественных новообразований.

Частота злокачественных опухолей в целом (исключая немеланомный рак кожи — НМРК), а также частота рака легкого, молочной железы, лимфомы и НМРК соответствует опубликованным данным у пациентов, страдающих РА, получавших синтетические БПВП и ГИБП, и не нарастает со временем.

Для дальнейшей оценки потенциального риска развития злокачественных опухолей в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

Рекомендации

Необходимы тщательное изучение анамнеза до назначения препарата и проявление онконастороженности в процессе лечения.

7. Применение у пожилых пациентов (старше 65 лет).

Влияния возраста на фармакокинетику ТОФА не отмечено, поэтому у пациентов 65 лет и старше не требуется коррекции дозы [2].

Прием ТОФА пациентами 65 лет и старше сопряжен с нарастанием инфекционных осложнений, включая НЗ.

Рекомендации

Более осторожный подход при необходимости увеличения дозы до 10 мг 2 раза в день.

8. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Поскольку ТОФА метаболизируется под действием изофермента СYP3A4, весьма вероятно его взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. Одновременное применение с МТ (15–25 мг 1 раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику ТОФА [2].

ТОФА одобрен для применения в монотерапии или в комбинации с МТ либо небиологическими БПВП. Во всех исследованиях ТОФА пациенты могли продолжать прием НПВП в стабильной дозе и ГК и анальгетиков в низкой дозе. ТОФА назначали в комбинации с МТ и другими часто используемыми небиологическими БПВП (в том числе ЛЕФ, сульфасалазином и противомаларийными препаратами) в клинических исследованиях III фазы. Одновременное

применение ТОФА с МТ не оказывало клинически значимого влияния на профиль фармакокинетики обоих препаратов, поэтому коррекции дозы не требуется при одновременном применении ТОФА с МТ или другими БПВП [18].

При одновременном назначении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, кетоконазолом), а также с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента СYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция ТОФА увеличивается. В этих случаях следует применять дозы не более 5 мг 2 раза в сутки, целесообразно на период одновременного приема препаратов снизить дозу ТОФА до 5 мг 1 раз в сутки. В случае одновременного назначения препаратов из группы мощных индукторов СYP3A4 (например, рифампицин) может существенно снижаться эффективность ТОФА. Ряд препаратов не рекомендован для одновременного назначения с ТОФА (табл. 5).

Одновременное применение с ТОФА не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин.

Вопросы для дальнейшего обсуждения

1. Вакцинация пациентов с РА против НЗ.

По рекомендациям экспертов из многих стран (США, Канада и др.), всем пациентам с РА должна проводиться вакцинация перед началом терапии биологическими препаратами, но в России вакцина не зарегистрирована, также, по мнению экспертов, необходимо накопление собственных данных о реальном риске НЗ в российской популяции. В целях выработки более четких показаний для вакцинации и оценки влияния ТОФА на ее результаты потребуются дальнейшие многоцентровые крупномасштабные исследования, в том числе в российской популяции больных РА в рамках регистра больных РА.

2. Туберкулезный скрининг окружения.

3. Данные о применении в реальной клинической практике.

Для оценки потенциальных отсроченных кардиотоксических эффектов в рамках программы разработки ТОФА для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):871–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203116
2. Инструкция по медицинскому приме-

- нению препарата Яквинус®, ЛП 002026-21.04.2014 [Instruction for medical application of Jakvinus, LP 002026-21.04.2014. (In Russ.)].
3. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III,

- and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014 Nov;66(11):2924–37. doi: 10.1002/art.38779.
4. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis:

- a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1395–400. doi: 10.1136/ard.2008.094151
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):482–7. doi: 10.1136/ard.2010.135871.
7. Charles-Schoeman C, Wicker P, Sechtem U, et al. THU0136 Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral jak inhibitor. Abstract. *Ann Rheum Dis* 2013;71:201 doi:10.1136/annrheumdis-2012-eular.2101
8. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting. May 9, 2012: Introductory Remarks NDA 203214: Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis (RA).
9. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-Label Tofacitinib and Double-Blind Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomised Study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 12.
10. Khovichunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004 Jul;45(7):1169–96. Epub 2004 Apr 21.
11. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(19):1574–83.
12. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib, a novel, oral janus kinase inhibitor. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10:440. DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10
13. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169–71.
14. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, et al. OP0154 integrated safety analysis of tofacitinib in RA clinical trials with a cumulative exposure of 12.664 patient-years. EULAR 2014: scientific abstracts. *Ann Rheum Dis* 2014;73:119–120 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5656
15. Lee EB, Curtis JR, Riese R, et al. EULAR 2014: Scientific Abstracts. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor: analysis of gastrointestinal adverse events across the rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis* 2012;71 (Suppl 3):202.
16. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 22. pii: annrheumdis-2014-205847. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847. [Epub ahead of print].
17. Geier J, Saunderson K, Reed G. EULAR 2014: Scientific Abstracts. AB1057 Contextualisation of Safety Endpoints in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis (RA) Development Programme: Collaboration with the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1149–1150 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.2474
18. Cohen S, Zwillich SH, Chow V, et al. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Feb;69(2):143–51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x

Комментарии к статье «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?»*

Эрдес Ш.Ф.

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

Обсуждаются дискуссионные вопросы, касающиеся классификации спондилоартрита (СпА). Поводом для дискуссии послужила статья «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?», опубликованная в журнале «Современная ревматология» №1 за 2015 г. Спорными представляются выводы, сделанные в этой статье: «В настоящий момент большинство пациентов со СпА соответствуют ≥2 классификационным критериям, что позволяет у одного и того же пациента констатировать ≥2 нозологических форм. Это указывает на необходимость разработки диагностических критериев, которые бы позволили в условиях клинической практики четко разграничить различные формы СпА».

Автор настоящей публикации останавливается на двух взаимосвязанных дискуссионных аспектах рассматриваемой статьи: 1) особенности критериев, которые привели к данному выводу и 2) классификационные особенности СпА, т. е. является ли СпА одним клинически полиморфным заболеванием или это группа из нескольких заболеваний, объединенных по определенному признаку.

Ключевые слова: спондилоартрит; классификационные критерии; дискуссионные вопросы.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ. Комментарии к статье «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?» Современная ревматология. 2015;9(3):80–82.

Comments to the paper «Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?»*

Erdes Sh.F.

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

The paper debates over the classification of spondyloarthritis (SpA). The paper «Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?» published in the journal «Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal» 2015. No. 1 has given occasion to discussion. Of dispute are the paper's conclusions: «At present most patients with SpA meet ≥2 classification criteria, which gives the chance to state ≥2 nosological entities in the same patient. This demonstrates the need to elaborate diagnostic criteria that can make a clear distinction between different forms of SpA».

The author of this publication touches upon its two interrelated disputable aspects: 1) the specific features of the criteria, which have led to this conclusion and 2) the classification peculiarities, i.e. whether SpA is a single clinical polymorphic disease or a group of a few diseases having a certain common sign.

Keywords: spondyloarthritis; classification criteria; disputable issues.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes ShF. Comments to the paper «Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?» Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(3):80–82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-80-82>

* Sovremennaya Revmatologiya. 2015;(1): 24–30.

Очень интересная и противоречивая статья. Классификация спондилоартрита (спондилоартритов?) — СпА — и их диагностика в настоящее время — это арена ожесточенных дискуссий, что в определенной мере показывают и выводы данной публикации.

Сразу хотел бы остановиться на выводах: «В настоящий момент большинство пациентов со СпА соответствуют ≥2 классификационным критериям, что позволяет у одного и того же пациента констатировать ≥2 нозологических форм. Это указывает на необходимость разработки диагностических критериев, которые бы позволили в условиях клинической практики четко разграничить различные формы СпА». Полу-

чается, что для различных клинических вариантов СпА нужны разные диагностические критерии. Тогда в первую очередь должно быть четко сформулировано: СпА — это одно заболевание с многообразием клинических проявлений или это группа разных заболеваний. Исходя из того, как сформулированы выводы, ясно, что авторы поддерживают вторую точку зрения, так как если это одна клинически полиморфная болезнь, то для каждого ее клинического проявления нет необходимости создавать разнообразные критерии.

Учитывая сказанное, хотелось бы в первую очередь остановиться на двух взаимосвязанных дискуссионных аспектах данной статьи: 1) особенности критериев, которые привели к данному выводу и 2) классификационные особенности СпА, т. е. является ли СпА одним клиниче-

*Современная ревматология. 2015;(1):24–30.

ДИСКУССИЯ

ски полиморфным заболеванием или это группа из нескольких заболеваний, объединенных по определенному признаку.

Во-первых, авторы, по-видимому, все же несколько запутались во взаимоотношениях между классификационными и диагностическими критериями. Почему соответствие нескольким классификационным критериям должно являться поводом для разработки диагностических критериев? Здесь следует определиться с терминологией. В настоящее время эти два «вида» критериев периодически противопоставляются друг другу, хотя по сути они выполняют в клинической практике одну и ту же роль, позволяя неэкспертам в диагностике тех или иных заболеваний устанавливать правильный диагноз с определенной вероятностью. Причем в упрощенном виде вероятность правильного диагноза при использовании классификационных критериев — это их чувствительность (раньше при диагностических критериях этот показатель практически не определяли, поэтому вводили такие понятия, как, например, «вероятный ревматоидный артрит» — РА (Римские критерии РА, 1961). Соответственно, использование классификационных критериев для диагностики заболевания в обычной клинической практике вполне допустимо, да и практически это происходит повсеместно. Ярким примером, демонстрирующим этот факт, являются последние классификационные критерии РА (2010).

В обсуждаемой публикации на одной группе пациентов проверялось 7 критериев, причем 4 из них были направлены на выделение СпА (критерии Amor [1] и ESSG [2], критерии ASAS для аксиального СпА, 2009 [3] и периферического СпА, 2011 [4]), 2 — на выделение анкилозирующего спондилита — АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии, 1984 [5] и Российская версия модифицированных критериев [6]) и 1 — на выделение псориатического артрита — ПсА (критерии CASPAR [7]). В результате оказалось, что только 6 из 119 проанализированных пациентов удовлетворяли всего одним критериям, причем среди них 5 имели так называемый недифференцированный СпА. Однако данный диагноз, как известно, можно установить только на основании использования критериев ESSG (2 из 5 больных), а не критериев ASAS для периферического СпА (3 из 5). Остальные же больные соответствовали ≥ 2 критериям. Но это и неудивительно! Ведь все пациенты с АС ($n=63$) должны были соответствовать модифицированным Нью-Йоркским критериям (по определению, как минимум), а также критериям, которые направлены на выявление любых СпА (Amor и ESSG) или аксиального варианта СпА (ASAS, 2009) и большая часть из них — Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев. Подобное рассуждение относится и к 44 больным ПсА. Они должны были соответствовать критериям CASPAR (по определению), в большей части — критериям ASAS (2011) для периферического СпА, и в немалой части — критериям Amor и ESSG. И такая ситуация естественна! Созданные в 1990 и 1991 гг. критерии Amor и ESSG, хотя и конкурировали, но были направлены на выявление одних и тех же пациентов — страдающих СпА. Затем, на основании полученных знаний и внедрения новых диагностических процедур, были созданы критерии ASAS для аксиального и периферического вариантов болезни (2009 и 2011). Соответственно, все пациенты, которые удовлетворяли

первым критериям, должны были в большей части выявляться и более поздними критериями. В то же время АС по новой концепции СпА — это аксиальный СпА. Исходя из этого, он должен выявляться не только критериями, направленными исключительно на его диагностику, но и групповыми критериями. Сходное рассуждение относится и к ПсА. То, что проанализированные пациенты соответствовали одновременно нескольким критериям, неудивительно. Удивительно было бы, если бы этого не наблюдалось. Поэтому вывод, что «*большинство пациентов со СпА соответствуют ≥ 2 классификационным критериям, что позволяет у одного и того же пациента констатировать ≥ 2 нозологических форм. Это указывает на необходимость разработки диагностических критериев, которые бы позволили в условиях клинической практики четко разграничить различные формы СпА*», хотя в первой части и правильный, но во второй — вызывает недоумение. И в немалой степени это связано со вторым аспектом данной публикации, о котором упоминалось выше.

Так, авторы в самом начале приводят определение, согласно которому СпА это «группа хронических воспалительных заболеваний..., характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями». Возникает определенное недоумение: если они «характеризуются» общими, не только клиническими, но и генетическими особенностями, то почему они одновременно и разные нозологические формы? Не проще ли объяснить наблюдаемый у разных больных клинический полиморфизм (клиническое разнообразие) генетической гетерогенностью, что к тому же очень характерно для всех мультифакторных заболеваний, к которым, несомненно, относится (относится) и СпА. То, что некоторые клинические варианты данной патологии (СпА) «требуют лечения, отличающегося от лечения АС», по-моему, не может быть веским аргументом для отрицания «объединения СпА под эгидой одной нозологической формы». В то же время абсолютно правильно и утверждение авторов, что «при многих системных заболеваниях соединительной ткани, эффективны глюкокортикоиды, что не делает разные заболевания одним». И это верно! Пожалуй, здесь даже можно пойти и дальше, перепрофилировав, сказать, что многие заболевания с болевым синдромом лечатся нестероидными противовоспалительными препаратами, но это не делает их одной нозологической формой. Сходство или различие в терапевтических опциях не может быть признаком, на основании которого строятся взаимоотношения нозологических форм. Они являются функцией патогенеза, общности механизмов возникновения и эволюции процесса. Терапия в данном аспекте вторична или даже третична. Причем как сходство не может быть причиной объединения, так и различия в терапевтической тактике не могут быть причиной разъединения. Хотя на эту возможность ссылаются авторы. Но тогда, даже **настоящий** АС надо разбить на различные нозологические формы, например, при наличии артритов рекомендуется (в первую очередь ASAS) использование базисных препаратов, а при «чистом» аксиальном варианте они не рекомендуются и т. д. Следовательно, если при ПсА хорошо помогает метотрексат (MT), это не делает его отдельной нозологической формой, к тому же нельзя не учитывать, что у него общие генетические механизмы и сходные клинические проявле-

Д И С К У С С И Я

ния с остальными СпА. При этом МТ помогает не при всех клинических вариантах ПсА (мутилирующий артрит, спондилит), а только при его эрозивных вариантах и вариантах с хроническим синовитом, кроме того, он также является «золотым стандартом» лечения РА. Но это, возможно, относится и к АС? Работ, посвященных изучению эффективности МТ при хронических артритах у больных АС, нет. Единственная работа, на которой основываются международные рекомендации, проведена давно, на малом

числе больных и без разбивки в зависимости от синовита. Так что она вызывает определенные сомнения...

Таким образом, прежде чем начать «творчество критериев», следует определиться с основным вопросом: СпА (и все составляющие его клинические варианты) — это одно клинически полиморфное заболевание или группа разных нозологических форм? И для какого из составляющих СпА клинических вариантов надо создавать критерии? Ведь для наиболее частых — АС и ПсА — они уже есть.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Amor D, Dougados M, Mijiyava M. Criteria of the classification of spondyloarthropathy. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85–9.
2. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218–27.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
5. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
6. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1245
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.

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

Национальный саммит по ревматологии. Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита*

25 апреля 2015 г. в Сочи в рамках Национального саммита по ревматологии состоялась сессия ревматоидного артрита (РА). Ведущие зарубежные и отечественные эксперты обсудили основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR)-2013 и Ассоциации ревматологов России по лечению РА, рассмотрели оптимальные сроки назначения генно-инженерных биологических препаратов для достижения цели лечения при раннем и длительно текущем РА на примере адалимумаба (АДА), проанализировали результаты исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии АДА и метотрексатом. Особое внимание было уделено результатам внедрения концепции «Лечение до достижения цели» в российскую клиническую практику и мониторинга больных РА.

Ключевые слова: Национальный саммит по ревматологии; ревматоидный артрит; концепция «Лечение до достижения цели» (T2T); генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; адалимумаб; метотрексат.

Для ссылки: Национальный саммит по ревматологии.

Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(3):83–93.

National Rheumatology Summit.

Place of adalimumab in current pharmacotherapy strategy for rheumatoid arthritis

The rheumatoid arthritis (RA) session was held in Sochi on April 25, 2015, within the framework of the National Rheumatology Summit. Leading Russian and foreign experts discussed the general provisions of the 2013 European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines and the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) ones for the management of RA, considered optimal usage periods for biological agents to achieve the goals of treatment for early and long-term RA, by using adalimumab (ADA) as an example, and analyzed the results of trials of the efficiency and safety of combined therapy with ADA and methotrexate. Particular emphasis was placed on the results of introducing the treat-to-target concept into Russian clinical practice and on those of monitoring RA patients.

Keywords: National Rheumatology Summit; rheumatoid arthritis; treat-to-target (T2T) concept; biological agents; tumor necrosis factor- α inhibitors; adalimumab; methotrexate.

For reference: National Rheumatology Summit. Place of adalimumab in current pharmacotherapy strategy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):83–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-83-93>

Открывая сессию ревматоидного артрита (РА), директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой академик РАН *Е.Л. Насонов* отметил, что сформулированная Европейской антиревматической лигой (EULAR) концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [1] является современной парадигмой фармакотерапии РА. Доказано, что ее реализация позволяет увеличить продолжительность жизни пациента.

В основе фармакотерапии лежит применение инновационных лекарственных средств. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включающие ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), рецепторы интерлейкина (ИЛ) 6, анти-В-клеточные препараты и блокаторы активации Т-лимфоцитов. Концепция «Лечение до достижения цели» легла в основу и новых клинических рекомендаций АРР по лечению РА-2014 [2]. «Отечественные рекомендации не повторяют рекомендации Европейской антиревматической лиги. Они в определенной

степени развивают лучшие традиции европейской ревматологии», — отметил академик *Е.Л. Насонов*. Он кратко прокомментировал некоторые положения отечественных рекомендаций: лечение РА основывается на применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются только для уменьшения боли; основная цель фармакотерапии РА заключается в достижении ремиссии (или низкой активности заболевания). Для ее реализации терапия БПВП должна назначаться как можно раньше (так называемое окно возможности), а эффективность терапии — тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания; раннее назначение МТ, в том числе в подкожной форме, должно стать обязательным компонентом лечения во всех стадиях РА; все ГИБП предпочтительнее применять в комбинации с метотрексатом (МТ) (или другими БПВП); препаратами первого выбора среди ГИБП являются иФНО α , эффективность и безопасность которых подтверждены в подавляющем большинстве исследований.

* Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2015;21(2):34–48. Печатается с сокращениями.

Рекомендации EULAR-2013 и ACR-2014: новый взгляд на старые проблемы

Профессор *Ф. Бредвилд* перечислил основные принципы ведения пациентов с РА, представленные в рекомендациях EULAR-2013 [3]: план лечебных мероприятий врач должен обсуждать с пациентом; ведущая роль в ведении больных принадлежит ревматологу; при назначении терапии необходимо учитывать ее стоимость.

Согласно рекомендациям EULAR-2013, терапия должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Достижение ремиссии отчетливо связано с улучшением функционального статуса и замедлением структурных нарушений в суставах. У ряда пациентов достаточным считается достижение низкой активности заболевания, что также ассоциируется с менее тяжелыми функциональными исходами РА. Если через 3 мес не достигнуто улучшение или через 6 мес — цель терапии, лечение должно быть изменено.

В последние годы для оценки активности заболевания наряду с композитным индексом DAS28 применяются упрощенный (SDAI) и клинический (CDAI) индексы. При этом индекс CDAI считается более «жестким» показателем активности. Так, согласно датскому регистру DANBIO, на фоне терапии иФНОα (адалимумаб* — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, инфликсимаб — ИНФ) в реальной клинической практике ремиссии по DAS28 <2,6 балла достигли 39% больных РА, принимавших АДА, а по CDAI — 26% [4]. У пациентов, получавших лечение ЭТЦ и ИНФ, эти показатели оказались ниже (33 и 18%, 27 и 16% соответственно).

Показано также, что прием комбинации АДА 40 мг + МТ способствовал поддержанию ремиссии в течение 10 лет у больных с длительно текущим РА. При этом долгосрочные показатели эффективности лечения были схожи в разных группах начальной терапии [5]. Эффективность комбинации АДА + МТ в лечении РА в ранней стадии и достижении длительной ремиссии была подтверждена и в исследовании PREMIER (рис. 1).

На фоне комбинированной терапии ремиссия в течение 10 лет отмечалась у большего числа пациентов, чем при терапии в первые 2 года только МТ с последующим переходом на комбинированную терапию (76% против 56% соответственно).

В рекомендациях EULAR-2013 определено, что после установления диагноза РА с помощью новых классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) лечение следует начинать как можно раньше. МТ рассматривают как препарат «первой линии» лечения активного РА. Альтернативой монотерапии МТ может быть назначение МТ в комбинации с другими синтетическими БПВП. При наличии противопоказаний к МТ возможно применение лефлуномида (ЛЕФ) или сульфасалазина (СУЛЬФ). В первые 6 мес к терапии могут быть добавлены глюкокортикоиды (ГК) коротким курсом и в низких дозах (<10 мг/сут) [3]. Если цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию — назначение стандартных БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза — назначение ГИБП. Факторами риска неблагоприятного прогноза считаются высокая активность заболевания, раннее развитие эрозий в суставах. В качестве ГИБП можно

использовать иФНОα (АДА, ЭТЦ, ИНФ и др.) или абатацепт (АБЦ), тоцилизумаб (ТЦЗ), а при особых показаниях — ритуксимаб (РТМ). В рекомендациях EULAR-2013 не рассматриваются парентеральные препараты золота. Лечение ГИБП также следует инициировать, если не удалось достичь ремиссии через 6 мес терапии стандартными БПВП [3]. При недостаточной эффективности одного ГИБП следует назначить другой препарат этой группы. Например, в случае неэффективности первого иФНОα можно назначить другой иФНОα или ГИБП с другим механизмом действия. В случае неэффективности ГИБП необходимо рассмотреть возможность назначения тофацитиниба — ТОФА [3].

По мнению профессора *Ф. Бредвилда*, концепция «Лечение до достижения цели» должна быть реализована в первую очередь с использованием МТ в течение 6 мес после начала болезни и лишь при его неэффективности или наличии факторов неблагоприятного прогноза следует назначать ГИБП. Как пояснил профессор *Ф. Бредвилд*, в этом кроется одно из основных отличий рекомендаций EULAR-2013 от рекомендаций ACR-2012, в которых указана возможность назначения ГИБП больным в ранней стадии заболевания, не получавшим прежде терапии стандартными БПВП. В заключение он подчеркнул, что тактика лечения должна быть индивидуальной у каждого пациента.

Оптимальные сроки назначения ГИБП при раннем РА

Основная цель современных рекомендаций — добиться эффекта как можно быстрее, учитывая особенности больного. В рекомендациях EULAR-2013 определено, что если через 3 мес не наблюдается улучшения или через 6 мес цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), то терапию следует модифицировать. По мнению заместителя директора ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой д.м.н. *Д.Е. Каратеева*, сроки принятия решения об использовании, например, комбинированной терапии с ГИБП несколько увеличиваются, что в случае ранней стадии РА может отрицательно сказаться на прогрессировании структурных изменений в суставах. Именно поэтому в российских рекомендациях по лечению РА указан более короткий период перехода на комбинированную терапию с ГИБП (≥3 мес) в случае недостаточной эффективности МТ и комбинированной терапии МТ и синтетическими БПВП [1]. Так, результаты ретроспективных исследований эффективности терапии ГИБП при раннем РА и длительно текущем РА показали, что назначение ГИБП приводит к лучшим результатам в

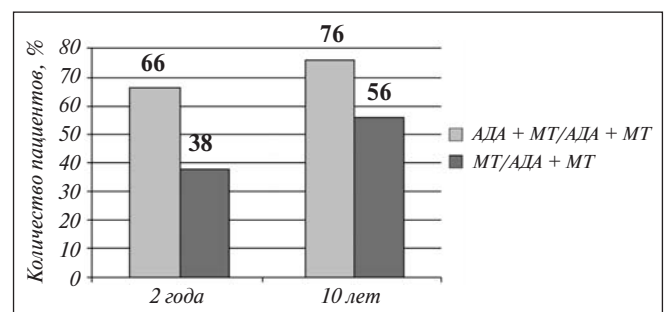


Рис. 1. Поддержание ремиссии (DAS28 <2,6) в течение 10 лет при раннем РА в исследовании PREMIER при использовании комбинации АДА + МП

*Хумира® (AbbVie).

ИНФОРМАЦИЯ

отношении снижения активности заболевания, повышения функционального статуса. Это подтверждают и данные субанализа, проведенного по итогам исследования COMET, посвященного оценке эффективности монотерапии МТ и комбинации МТ + ЭТЦ [6].

Сравнительный анализ результатов более ранних исследований эффективности комбинации МТ + ГИБП (ASPIRE, PREMIER, COMET), в которых принимали участие пациенты с длительностью РА от 1 года до 2 лет, и более поздних исследований (AGREE, IMAGE), в которые были включены пациенты с длительностью заболевания 3–6 мес, продемонстрировал, что клиническая ремиссия в этих исследованиях составила 30–40% и около 70% соответственно [7]. Таким образом, при очень раннем РА эффективность лечения повышалась в 1,5 раза.

Аналогичная тенденция отмечена и при анализе результатов исследования РЕМАРКА (Российское Исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем Активном Артрите), которое проводится в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой. Целью исследования стало определение эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ (подкожное введение) и ГИБП в рамках реализации концепции «Лечение до достижения цели» у больных активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих риск неблагоприятного прогноза. Согласно протоколу РЕМАРКА, всем участникам назначали МТ в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Через 12 нед оценивали эффективность терапии. В случае достижения ремиссии (SDAI <3,3 балла) или хорошего терапевтического ответа больные продолжали получать МТ. Если при монотерапии МТ не удавалось достичь ремиссии/низкой активности заболевания

или хорошего терапевтического ответа, пациентов переводили на комбинацию МТ + ГИБП.

В отсутствие активной терапии ГК назначение ГИБП потребовалось 81 (62,3%) больному, 50 из них применяли АДА, 21 – АБЦ, 8 – цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и 2 – ТЦЗ. Длительность лечения до назначения ГИБП составила 3 мес.

В предварительный анализ включено 130 пациентов: 70 – с ранним РА и 60 – с медленно текущим РА. У всех больных отмечалась высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ, SDAI, CDAI. Различия между группами по количеству пациентов с эрозивным артритом и рентгенологической стадии заболевания были достоверными ($p=0,005$). Всем больным назначали МТ подкожно в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 25–30 мг/нед. У 3/4 больных оптимальная доза составила 20–25 мг, только у 9 (6,9%) МТ был отменен. Монотерапия МТ позволила достичь цели лечения (ремиссия/низкая активность РА) у 37,7% пациентов. Особенностью исследования стало ограничение по применению ГК. Лишь 27 (17,7%) пациентов продолжали получать назначенный до включения в исследование метилпреднизолон в дозе 4–6 мг/сут. При таком режиме лечения более 60% пациентов для достижения цели нуждались в терапии ГИБП. Через 12 мес наблюдения 37,7% пациентов получали монотерапию МТ, 38,4% – комбинированную терапию АДА + МТ, 16,2% – МТ + АБЦ, 6,2% – МТ + ЦЗП, 1,5% – МТ + ТЦЗ.

Согласно полученным данным, цель лечения к 12 мес по индексам DAS28, SDAI, CDAI была достигнута у 75% пациентов, в том числе у 41,3% ремиссия по DAS28 и у 37,7% по SDAI. У больных ранним РА потребность в ГИБП была достоверно ниже. Их добавление потребовалось только 52,2% пациентов (против 78,6% пациентов с РА в развернутой стадии). Следует отметить, что различия в дозах МТ в группах раннего РА и развернутого РА отсутствовали, а использование низких доз ГК не влияло на частоту назначения ГИБП. Замена ГИБП потребовалась 3 больным ранним РА и 9 развернутым РА. Динамика активности РА при монотерапии МТ была лучше, чем при использовании комбинации МТ и ГИБП (рис. 2). Ремиссия или низкая активность заболевания по SDAI через 12 мес достигнута у 83,7% пациентов, получавших монотерапию, и у 65,5% пациентов, которым назначали комбинированную терапию. Как отметил д.м.н. Д.Е. Каратеев, это была группа больных, исходно хорошо ответивших на терапию МТ, а пациенты, которым потребовалось добавление ГИБП, были изначально более резистентными. Таким образом, в случае изначально хорошего ответа на лечение монотерапия МТ (подкожное введение) эффективнее его комбинации с ГИБП. Аналогичные данные были получены и в отношении нормализации функции суставов (HAQ <0,5 балла), которая после 12 мес монотерапии МТ отмечена у 69,4% больных, а при комбинированной терапии – у 51,9%. Оценка динамики индекса SDAI в зависимости от выбора первого ГИБП показала большую эффективность АДА, которая была достоверно более выраженной ($p<0,05$), особенно в первые 6 мес наблюдения.

В заключение д.м.н. Д.Е. Каратеев подчеркнул, что, как показывают предварительные результаты исследования РЕМАРКА, больные ранним РА имеют больше шансов достичь ремиссии, а пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, могут иметь более тяжелый и прогностически неблагоприятный субтип РА, резистентный к терапии.

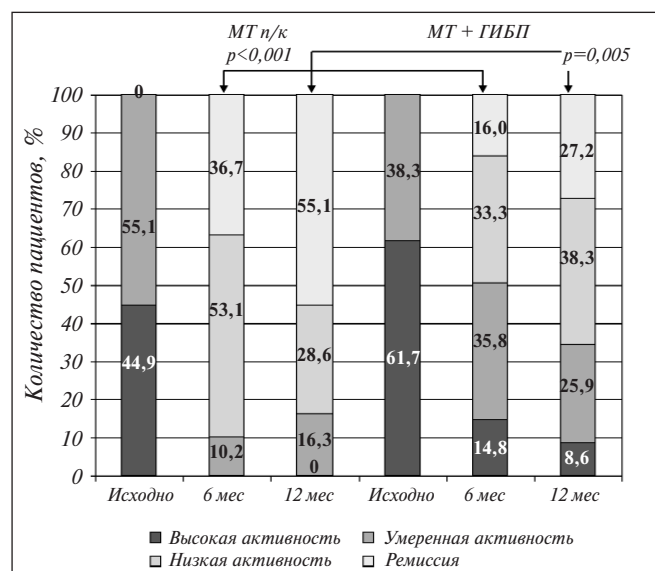


Рис. 2. Динамика активности РА по SDAI к 6 и 12 мес в зависимости от схемы терапии в исследовании РЕМАРКА: монотерапия МТ ($n=49$); МТ + ГИБП ($n=81$). В случае изначально хорошего ответа монотерапия н/к МТ эффективнее комбинации МТ + ГИБП. К 12 мес низкая активность или ремиссия при монотерапии МТ наблюдалась у 83,7% больных, при терапии МТ + ГИБП – у 65,5%. н/к МТ – подкожная форма МТ

ИНФОРМАЦИЯ

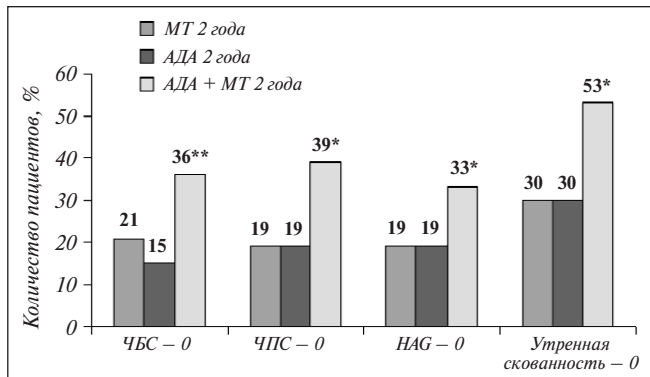


Рис. 3. Более высокая клиническая эффективность комбинированной терапии АДА + МТ по сравнению с монотерапией АДА или МТ в исследовании PREMIER [8]. * – $p < 0,001$ для АДА + МТ или для монотерапии одним из препаратов; ** – $p < 0,05$ для АДА + МТ по сравнению с монотерапией

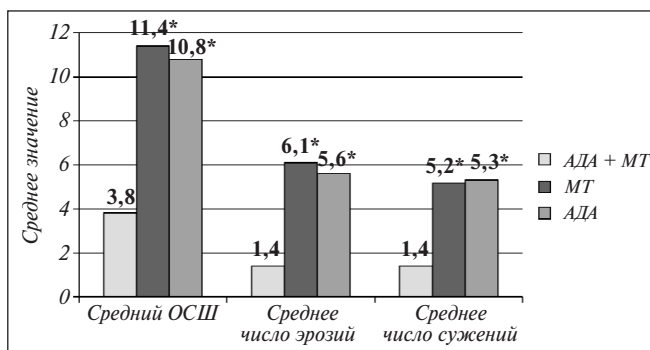


Рис. 5. Изменение ОШ через 8 лет терапии [9]. * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на 2 года при раннем РА

Профессор кафедры ревматологии факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. *Н.В. Чичасова* отметила, что эффективность стратегии интенсивной терапии раннего РА для достижения цели подтверждена и результатами 2-летнего многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PREMIER [8], включавшего больных активным РА с длительностью заболевания < 3 лет. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: получавшие монотерапию МТ ($n=257$), монотерапию АДА ($n=274$) и комбинированную терапию АДА + МТ ($n=268$). Число достигших ответа по всем критериям ACR (20/50/70) через 2 года лечения было достоверно больше ($p < 0,001$) среди получавших комбинацию АДА + МТ, чем среди получавших монотерапию. При оценке по отдельным составляющим DAS28 (число припухших суставов – ЧПС, число болезненных суставов – ЧБС), а также при оценке утренней скованности и качества жизни по HAQ достоверно большее количество больных, получавших комбинированную терапию, по сравнению с получавшими монотерапию достигли ремиссии (рис. 3).

Профессор *Н.В. Чичасова* отметила, что комбинация АДА + МТ в течение всего «слепого» периода исследования демонстрировала совершенно определенные и достоверные

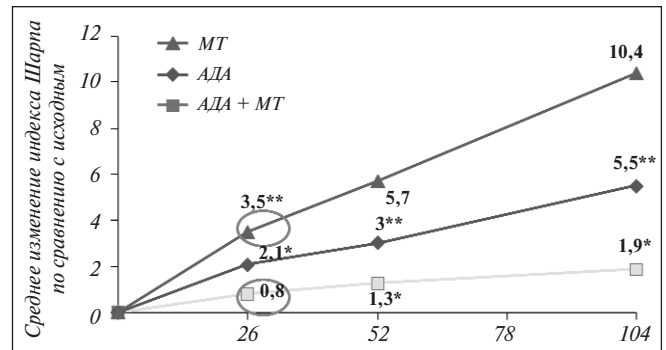


Рис. 4. Значимое замедление разрушения суставов при монотерапии АДА в исследовании PREMIER [8] (оценка по модифицированному методу Шарпа). * – $p < 0,001$ для АДА + МТ по сравнению с монотерапией МТ или АДА; ** – $p < 0,001$ для АДА по сравнению с МТ

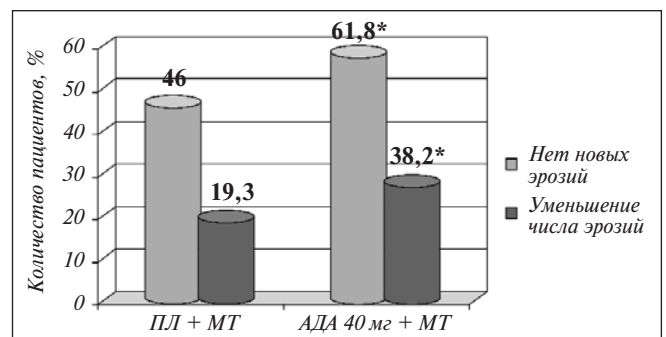


Рис. 6. Динамика рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА в исследовании DE019 [10]. У 60% пациентов признаков рентгенологического прогрессирования не отмечено, у трети пациентов наблюдалось улучшение рентгенологической картины. * – $p \leq 0,001$ по сравнению с ПЛ

преимущества: примерно у половины больных наблюдалось стойкое подавление активности заболевания (по сравнению с монотерапией МТ или АДА). Таким образом, у каждого 2-го пациента достигнута ремиссия в течение двойного слепого периода. У пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, изменение оценки по модифицированному методу Шарпа (TSS – Total Sharp Score) продемонстрировало достоверно более медленное прогрессирование заболевания через 6 мес, 1, 1,5 и 2 года по сравнению с монотерапией. При этом на фоне монотерапии АДА наблюдалось достоверно более медленное прогрессирование заболевания, чем при монотерапии МТ (рис. 4).

Среднее изменение общего счета Шарпа (ОШ) при проведении комбинированной терапии АДА + МТ через 2 года составило 1,9 (против 5,5 при монотерапии АДА и 10,4 при монотерапии МТ). Через 8 лет терапии, после перевода всех пациентов на комбинацию АДА + МТ (открытая фаза), среднее изменение ОШ было достоверно ($p < 0,001$) меньше в группе получавших комбинированную терапию (рис. 5). Динамика рентгенологического прогрессирования показала, что через 8 лет терапии у пациентов, изначально получавших комбинированную терапию, значение ОШ было меньше в 2,5 раза, сужение суставной щели – в 2 раза, а число эрозий – в 5 раз по сравнению с пациентами, начавшими лечение с монотерапии МТ. В результате в 2 раза больше больных, которым изна-

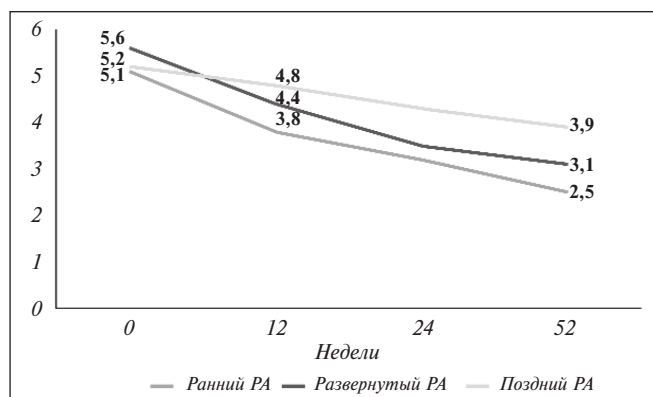


Рис. 7. Динамика индекса DAS28 у больных РА, получавших АДА + МТ

чально назначали комбинацию АДА + МТ, достигли полного контроля над заболеванием [9].

Последние данные свидетельствуют о том, что у больных, в дебюте получавших комбинированную терапию АДА + МТ, как через 2 года, так и через 10 лет лечения наблюдался лучший исход РА. Даже через 10 лет доля больных без рентгенологического прогрессирования оставалась ниже [5].

В заключение профессор *Н.В. Чичасова* подчеркнула, что при отсрочке назначения АДА на 2 года при раннем РА не удастся достичь таких результатов, как при раннем назначении этого препарата.

Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на 1 год при длительно текущем РА: исследование DE019 и собственный опыт

Оптимальным сроком назначения терапии ГИБП был посвящен доклад заведующего кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) академика РАН *В.И. Мазурова*. Насколько успешно будет достигнута цель лечения у больных развернутым или длительно текущим РА при отсрочке назначения ГИБП на 1 год? Чтобы ответить на этот вопрос, докладчик проанализировал результаты долгосрочного исследования DE019 [10].

DE019 — многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, продолжительностью 52 нед, с последующим открытым периодом. Оно проводилось в 89 клиниках США и Канады. В исследование было включено 619 больных активным РА с недостаточным эффектом лечения МТ. Средний возраст участников — 57 лет, длительность заболевания — 10,9 года, число предшествующих БПВП — 2,4, исходный индекс Шарпа — 68,3 балла. Пациенты были разделены на три группы: 1-я (n=207) получала АДА в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед + МТ; 2-я (n=212) — АДА в дозе 20 мг подкожно 1 раз в неделю + МТ; 3-я (n=200) — плацебо (ПЛ) + МТ. В открытую фазу вошло 304 пациента. Первичные конечные точки: выраженность рентгенологического прогрессирования по модифицированному методу Шарпа, доля пациентов, достигших уровня ACR20, изменение физической активности за 52 нед по индексу HAD-DI. Вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших результатов по критериям ACR50 и 70, опроснику SF-36. Данные, полученные в двойном слепом периоде, подтвердили целесообразность раннего назначения интенсивной тера-

пии у больных длительно текущим РА с использованием комбинации АДА + МТ. Отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования заболевания отмечалось у 61,8% пациентов на фоне терапии АДА + МТ и у 46% пациентов, получавших ПЛ + МТ. При этом у трети пациентов на фоне комбинированной терапии наблюдалось улучшение рентгенологической картины (рис. 6).

Подобная тенденция отмечалась и через 4 года лечения в открытом продленном периоде исследования: у 58% пациентов, исходно принимавших АДА + МТ, отсутствовало рентгенологическое прогрессирование РА. В целом комбинированная терапия способствовала уменьшению прогрессирования и проявлений РА.

Современная стратегия предусматривает лечение РА до достижения цели. Это значит, что необходимо добиться стойкой ремиссии заболевания. По данным продленной фазы исследования DE019, примерно у 60% больных с длительно текущим РА, получавших комбинацию АДА + МТ в течение первого года (двойной слепой период), достигнут полный контроль над заболеванием в течение 10 лет.

По мнению академика *В.И. Мазурова*, накопленный к настоящему времени собственный обширный исследовательский материал с участием когорты больных РА, включенных в регистр Центра терапии ГИБП, также свидетельствует об эффективности ГИБП в достижении клинической ремиссии при адекватном и своевременном ее назначении. В качестве примера докладчик привел данные собственного исследования эффективности комбинированной терапии АДА + МТ у пациентов с ранним РА, развернутым РА и поздним РА. Длительность лечения — 52 нед.

В трех группах к концу исследования продемонстрированы хорошие клинические, рентгенологические и функциональные результаты, однако цель лечения (ремиссия/низкая активность заболевания) по DAS28 на фоне комбинированной терапии достигнута у пациентов с ранним и развернутым РА, у пациентов с поздним РА удалось добиться умеренной активности заболевания (рис. 7).

В заключение профессор *В.И. Мазуров* еще раз подчеркнул, что длительность заболевания играет очень важную роль в степени ответа на проводимую терапию и в настоящее время имеется реальная возможность для достижения ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА.

Оптимальная доза МТ в сочетании с АДА — 10 мг и 20 мг

Второй доклад профессора *Н.В. Чичасовой* был посвящен возможности повышения эффективности комбинированной терапии МТ + АДА путем оптимизации дозы МТ. Она представила результаты исследования CONCERTO [11] — 26-недельное двойное слепое исследование III фазы в параллельных группах. Оно включало пациентов, не получавших МТ, с длительностью заболевания менее 1 года. Все пациенты были рандомизированы на четыре группы для терапии АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед (открытый режим) в комбинации с МТ в дозах от 2,5 до 20 мг 1 раз в неделю перорально (слепой режим). В 1-й группе пациенты получали МТ в дозе 2,5 мг, во 2-й — 5 мг, в 3-й — 10 мг, в 4-й — 20 мг. В последней группе дозу препарата наращивали постепенно: с 12,5 до 20 мг к 8-й неделе терапии. Поскольку это были больные ранним РА, при включении в исследо-

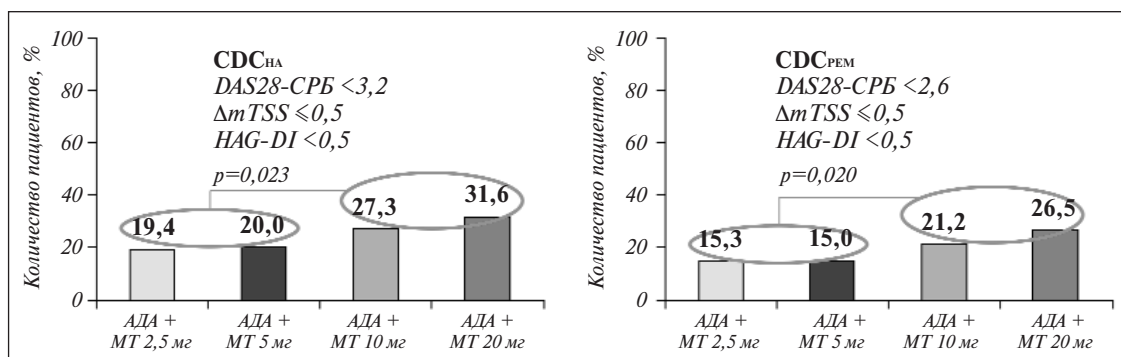


Рис. 8. Полный контроль заболевания (*Comprehensive Disease Control* – CDC) на 26-й неделе терапии [32]. Увеличение дозы МТ достоверно связано с увеличением доли пациентов, достигших CDC_{на} ($p=0,023$) и CDC_{рем} ($p=0,020$). Примерно 32% пациентов, получавших МТ 20 мг, достигли CDC_{на}, по сравнению примерно с 20% пациентов, получавших более низкие дозы МТ. 26,5% пациентов, получавших МТ 20 мг, достигли CDC_{рем} по сравнению с 15% пациентов, получавших более низкие дозы МТ. CDC_{на} – низкая активность; CDC_{рем} – ремиссия

вание, помимо параметров активности заболевания, у них учитывали параметры, которые позволяют подтвердить диагноз: наличие ≥ 1 эрозий в костях мелких суставов, положительный ответ на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Первичная конечная точка: число пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексу DAS28 (СРБ) $< 3,2$ балла на 26-й неделе в каждой группе. Вторичные конечные точки: клинический ответ по критериям ACR 20/50/70/90/100, динамика рентгенологических изменений по ОСШ, число больных без рентгенологического прогрессирования, возможность достижения ремиссии по DAS28, динамика по HAQ-DI, число пациентов с минимальным клинически значимым улучшением функции по HAQ-DI.

Согласно данным исследования, на 26-й неделе достоверно больше пациентов достигли низкой активности заболевания/ремиссии по индексам DAS28 и CDAI на более высокой дозе МТ – 10 и 20 мг/нед. При этом достоверная тенденция к улучшению зарегистрирована уже на 12-й неделе и сохранялась до конца исследования. Число пациентов без рентгенологического прогрессирования было одинаково высоким во всех четырех группах и достоверно не различалось (изменение ОСШ с начала исследования до 26-й недели $\leq 0,5$ балла), что, по мнению профессора Н.В. Чичасовой, объясняется способностью АДА тормозить прогрессирование структурных нарушений суставов.

Результаты работы свидетельствовали о достоверной связи между увеличением дозы МТ и повышением доли пациентов, у которых достигнут полный контроль заболевания (рис. 8). Примерно у трети пациентов в группе МТ 20 мг достигнут полный контроль заболевания по показателю низкой активности и у 26,5% пациентов – по показателю клинической ремиссии.

Интересные данные получены при изучении изменения фармакокинетики АДА в разных группах. Показано, что концентрация АДА в равновесном состоянии менялась в зависимости от дозы МТ: она увеличивалась параллельно увеличению дозы МТ с 2,5 до 10 мг. Однако она не различалась при дозах МТ 10 и 20 мг. Более высокая иммуногенность отмечалась при использовании более низких доз МТ – количество больных с наличием антител к АДА было почти в 2 раза больше в первых двух группах. Параметры оценивали и по

сообщениям пациентов, которые не почувствовали разницы в дозах МТ. Значительное улучшение по HAQ-DI у пациентов отмечалось с момента начала исследования до 4-й недели и поддерживалось вплоть до его окончания. Улучшение функций, как и улучшение по DAS28, которое наступало к 8-й неделе и поддерживалось в течение всего срока исследования, не зависело от дозы МТ и, безусловно, было результатом действия АДА. Не зависела от дозы МТ и динамика ментальной (MCS) и физической (PCS) активности по SF-36, как и качество сна по MOS-SS (Medical Outcomes Study Sleep Scale) – улучшение сна отмечалось у всех пациентов начиная с 8-й недели терапии.

Оптимальная доза МТ в сочетании с АДА с учетом данных УЗИ: исследование MUSICA

Доклад д.м.н. Д.Е. Каратеева открылся кратким систематическим литературным обзором за 2009 г., в котором указывается, что оптимальный подход к применению МТ при РА, основанный на данных доказательной медицины, предусматривает начало терапии с перорального приема препарата в дозе 15 мг/нед с постепенным увеличением дозы на 5 мг в месяц до 25–30 мг/нед или до максимально переносимой дозы, а при недостаточной эффективности данной схемы – переход на подкожное введение [12]. Возможность повышения эффективности лечения РА с использованием низких или более высоких доз МТ в комбинации с ГИБП докладчик рассмотрел на основе результатов исследования MUSICA [13].

MUSICA – двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах, в ходе которого оценивалось влияние дозы МТ на исход и ультразвуковую динамику заболевания у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА с предшествующей неэффективностью БПВП. В исследование было включено 309 пациентов, не ответивших на терапию МТ. Участники были разделены на две группы. Все пациенты получали АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Пациенты 1-й группы ($n=154$) в комбинации с АДА применяли МТ в дозе 20 мг/нед, пациенты 2-й группы ($n=155$) – МТ в дозе 7,5 мг/нед.

Достоверная разница в группах была получена только по таким показателям, как ЧПС ($9,6 \pm 12,8$ против $7,7 \pm 10,5$, $p=0,028$), оценка активности заболевания врачом ($23,7 \pm 21,3$

балла против $19 \pm 17,4$ балла, $p=0,035$). Достоверной разницы в отношении критериев ACR 20/50/70, HAQ, ЧБС, оценки боли пациентом, синовиальной гипертрофии и васкуляризации, эрозий кости не наблюдалось. Динамика HAQ-DI была аналогичной в обеих группах и сохранялась до 24-й недели. Таким образом, разница в клинических и ультразвуковых показателях эффективности лечения между более низкими и более высокими дозами МТ в комбинации с АДА оказалась незначительной. Нежелательные реакции (НР), связанные с приемом МТ, отмечались редко. При этом частота некоторых НР нарастала по мере увеличения дозы МТ, поэтому авторы исследования сделали вывод, что в комбинации с АДА следует использовать минимальные дозы МТ.

Докладчик подчеркнул, что не может полностью согласиться с этим утверждением, поскольку предварительные результаты исследования РЕМАРКА по применению разных доз МТ, вводимых подкожно, и ГИБП показывают эффективность и хороший профиль безопасности комбинированной терапии с высокими дозами МТ. Согласно данным исследования РЕМАРКА, к 12-му месяцу наблюдения больные РА, получавшие комбинированную терапию МТ в дозе 25–30 мг/нед и ГИБП, достоверно чаще достигали цели лечения (ремиссия/низкая активность заболевания) по DAS28 и SDAI, чем пациенты, принимавшие ГИБП в комбинации с МТ в дозе 10–15 мг/нед. Серьезных НР, связанных с применением МТ, не наблюдалось.

В заключение д.м.н. Д.Е. Каратеев сформулировал следующие выводы: при пероральном приеме МТ в комбинации с ГИБП доза МТ незначительно влияет на результаты терапии; при подкожном введении МТ в комбинации с ГИБП доза препарата >20 мг/нед приводит к достоверно более выраженному снижению активности тяжелого РА.

Академик РАН Е.Л. Насонов согласился с мнением д.м.н. Д.Е. Каратеева и подчеркнул, что фармакологическим обоснованием клинического эффекта подкожной формы МТ является то, что ее биодоступность выше, чем таблетированной формы, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации. С учетом существенного снижения биодоступности пероральной формы МТ в дозе >15 мг/нед необходимы специальные исследования, направленные на сравнение эффективности низких доз пероральной формы МТ и высоких доз подкожной формы в контексте их сравнительной эффективности в рамках комбинированной терапии с ГИБП.

Безопасность ГИБП: значение рекомендаций EULAR-2013

Как отметил в начале своего следующего доклада профессор Ф. Бредвилд, безопасность терапии остается ключевым фактором в лечении больных биологическими препаратами, а безопасность применения иФНОα подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании с участием 268 пациентов с ревматическими заболеваниями анализ причин отмены иФНОα показал, что частота прекращения лечения из-за появления НР значимо не различается у препаратов этой группы [14]. Наиболее частыми НР были инфузионные реакции, инфекции, печеночная, почечная или гематологическая дисфункции, сердечно-сосудистые, неврологические и психотические нарушения, злокачественные новообразования.

Факторами риска, ассоциированными с развитием осложнений у получающих ГИБП, являются прием иммуно-

супрессоров, ГК (длительно и в высоких дозах), значимые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические, соединительной ткани, хирургические вмешательства, пожилой возраст, контакт с больными туберкулезом, гепатит С в анамнезе, носительство гепатита [15].

В ходе обновления рекомендаций по ведению больных РА выполнен систематический обзор ряда исследований, посвященных оценке риска развития инфекционных осложнений при лечении иФНОα, таких как инфекции кожи, туберкулез и др. Согласно Кохрановскому обзору, ГИБП как класс препаратов характеризовались статистически значимо более высокой частотой развития серьезных инфекций и реактивации туберкулеза. Значимо более высокий риск развития серьезных инфекций по сравнению с контрольной группой был отмечен в группах ЦЗП и анакинры (не зарегистрирована в России) [16].

По словам профессора Ф. Бредвилда, регистры являются полезным инструментом для оценки долговременной безопасности ГИБП, включая частоту развития туберкулеза, прерывания лечения вследствие НР, влияния на течение беременности и появления злокачественных новообразований. Эти данные очень важны для планирования терапевтических мероприятий, позволяют лучше понять, как лечить больных.

Так, по данным регистра DREAM, при длительном использовании иФНОα в клинической практике частота возникновения серьезных инфекций составила 2,6 на 100 пациентов-лет [17]. Однако в других регистрах (RABBIT, BSRBR) она оказалась более высокой (рис. 9) [18].

У пациентов с РА, получавших ГИБП, более высокий риск развития инфекций в течение года отмечался при использовании РТМ, ИНФ и ЭТЦ. Частота госпитализаций по поводу инфекций составила 17,4; 16,1 и 14,8 случая на 100 пациентов-лет, скорректированный риск – 1,37 (95% ДИ 1,2–1,55), 1,39 (95% ДИ 1,19–1,61), 1,26 (95% ДИ 1,08–1,48) соответственно [19]. Для ТЦЗ, АДА и АБЦ она равнялась 13,8; 13,8 и 12,3 случая на 100 пациентов-лет соответственно. У пациентов с РА, получающих ГИБП, риск развития Herpes zoster достоверно не отличался [20]. Таким образом, данные регистров демонстрируют различную частоту риска развития инфекций для разных ГИБП [21].

Клинические исследования подтверждают, что частота серьезных инфекций при применении иФНОα у больных РА поддерживается на одном уровне независимо от длительности терапии. Такие инфекции поддаются контролю, если своевременно проводить обследование пациента. Особое внимание должно уделяться пациентам с такими факторами риска, как возраст старше 60 лет, одновременный прием ГК и МТ.

В последнее время активно исследуется проблема возникновения злокачественных новообразований у пациентов на фоне терапии ГИБП. Установлено, что РА ассоциирован с повышенным риском возникновения лимфомы и степень этого риска коррелирует с активностью заболевания [22]. Сравнение иФНОα с другими БПВП свидетельствует о том, что риск развития злокачественных новообразований на их фоне практически одинаков, а снижение активности воспаления способствует уменьшению риска развития лимфомы. По данным шведского регистра, при псориатическом артрите (ПсА) и анкилозирующем спондилите по сравнению с РА средний риск развития лимфомы не повышен, хотя нельзя исключить увеличение риска в подгруппе пациентов с ПсА,

получающих МТ и СУЛЬФ [23]. Таким образом, повышенный риск возникновения лимфомы у пациентов с РА не связан непосредственно с данным видом лечения.

В настоящее время проведены исследования, доказавшие, что терапия иФНОα также не ассоциирована с увеличением риска развития венозных тромбозов [24].

В заключение профессор Ф. Бредвилд отметил, что для обеспечения безопасности терапии ГИБП требуется проведение тщательного скрининга больных до начала лечения для исключения инфекций, онкологических заболеваний, сопутствующих коморбидных состояний. При правильном терапевтическом подходе применение ГИБП у больных с ревматическими заболеваниями является эффективным и безопасным методом лечения.

Иммуногенность ГИБП:

влияние на эффективность и безопасность терапии

В следующем докладе профессора В.И. Мазурова были рассмотрены вопросы иммуногенности ГИБП. Хотя применение ГИБП в сочетании с МТ открыло принципиально новые терапевтические возможности в лечении РА, в этой области остается много нерешенных вопросов. Примерно у 20–30% пациентов после лечения сохраняется активность заболевания [25]. У 30–50% больных, ответивших на терапию ГИБП, при длительном лечении отмечается снижение их эффективности [26].

Результаты исследований показали, что образование антител к иФНОα в ряде случаев может потенциально влиять на эффективность терапии и увеличивать риск развития НР [27].

На фоне терапии иФНОα отмечается увеличение количества Th17-клеток, которые обуславливают рецидив и повышение активности заболевания. Возможно, этим объясняется то, что у многих пациентов не наблюдается полный ответ на терапию иФНОα [28].

Иммуногенность — способность антигена вызывать иммунный ответ независимо от его иммунной специфичности — зависит не только от свойств молекулы антигена, но и от условий введения в организм и ряда дополнительных факторов. Высокой иммуногенностью обладают белки и углеводы. Нуклеиновые кислоты, липиды и другие органические вещества зачастую слабо иммуногенны и могут выступать в роли эффективных антигенов только в составе комплексных соединений. С повышением молекулярной массы растет иммуногенность. Известно, что антигеном является биополимер, генетически чужеродный для организма, который при попадании в него распознается иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на устранение антигена.

Биологические препараты (эритропоэтин, инсулин, ГИБП) — вещества белковой природы с высокой молекулярной массой, вырабатываемые живыми клетками, могут стать субстратом для выработки антител.

Иммуногенность является характерным свойством всех ГИБП и приводит к синтезу антилекарственных антител (АЛА). Нейтрализующие АЛА связываются с нефункциональной частью молекулы ГИБП, а нейтрализующие антитела — с Fab-фрагментом и могут снижать ее потенциальную способность связываться с ФНО. В целом иммунный ответ на ГИБП может повлиять на их эффективность и переносимость, включая развитие инфузионных реакций, гиперчувствительности, отсутствие клинического ответа на лечение [29].

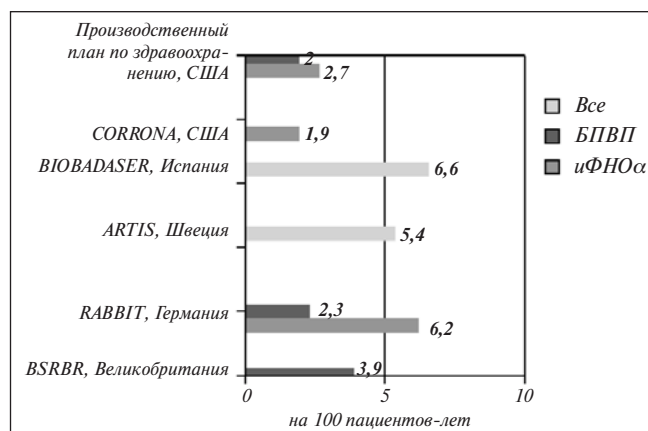


Рис. 9. Частота серьезных инфекций у пациентов с РА, получающих иФНОα (данные регистров) [18]

Эффективность препарата зависит от его концентрации в крови: чем выше концентрация, тем более значим клинический эффект. Например, имеются данные, что у пациентов с РА, получавших терапию ЭТЦ, имеет место достоверная связь между эффективностью лечения и содержанием препарата в сыворотке крови [30]. При исследовании клинической эффективности АДА показано, что не у всех позитивных по АЛА пациентов отмечалось снижение эффективности терапии — 62% из них продолжили лечение. Однако 14% пациентов, у которых не обнаружено АЛА, тем не менее прекратили терапию из-за неэффективности [31]. В то же время некоторые пациенты с АЛА хорошо отвечают на терапию, поскольку концентрация ГИБП в крови во многом зависит от титра АЛА, а не от их наличия или отсутствия. Концентрация ГИБП в крови в большей степени коррелирует с клинической эффективностью, чем уровень АЛА. У части пациентов причина неэффективности ГИБП не связана ни с наличием АЛА, ни с концентрацией препарата в крови.

Как уже отмечалось, МТ — основной препарат для лечения РА. Терапия ГИБП в сочетании с МТ обеспечивает длительное поддержание достигнутого эффекта. Влияние МТ на образование антител носит дозозависимый характер. По данным исследований, у пациентов с РА, ПсА при высоких дозах препарата ($\geq 22,5$ мг/нед) отмечается более низкая концентрация АЛА, чем при использовании дозы 5–10 мг [32]. Механизм влияния МТ на фармакокинетику ГИБП заключается в снижении образования нейтрализующих АЛА, влиянии на их клиренс.

Данные о влиянии на клиническую эффективность терапии ГИБП перекрестной иммуногенности ГИБП неоднозначны. Антитела к одному иФНОα могут влиять или не влиять на риск проявления иммуногенности к другим препаратам этой группы после перехода на другую схему терапии. Наличие антител к ИНФ, например, не означает появления антител к АДА. Поэтому при недостаточной эффективности первого иФНОα целесообразно назначение другого ГИБП.

Еще один важный вопрос терапии ГИБП — появление иммуногенности при длительном приеме препаратов. Анализ данных регистров показывает, что через 1 год частота случаев прекращения терапии одинакова для ЭТЦ, АДА, ИНФ, а через 3–4 года она несколько выше для ИНФ.

Таким образом, влияние антител к ГИБП на их клиническую эффективность не имеет достаточной доказательной базы и в настоящее время не может быть признано критерием выбора препарата. Решения о выборе ГИБП должно основываться на данных о его клинической эффективности и безопасности, полученных в рандомизированных клинических исследованиях и реальной клинической практике.

Результаты внедрения принципов Т2Т в России

Профессор кафедры терапии № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова д.м.н. *А.М. Ли́ла* рассказал о внедрении в российскую практику принципов концепции Т2Т. В соответствии с этой концепцией основной терапевтической целью лечения РА является достижение клинической ремиссии. При длительном течении заболевания альтернативной целью может стать низкая активность заболевания.

Независимой маркетинговой компанией «Астон Консалтинг» при непосредственном участии АРР проведено исследование результатов внедрения концепции Т2Т в России. Задача исследования — оценить изменения, произошедшие в практике лечения РА в 30 ведущих центрах страны с 2010 по 2013 г. Анализ эффективности и особенностей лечения, отношения врачей к информированию взрослых пациентов о РА, его диагностике и терапии проводили на основании результатов опроса врачей.

В исследование было включено 568 пациентов в 2010 г. и 507 в 2013 г. Умеренная степень активности РА отмечена в 46% случаев, высокая — в 30–34%.

Прерывание лечения из-за отсутствия препаратов в 2010 г. имело место в 80% случаев, в 2013 г. — в 87%, из-за НР — в 80% случаев, нарушение схемы применения препаратов по вине пациента в 2010 г. зафиксировано в 50% случаев, в 2013 г. — в 63%.

Частота визитов пациентов и частота назначений визитов врачом практически совпадали, что свидетельствует о заинтересованности больных в лечении. Частота назначений повторных рентгенологических исследований увеличилась, поскольку теперь их рекомендуется проводить 1 раз в 6, а не в 12 мес. В 2010 г. повторное рентгенологическое исследование 1 раз в 6 мес проводили в 10% случаев, в 2013 г. — в 17%, 1 раз в 12 мес — в 83 и 70% соответственно. «В этом вопросе необходимо придерживаться территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, учитывая индивидуальные особенности течения заболевания у конкретного пациента», — отметил профессор *А.М. Ли́ла*.

Была оценена частота осмотра суставов и использования DAS28 для контроля за течением заболевания в 2010 и 2013 гг. Первый показатель составил 93 и 93% соответственно, второй — 77 и 87%. Однако профессор *А.М. Ли́ла* считает, что в клинической практике эти цифры могут быть в 2 раза ниже.

Согласно данным опроса, проведенного в 2013 г., 100% врачей считают важным обучение пациентов, информирование их о механизме развития и терапии РА, необходимых обследованиях и др. Частота таких бесед с больными во время визита к врачу составила 70%. Отмечено, что в 2013 г. по сравнению с 2010 г. снизилось число применяемых НПВП — 88% против 94%, а также БПВП — 83% против 93%. В 2013 г. назначение системных ГК сократилось на 15%, но увеличилась доля локальных ГК (31 против 27%). Использование

в терапии ГИБП увеличилось с 7,6 до 10%. Врачи по-прежнему назначают пациентам БПВП — МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ, комбинации МТ с другими БПВП. В 2013 г. в 2 раза повысилась доля применения комбинаций МТ с ГИБП.

Поскольку с 2010 по 2013 г. врачи стали чаще ставить в качестве целей терапии достижение низкого уровня активности заболевания, клинической ремиссии, отсутствие болезненных суставов и поддержание/улучшение уровня повседневной активности, число пациентов, у которых цели терапии были успешно достигнуты, увеличилось (до трети от всех пациентов). При этом 50% врачей утверждали, что все их пациенты в 2013 г. смогли получить ГИБП в достаточном объеме.

Профессор *А.М. Ли́ла* представил также результаты лечения больных РА в Городской клинической ревматологической больнице № 25 Санкт-Петербурга. В 2014 г. 89 пациентам был поставлен диагноз РА и назначена терапия БПВП. Через 3 мес назначали повторный осмотр. Повторно осмотрено 39 больных, из них рекомендации соблюдали 35. Через 3 мес на повторный прием пришли 17 пациентов, через 6 мес — 20, а на 1-й прием — 10; спустя 9 мес — 14 пациентов, а на 1-й прием — 8. У 24% пациентов отмечена неэффективность БПВП. Снижение индекса DAS28 наблюдалось в 75,9% случаев, повышение — в 17,2%.

Анализ, проведенный Центром ГИБП СЗГМУ им. И.И. Мечникова, демонстрирует увеличение в последние годы частоты применения МТ в терапии РА. Назначение ГИБП приводит к снижению активности заболевания. Основными причинами переключения на другой ГИБП являются неэффективность и инфузионные реакции. Высокая частота случаев неэффективности, инфузионных реакций наблюдалась при применении ИНФ (таких пациентов переводили на терапию РТМ), низкая частота неэффективности — при терапии АДА, АБЦ, ЭТЦ.

Внедрение мониторинга больных РА в Москве: результаты регистра МЕРА

Главный внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, заведующий Московским городским ревматологическим центром, д.м.н. *Е.В. Жильев* стоял у истоков создания Московского единого регистра артритов (МЕРА). С самого начала создатели регистра МЕРА преследовали разнообразные цели — административные, научные и медицинские. Основными задачами были оценка эффективности и безопасности терапии ГИБП, поиск предикторов эффекта и безопасности, оптимизация использования препаратов, планирование и учет расходов ГИБП, контроль качества медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

На 30 декабря 2014 г. в регистр было включено 315 пациентов (70% всех зарегистрированных пациентов, получающих ГИБП по поводу РА). Более 1 визита зарегистрировано у 131 пациента (41,6% больных, включенных в регистр). Среди пациентов с РА, получавших ГИБП, половина не применяли МТ. Самой распространенная доза препарата — 10 мг (16,7% больных). МТ в дозе 15 мг принимали 14,4% больных, 20 мг — 8%. Среди пациентов, получающих МТ, 60% применяли его перорально, 24% — подкожно, а 16% — внутримышечно. Практически треть пациентов, у которых

ИНФОРМАЦИЯ

средний срок использования ГИБП составлял около 3 лет, получали ГК в дозе 10–15 мг/сут в пересчете на преднизолон. При анализе эффективности ГИБП отмечено, что цели лечения не достигнуты во всех группах.

Была выделена группа пациентов ($n=131$), которые уже получают или планируют получать ГИБП по поводу РА и которые посетили врача более 1 раза, для изучения динамики их состояния за определенное время. Критериями включения являлись диагноз РА, установленный на основании критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Между первым и последним визитами в среднем прошло 400 дней.

Среди пациентов 18 не получали ГИБП, 113 уже получали ГИБП. У 9 из них терапия ГИБП была отменена по разным причинам. В основном среди используемых ГИБП преобладали ИНФ (34% пациентов), АДА (21%), относительно меньше пациентов получали ЭТЦ и ТЦЗ (12%). Средняя доза МТ составила $6,26 \pm 7,25$ мг, стандартизированная доза НПВП – 340 ± 408 мг. Текущая доза ГК в пересчете на преднизолон – $1,77 \pm 3,25$ мг.

В ходе работы зафиксирована достоверная динамика всех показателей активности в обеих группах. По всем показателям, включая лабораторные, субъективные, определяемые врачом, у всех пациентов отмечено значительное улучшение состояния. Количество пациентов, достигших целевого уровня активности, увеличилось с 5,6 до 38,9% среди не получавших ранее ГИБП и с 28,3 до 55,7% среди ранее получавших эти препараты. Замены ГИБП имели место у 43 (38,1%) пациентов.

В заключение профессор *Е.В. Жилев* отметил, что увеличение эффективности терапии ГИБП в реальной клинической практике возможно путем своевременной замены препарата при его недостаточной эффективности. В качестве резерва для повышения результативности лечения можно рассматривать сохранение и оптимизацию терапии БПВП у больных РА, уже получающих ГИБП.

Заключение

Представленные экспертами данные международных и российских рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что рациональное применение МТ и ГИБП позволяет достичь цели терапии (ремиссии/низкой активности заболевания) у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Весьма перспективными подходами, позволяющими вызвать индукцию ремиссии при активном РА, считаются агрессивная монотерапия МТ (подкожное введение) и ранняя комбинированная терапия АДА + МТ. Согласно результатам исследований, при раннем назначении комбинации АДА + МТ у больных РА в 2 раза чаще достигается ремиссия или низкая активность заболевания, чем при монотерапии. Своевременное применение комбинации АДА + МТ способствует длительному, не менее 10 лет, контролю заболевания. АДА отличается благоприятным профилем безопасности и может применяться после предшествующей неэффективной стандартной терапии или после других ИФНОα. Применение АДА способствует уменьшению выраженности проявлений заболевания, замедлению структурного поражения суставов и в итоге достижению ремиссии РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):5–14. doi: 10.3899/jrheum.130543. Epub 2013 Nov 15.
2. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
3. 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.
4. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22–32. doi: 10.1002/art.27227.
5. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1487–97. doi: 10.3899/jrheum.120964. Epub 2013 Jul 1.
6. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):1922–34. doi: 10.3899/jrheum.131238. Epub 2014 Aug 15.
7. Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):115.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26–37.
9. Breedveld FC, Keystone E, van der Heijde D, et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes than with either monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of an open-label extension of a phase 3 trial. ACR, 2011. Poster 1231.
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1400–11.
11. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO Trial. EULAR, 2013.

Abs. OPO067.

12. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1094–9. doi: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
13. Kaeley G. Impact of Methotrexate Dose Reduction upon initiation of adalimumab on clinical and ultrasonographic parameters in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. ACR, 2013. Abs. 2686.
14. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:862969. doi: 10.1155/2014/862969. Epub 2014 Jul 8.
15. Selmi C, Ceribelli A, Naguwa SM, et al. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Mar;14(3):389–99. doi: 10.1517/14740338.2015.993605. Epub 2014 Dec 18.
16. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
17. Kievit W, Fransen J, Adang EM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196–203. doi: 10.1093/rheumatology/keq325. Epub 2010 Nov 14.
18. Curtis JR, Jain A, Askling J, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40(1):2–14.e1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.003.
19. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Comparative Safety Of Biological Agents Among Medicare Rheumatoid Arthritis Patients. ACR, 2013. Abs. 2319.
20. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):731–6. doi: 10.1002/acr.22470.
21. Accort NA, Bonafede M, Collier D. A retrospective database analysis describing recurrent infection risk among patients using TNF inhibitors, other biologic DMARDs and non-biologic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:476–7.
22. Burmester GR, Mease P, Dijkman BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1863–9. doi: 10.1136/ard.2008.102103. Epub 2009 Jan 15.
23. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1282–90. doi: 10.1002/art.38339.
24. Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1831–4. doi: 10.1136/ard.2011.153536. Epub 2011 Jul 22.
25. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Oct;5(10):531–41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.182.
26. Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):178–80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60792-3. Epub 2009 Jun 26.
27. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar–Apr;21(2):241–8.
28. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1741–8.
29. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Jun;1(6):457–62.
30. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):88–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200184. Epub 2011 Sep 12.
31. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460–8. doi: 10.1001/jama.2011.406.
32. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1914–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.