

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. Groppe, 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, № 4

Современная
ревматология.
2015;9(4):1–108

Отпечатано
в типографии
«Деком»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

Чичасова Н.В.

Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α 4

Коротаева Т.В.

Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему13

Каратеев Д.Е.

Голimumаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности20

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-201525

Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты37

Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А.

Принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита44

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Демин Н.В.

Приверженность лечению деносумабом, его эффективность и безопасность в клинической практике у женщин с постменопаузальным остеопорозом48

Ребров А.П., Романова И.А., Гайдукова И.З.

Эффективность и переносимость комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты54

ОБЗОРЫ

Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях59

Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е.

«Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей области таза и нижней конечности – диагностика и лечение. Часть 368

Олюнин Ю.А.

Остеоартроз суставов кистей. Дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями суставов и тактика лечения77

Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Антоненко Д.В., Смирнова А.С.

Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита83

Кошелева Н.М., Алекберова З.С.

Неонатальная волчанка92

Демина А.Б., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии98

ДИСКУССИЯ

Ребров А.П., Гайдукова И.З.

Ответ на «Комментарии к статье “Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?”», опубликованные в журнале «Современная ревматология»106

C O N T E N T S

BIOLOGICALS: THEIR IMMUNOGENICITY AND ITS VALUE IN RHEUMATOLOGY

Chichasova N.V.

Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases4

Korotaeva T.V.

Immunogenicity induced by biologicals in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: View of the problem13

Karateev D.E.

Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity20

CLINICAL GUIDELINES

Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia»25

Chichasova N.V., Imametdinova G.R.

The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations37

Vatutin N.T., Smyrnova A.S., El-Khatib M.A.

Principles on the use of imaging studies in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis44

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Korotkova T.A., Demin N.V.

Adherence to treatment with denosumab, its efficacy and safety in women with postmenopausal osteoporosis in clinical practice48

Rebrov A.P., Romanova I.A., Gaydukova I.Z.

The efficacy and tolerability of the slow-acting combined agent glucosamine and chondroitin sulfate in gonarthrosis patients tacking no nonsteroidal anti-inflammatory drugs54

REVIEWS

Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Nasonov E.L.

The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases59

Karateev A.E., Karateev D.E.

Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the pelvis and lower extremity: Diagnosis and treatment. Part 368

Olyunin Yu.A.

Hand osteoarthritis: Differential diagnosis with inflammatory joint diseases and treatment policy77

Taradin G.G., Vatutin N.T., Antonenko D.V., Smirnova A.S.

Current views on the pharmacotherapy of psoriatic arthritis83

Kosheleva N.M., Alekberova Z.S.

Neonatal lupus92

Demina A.B., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy98

DISCUSSION

Rebrov A.P., Gaidukova I.Z.

Reply to «Comments to the paper “Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?”» published in the journal «Sovremennaya Revmatologiya»106

Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119991, Москва ул. Трубецкая, 8, стр.2

Иммуногенность является характерным свойством белков, влияющих на иммунный ответ, проявляется в образовании антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов.

В статье обсуждается влияние иммуногенности на эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) при различных ревматических заболеваниях. Приводятся данные о влиянии иммуногенности на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов и об отсутствии такого влияния. Продемонстрирована частота выявления АТП при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, псориатическом артрите, псориазе и болезни Крона. Охарактеризовано влияние на иммуногенность смены иФНО α , сопутствующей терапии метотрексатом (МТ), перерывов в лечении. Показано уменьшение иммуногенности при использовании комбинации иФНО α с МТ по сравнению с монотерапией ГИБП, причем назначение терапевтических доз МТ по сравнению с низкими недельными дозами (2,5–5 мг) позволяло в большей степени уменьшить частоту образования антител к иФНО α . По данным рандомизированных клинических исследований, наличие или отсутствие АТП более существенно влияет на частоту развития нежелательных реакций – НР (инфузионных или инъекционных), чем изменение эффективности иФНО α . Это подтверждается данными реальной клинической практики (регистры ГИБП разных стран), показавшими, что достоверной разницы в продолжительности лечения разными иФНО α не отмечается, уменьшение продолжительности лечения иФНО α при наличии АТП происходит в основном вследствие НР, а не вследствие неэффективности. Описаны методы выявления АТП и сложность их интерпретации.

Ключевые слова: иммуногенность; антитела к препаратам; ингибиторы ФНО α ; хронические воспалительные заболевания суставов и позвоночника.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@ya.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2015;9(4):4-12.

Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases

Chichasova N.V.

Department of rheumatology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Immunogenicity, the characteristic property of proteins affecting an immune response, shows up in the formation of anti-drug antibodies (ADA) and/or immune complexes. The paper discusses whether immunogenicity has an impact on the efficacy and safety of TNF- α inhibitors (TNF- α I) in different rheumatic diseases. It provides evidence that immunogenicity has an impact and no impact on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the drugs. It also demonstrates the detection rate of ADA when using different biological agents (BAs) in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis, and Crohn's disease. The impact of TNF- α I change, concurrent methotrexate (MT) therapy, and treatment intervals on immunogenicity is characterized. A combination of TNF- α I and MT versus BA monotherapy is shown to diminish immunogenicity; moreover, the use of therapeutic doses of MT as compared to its low weekly doses (2.5–5 mg) could reduce to a greater degree the rate of anti-TNF- α I antibody formation. Randomized controlled trials have demonstrated that the presence or absence of ADA affects the rate of adverse reactions (ARs) (due to infusion or injectable therapy) than the change in TNF- α I efficacy. This is confirmed by the data of real clinical practice (BA registers from different countries), which show that there is no significant difference in the duration of treatment with different TNF- α I; therapy with the latter in the presence of ADA was shorter mainly because of ARs rather than its inefficiency. ADA detecting methods and the complexity of their interpretation are depicted.

Keywords: immunogenicity; anti-drug antibodies; TNF- α inhibitors; chronic inflammatory diseases of the joints and spinal column.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):4-12.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-4-12>

В настоящее время общепринята концепция лечения ревматоидного артрита (РА) «Лечение до достижения цели» (Treat to target) [1], в соответствии с которой основной целью терапии является достижение ремиссии или низкой активности заболевания, что нашло отражение как в зарубежных [2], так и в отечественных клинических рекомендациях [3]. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) во многом способствует достижению цели лечения. Основные принципы данной концепции используются и при лечении других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника.

В течение последних лет в терапии ряда аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и псориаз (Пс), анкилозирующий спондилит (АС), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), успешно применяются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), представляющие собой моноклональные химерные (суффикс *ксимаб*-; инфликсимаб – ИНФ), гуманизированные (суффикс *зумаб*-; цертолизумаба пэгол – ЦЗП) и полностью идентичные человеческим (суффикс *умаб*-; адалимумаб – АДА, голимумаб – ГЛМ) антитела или ФНО-рецептор, идентичный человеческому (этанерцепт – ЭТЦ); [4]. Эти ГИБП эффективны у большинства больных. Однако около трети пациентов не отвечают на терапию иФНО α (первичная неэффективность) или эффект лечения у них постепенно снижается (вторичная неэффективность) [5]. Причины первичной и вторичной неэффективности ГИБП до конца не изучены. Доказано, что на эффективность препарата влияют его концентрация [6], наличие антител к препарату (АТП) [7, 8]. А у ряда пациентов отмечается снижение эффективности и при отсутствии АТП и сохранении терапевтической концентрации препарата в крови, что свидетельствует о том, что не все факторы, влияющие на эффект ГИБП, изучены [9].

У ряда пациентов ГИБП запускают иммунную реакцию, что приводит к образованию АТП. Нейтрализующие антитела связываются с функциональным (Fab) фрагментом молекулы ГИБП, не-нейтрализующие – с нефункциональной частью молекулы ГИБП. АТП теоретически могут влиять на эффективность [7, 8, 10–13] и/или безопасность терапии [13–15], определяя развитие выраженных/слабых нежелательных реакций (НР) – инфузионных/инъекционных (рис. 1) [16–18]. Уменьшение клинического эффекта у больных с АТП может быть объяснено образованием иммунных комплексов (ИК) между иФНО α и АТП, супрессирующих препарат и уменьшающих его терапевтическое действие. Это может быть связано с увеличением клиренса препарата вследствие наличия ИК и, соответственно, со снижением концентрации препарата в сыворотке крови [8, 15, 19–23] либо с прямой нейтрализацией фиксации иФНО α с ФНО [20]. Нейтрализация функциональной части лекарства АТП приводит к невозможности фиксации иФНО α к ФНО и, следовательно, к ингибции его биологической активности [20]. Таким образом, наличие АТП может опосредованно действовать на активность болезни через влияние и на фармакокинетику, и на фармадинамику препарата. При этом его фармакокинетика значительно зависит от особенностей пациента, так что использование стандартных доз может сопровождаться повышенным уровнем концентрации препарата в сыворотке крови и ослаблением негативного эффекта иммуногенности в ряде

случаев. Таким образом, наличие АТП ассоциируется с уменьшением частоты достижения клинического эффекта, но выявление АТП не всегда препятствует развитию клинического эффекта, т. е. у пациентов с АТП вполне может развиться хороший ответ на препарат. Так, в исследовании G.M. Bartelds и соавт. [8] показано, что минимальная активность заболевания была достигнута у 48% пациентов, получавших АДА и не имевших АТП, и в то же время у 13% больных с наличием АТП. Таким образом, наличие АТП не является облигатным фактором снижения эффективности ГИБП [8].

Первоначально иммуногенность интенсивно изучалась при использовании моноклональных антител к ФНО α [8, 13], но также была описана и при использовании ЭТЦ [21], тоцилизумаба – ТЦЗ [24] и абатацепта – АБЦ [25, 26]. Пэгилирование лекарственных средств, помимо увеличения периода полувыведения, должно способствовать снижению иммуногенности. Хотя ЦЗП является пэгилированным препаратом, частота выявления АТП при его комбинации с метотрексатом (МТ) все же составляла 5,1% [27, 28].

Определение АТП

Существует несколько методов выявления АТП. При использовании стандартного прямого и непрямого теста ELISA, имеющего высокую пропускную способность и относительно небольшую стоимость, могут наблюдаться ложноположительные результаты и неспецифическое связывание. Улучшенный метод для определения АТП включает использование ELISA и радиоиммунного антиген-связывающего теста. Этот способ определения АТП является более специфичным и чувствительным, хотя он предпочтителен при выявлении IgM-антител и может не обнаружить моновалентные IgG4-антитела [29].

На определение АТП влияет наличие в сыворотке крови высокой концентрации ревматоидного фактора (РФ) и самого препарата. РФ является IgM-антителом, которое образует комплексы с Fc-частью IgG, что может замаскировать связанные эпитопы [30]. Наличие лекарственного средства в образцах, содержащих АТП, приводит к образованию ИК, которые увеличивают клиренс препарата и, взаимодействуя с АТП *in vivo*, препятствуют определению их *in vitro* [6]. Таким образом, результаты анализа АТП *in vitro* не всегда отражают истинное содержание АТП *in vivo*. Порой разные методы дают разные результа-



Рис. 1. Возможная связь между АТП, фармакокинетикой и клинической эффективностью

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

ты при определении АТП у одних и тех же больных [12].

Процедура измерения концентрации АТП связана с некоторыми сложностями и ограничениями:

- большинство методов позволяет определять АТП только при истинной концентрации, т. е. концентрация препарата в сыворотке влияет на выявление АТП;

- различные методы дают возможность выявлять определенные специфические идиотипы и субтипы АТП;

- результаты измерений, полученные при использовании разных методов, несравнимы;

- в России не существует алгоритма принятия решения при наличии/отсутствии АТП в рутинной практике, что существенно затрудняет трактовку результатов;

- стоимость подобных исследований достаточно высока;

- отсутствуют централизованные референтные лаборатории для определения АТП.

Частота образования АТП к различным иФНОα представлена в табл. 1.

АТП к ИНФ. Среди ГИБП, применяющихся для лечения ревматических заболеваний, ИНФ – единственное химерное антитело, что должно определять и его большую иммуногенность. По данным всех авторов, и при всех заболеваниях наличие АТП с высокой степенью достоверности ($p=0,01-0,0007$) было негативно связано с концентрацией ИНФ в сыворотке крови, также отмечена обратно пропорциональная связь между наличием АТП и клиническим эффектом ($p=0,02-0,05$) и повышением риска развития инфузионных реакций [16, 22, 31–36]. Выявлена негативная связь между частотой обнаружения АТП при комбинации ИНФ с МТ и его дозой при РА [16] и при комбинации с МТ, азатиоприном (АЗА) и 6-меркаптопурином (6-МКП) при болезни Крона (БК) [33]. Отмечено также, что АТП образовывались в 2–3 раза чаще при прерывистом лечении [16].

АТП к АДА. Хотя АДА является полностью идентичным человеческому моноклональным антителом, однако и ему свойственна иммуногенность [23, 37–44]. Отмечена негативная связь между наличием АТП к АДА и концентрацией его в сыворотке крови и клиническим эффектом [8, 23, 38–42]. Выявлена негативная связь между частотой обнаружения АТП при комбинации АДА с МТ ($p<0,001$) и его дозой ($p=0,005$) [8]. Эти данные были подтверждены в исследовании CONCERTO, в котором более низкая частота образования АТП отмечалась у пациентов, получавших более высокие дозы МТ: при использовании доз 10 и 20 мг/нед АТП выявлялись у 6,1% больных, 5 мг/нед – у 13% и 2,5 мг/нед – у 21,4% [45]. В ряде исследований при Пс не отмечено образования АТП у получающих МТ [42] и получающих МТ, АЗА или 6-МКП при БК [46]. Иммунизация против АДА наблюдалась в ранние сроки лечения: так, в 67% случаев у позитивных по АТП пациентов они выявлялись в первые 280 нед терапии [8].

АТП к ЭТЦ. В ряде исследований сообщается об отсутствии АТП у больных РА [14, 47], АС [48] и ПсА [49], получавших ЭТЦ, в то время как у пациентов других групп АТП выявлялись [50–54]. В исследованиях, в которых у больных наблюдалось образование АТП, не удалось установить их связи с уменьшением концентрации ЭТЦ в сыворотке крови или уменьшением его клинического эффекта. Не было сообщений и о связи АТП с развитием нежелательных реакций (НР). Однако есть данные, указывающие на связь эффективности ЭТЦ с его концентрацией в крови [55]. Так,

через 6 мес терапии концентрация ЭТЦ у больных с хорошим ответом по критериям EULAR (медиана –IQR) составляла 3,78 (2,53–5,17) по сравнению с пациентами, достигшими умеренного ответа – 3,10 (2,12–4,47) или не ответившими на терапию – 2,80 (1,27–3,93); $p<0,05$. Хороший ответ был достигнут у 35% больных с высокой концентрацией ($>4,7$ мг/л) препарата в крови и у 16% с низкой концентрацией ($<2,2$ мг/л). Зарегистрирована достоверная связь между концентрацией ЭТЦ и выраженностью клинического ответа на терапию (коэффициент регрессии 0,54; 95% доверительный интервал – ДИ 0,21–0,86; $p=0,001$). При этом концентрация ЭТЦ в крови через 3 мес терапии позволяет предсказать клинический ответ через 6 мес лечения [56].

АТП к ГЛМ. Также есть сообщения об отсутствии АТП у пациентов с РА, леченных ГЛМ [57]. В других исследованиях частота выявления АТП к ГЛМ была низкой (см. табл. 1). Так, в двух исследованиях сообщалось о негативном влиянии АТП на концентрацию ГЛМ у больных РА, при этом в одном из них не наблюдалось снижения клинического эффекта [59], а в другом отмечено незначительное его уменьшение [60]. При появлении АТП к ГЛМ может увеличиваться риск инъекционных реакций [18].

АТП к ЦЗП. Наиболее высокая частота выявления АТП к ЦЗП отмечена у пациентов с Пс (18%) [68] и БК (17,7%) [69], которым препарат назначали повторно после перерыва в лечении. Наличие АТП ассоциировалось с небольшим снижением концентрации ЦЗП в сыворотке крови при БК [69] и незначительным уменьшением клинического эффекта при РА [63]. Связь АТП с НР проанализирована только в одном исследовании при БК и не была обнаружена [69]. Однако в этом исследовании отмечалось, что частота развития АТП была выше в группе, прерывавшей терапию (17,7%), и ниже в группе непрерывной терапии (8%).

В целом комбинация иФНОα с МТ при РА (или МТ, АЗА, 6-МКП при БК) снижает частоту образования АТП. Нет данных о способности лефлуномида предупреждать образование АТП при ревматических заболеваниях, и такая способность совершенно четко показана для комбинации МТ с моноклональными антителами. Отмечена способность МТ предупреждать появление АТП к ИНФ при РА [10, 31, 70], ПсА [36], но не при Пс. Как уже сказано выше, МТ сдерживает появление АТП к АДА у пациентов с РА, БК, АТП к ГЛМ у пациентов с РА, ПсА и АС, АТП к ЦЗП только у больных с БК. Исследований влияния МТ на частоту образования АТП к ЭТЦ не проводилось вследствие низкой частоты их образования. Есть указания на то, что внутривенное введение гидрокортизона при БК как премедикация перед инфузией ИНФ достоверно уменьшало концентрацию и частоту образования АТП [71]. Остается открытым вопрос о возможности использования МТ при АС с целью снижения иммуногенности при отсутствии терапевтических показаний для такой комбинации. В двух ретроспективных исследованиях показано, что сопутствующее назначение МТ уменьшает образование АТП при спондилоартрите (СпА) у больных, получающих ИНФ, без разделения больных с АС и СпА [31, 72]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ГЛМ при АС эта ассоциация была описана, но статистический анализ не проводился из-за малой частоты образования АТП [67]. В небольшом РКИ, включившем 60 пациентов с АС, получавших ИНФ «по потребности», использование МТ не влияло на число ответив-

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

ших на терапию, хотя в количественном выражении эффект различался у больных, получавших или не получавших МТ [73]. Таким образом, нет оснований рекомендовать использование МТ при АС для снижения иммуногенности.

Факторы, влияющие на иммуногенность

На вопрос, уменьшается ли иммуногенность при *переходе с одного иФНОα на другой*, однозначного ответа нет. Если у пациента обнаруживаются АТП при использовании первого иФНОα, риск появления АТП при использовании второго иФНОα увеличивается [74, 75]. Однако оценка эффективности АДА у больных, которым этот препарат был назначен после ИНФ, показала, что эффективность АДА не зависела от наличия АТП к ИНФ: уменьшение DAS28 было более значительным у анти-ФНО-наивных пациентов (1,7±1,5), чем у переключенных с ИНФ, но без АТП к ИНФ (ΔDAS28=0,9±1,4); p=0,009; уменьшение DAS28 у пациентов, переключенных с ИНФ, и с АТП к ИНФ (1,2±1,3), достоверно не отличалось от аналогичного показателя у анти-ФНО-наивных пациентов (p=0,262; табл. 2) [76]. В другом исследовании было показано, что эффективность ЭТЦ при переводе больных с АДА или ИНФ не зависела от наличия АТП (табл. 3) [77]: после 28 нед терапии эффективность ЭТЦ достоверно не отличалась у анти-ФНО-наивных пациентов и пациентов с АТП, переключенных с ИНФ или АДА, и наоборот, у пациентов без АТП, переключенных с АДА или ИНФ, эффективность ЭТЦ была ниже, чем у анти-ФНО-наивных пациентов.

Режим лечения. Этот фактор также может влиять на образование АТП. Предположительно использование более высоких доз ИНФ уменьшает иммуногенность, и развитие иммунологической толерантности возможно вследствие истощения иммунного ответа [70]. Имеются данные, что внутривенное введение интерферона и других лекарственных протеинов менее иммуногенно, чем внутримышечное или подкожное введение [78–80], что трудно экстраполировать на использование разных форм ГИБП. При сравнении подкожного и внутривенного введения АБЦ выявлено сла-

Таблица 1. Частота образования АТП к различным иФНОα при лечении РА, ПсА, Пс, АС и БК, а также к ТЦЗ и АБЦ при лечении РА: влияние на эффективность и безопасность ГИБП

иФНОα	РА	АС	ПсА	Пс	БК	Влияние на эффективность	Влияние на безопасность
АДА	12,4% – монотерапия [23] 0,6% – комбинация с МТ [23], 0,72% [37]	31% [39]	18% [40]	6–8,4% [23], до 45% [41]	0,04% [43], 17% [44]	Увеличение клиренса и снижение эффективности [23]	Не описано
ИНФ	24% – монотерапия, 8% – комбинация с МТ [16]	От 15,4% [31] до 29% [32]	В среднем 15–26% – монотерапия, 4% – комбинация с МТ [16], 15,4% [36]	28% [16], 35,8–51,5% [35]	3,3% – с иммунодепрессантами, 13,3% – без иммунодепрессантов [16]; 61% [33]	Возможность снижения продолжительности ответа [16]. Влияние на эффективность (R=0,63, p=0,008) и концен-трацию (R=0,74, p=0,01) [22]	Увеличение частоты инфузионных реакций [16]. Образование антител в 2–3 раза чаще при прерывистом лечении [16]
ЭТЦ	3% [52], 5,6% [51] – 6% [58]	2% [58]	1,1% [53], 7,5% [58], 18% [54]	7% [58]	–	Не отмечено	Не отмечено
ГЛМ	8% – монотерапия, 3% – комбинация с МТ [18], 3% [59], 5,6% [60]	1,4% [66], 4,1% [67], 4% (лорентгеноло- гический СпА) [18]	–	–	3% (язвенный колит) [18]	Не отмечено [18]. Уменьшение концентрации препарата без снижения клинического эффекта [59], некое снижение эффекта [60]	Увеличение риска инфузионных реакций [18]
ЦЗП	9,6% в целом, 15% – монотерапия [61], от 5% [62], 8,1% [63]	4,4% [61]	11,7% [61]	18% – на 200 мг и 25% – на 400 мг [68]	8% – непрерывная те- рапия, 18% – прерыви- стый курс [69]	Для АС и ПсА – отмечено снижение концентрации [61]	Нет данных
ТЦЗ	1,6 и 1,1% – нейтрализующие АТП [64]	–	–	–	–	Нет данных	Нет данных
АБЦ	4,8% [65]	–	–	–	–	Скорее не влияет	Скорее не влияет

И М М У Н О Г Е Н Н О С Т Ъ Г И Б П И Е Е З Н А Ч Е Н И Е В Р Е В М А Т О Л О Г И И

Таблица 2. Частота образования антител к ИНФ и клинический ответ (Δ DAS28) после 28 нед терапии АДА при наличии или отсутствии АТП к АДА ($M \pm SD$)

Показатель	Всего больных (n=235)	Больные, не получавшие иФНО α (n=183)	Больные, переведенные с ИНФ (n=52)	Больные, переведенные с ИНФ, с АТП к ИНФ (n=33)	Больные, переведенные с ИНФ, без АТП к ИНФ (n=19)
АТП к АДА, n (%)	46 (20)	32 (18)	14 (27)	11 (33)	3 (16)
DAS28	1,6 \pm 1,5	1,7 \pm 1,5	1,1 \pm 1,4	1,2 \pm 1,3	0,9 \pm 1,4
DAS28 при АТП к АДА (-)	1,8 \pm 1,4*	2,0 \pm 1,4*	1,3 \pm 1,3*	1,6 \pm 1,1*	0,9 \pm 1,4**
DAS28 при АТП к АДА (+)	0,6 \pm 1,3	0,6 \pm 1,3	0,5 \pm 1,4	0,4 \pm 1,4	0,7 \pm 1,4

* – p=0,000 при сравнении общей популяции, не получавших ИНФ, переведенных с ИНФ и имеющих антитела к ИНФ;

** – недостоверные различия.

Таблица 3. Динамика DAS28 в течение 6 мес терапии ЭТЦ у пациентов с неэффективностью АДА или ИНФ ($M \pm SD$)

Группа пациентов	Исходный DAS28	DAS28 через 6 мес	Δ DAS28
В целом, n=292	5,2 \pm 1,3	3,3 \pm 1,3	1,9 \pm 1,4
Не получавшие ГИБП, n=203	5,2 \pm 1,3	3,1 \pm 1,2	2,1 \pm 1,3
Переведенные с ГИБП, n=89	5,3 \pm 1,3	3,7 \pm 1,3	1,6 \pm 1,4
Переведенные с ГИБП, АТП (+), n=47	5,5 \pm 1,2	3,5 \pm 1,0	2,0 \pm 1,3
Переведенные с ГИБП, АТП (-), n=42	5,0 \pm 1,4	3,8 \pm 1,5	1,2 \pm 1,3

бое увеличение иммуногенности у больных, получавших лечение внутривенно [81]. При исследовании разных лекарственных протеинов, включая иФНО, было показано повышение риска появления АТП по мере увеличения длительности лечения [82].

Таким образом, оптимизация дозы ГИБП, использование их в комбинации с МТ, АЗА, 6-МКП и гидрокортизоном может привести к снижению иммуногенности иФНО α в реальной практике.

Перерывы в лечении в большей степени повышают частоту образования АТП при использовании ИНФ [16]. Прерывание лечения ЦЗП у пациентов с БК увеличивало частоту выявления АТП до 17,7% (у 37 из 209 больных) по сравнению с группой, получавшей препарат непрерывно – 8,0% (у 17 из 213 больных) [69].

Характеристики препарата. На иммуногенность ГИБП могут влиять и факторы, связанные с самим препаратом. Различная последовательность аминокислот в эндогенном и лекарственном протеине приводит к образованию АТП, наличие эпитопов в терапевтическом агенте, связывающихся с В- или Т-клетками, увеличивает иммуногенный потенциал. Структурные особенности лекарственного протеина также могут повышать риск иммунной реакции [82]. При этом большое значение имеет размер ИК, формирующихся между моноклональным антителом и протеином-мишенью. При связывании с ФНО ЭТЦ образуются ИК малого размера с максимальной молекулярной массой 300 Да, а АДА и ИНФ – ИК большего размера (4000 и 14 000 Да соответственно) [83, 84]. Формирование больших ИК приводит к возрастанию иммуногенности с увеличением потребления терапевтического агента антиген-презентирующими клетками. Большие ИК могут также прямо связываться с рецепторами В-клеток, что приводит к независимой от Т-клеток активации В-кле-

ток [85]. Отсутствие Fc-фрагмента в молекуле ЦЗП может редуцировать потребление и переработку комплексов ФНО и иФНО α антиген-презентирующими клетками, что вызывает снижение иммуногенности [86]. Однако сравнительные исследования иммуногенности целых антител и их Fab-фрагментов не проводились.

По данным клинических исследований [22, 87], снижение эффективности иФНО α вследствие иммуногенности сопровождается уменьшением продолжительности лечения этими агентами. По материалам большинства национальных регистров, достоверной разницы в продолжительности лечения разными иФНО α не отмечается (рис.2), уменьшение продолжительности лечения иФНО α при наличии АТП происходит в основном из-за НР, но не из-за неэффективности. Хотя иммуногенность ИНФ (химерного моноклонального антитела) явно выше, чем других иФНО α , выживаемость терапии, по данным многих национальных регистров, примерно одинакова [88–97].

В настоящее время, как уже упоминалось, не существует однозначных и общепринятых рекомендаций в отношении тактики лечения на основании измерения концентрации ГИБП в крови или титра АТП, хотя такие попытки предпринимались [5, 98]. Определение титра АТП или концентрации препаратов в крови проводится с научной целью, а не в рутинной практике. Это связано с рядом причин (отсутствие референтных лабораторий, высокая стоимость исследований) а также с тем, что не разработаны четкие клинические рекомендации по отбору пациентов для таких исследований и ведению пациентов с АТП.

В связи с этим хотелось бы особо подчеркнуть, что в реальной практике ревматологи должны прежде всего руководствоваться стратегией достижения цели (ремиссии или низкой активности заболевания). В случае отсутствия дос-

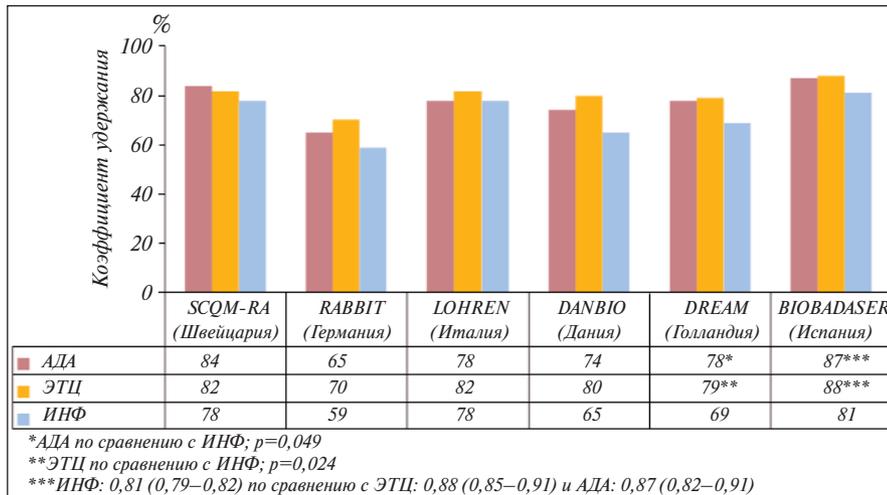


Рис. 2. Реальная клиническая практика: коэффициент удержания на терапии иФНОα при РА в течение года, по данным Европейских регистров [89–93, 97]. В большинстве регистров достоверной разницы между препаратами не отмечалось. В двух регистрах наблюдался меньший коэффициент удержания на терапии ИНФ, чем на терапии ЭТЦ и АДА. Систематического определения АТП не проводилось. Причины прекращения терапии: неэффективность, НР, а также беременность, ремиссия, решение врача и/или пациента и др.

тижения цели в течение 6 мес терапии следует внимательно оценить корректность терапевтических доз ГИБП и сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов, проверить приверженность больного лечению.

Метаанализ исследований, проведенных у больных РА, ювенильном идиопатическом артрите, ВЗК, АС, Пс, ПсА и другими СпА, в которых пациенты использовали хотя бы 1 ГИБП и в которых получены данные о АТП (данные 60 статей или тезисов, 13 982 больных), подтвердил негативное влияние АТП на эффективность иФНОα (хотя интерпретация этих данных затруднительна из значительной неоднородности групп больных); при АС в большинстве исследований не продемонстрировано достоверной разницы в эффективности терапии у серопозитивных и серонегативных по АТП пациентов, показана связь между наличием АТП и развитием реакций гиперчувствительности [99].

Заключение

1. Иммуногенность – характерное свойство высокомолекулярных, особенно белковых, препаратов (образование АТП и ИК), наблюдается при применении всех ГИБП.

2. АТП (как нейтрализующие, так и не-нейтрализующие) могут не оказывать влияния либо, наоборот, могут влиять на клиренс, эффективность иФНОα или образование ИК, либо способствовать возникновению реакций гиперчувствительности.

3. Выявление нейтрализующих или не-нейтрализующих АТП *in vitro* не всегда согласуется с результатами лечения *in vivo*.

4. Фармакодинамические и фармакокинетические параметры, особенно клиренс препарата, также могут зависеть от ряда факторов: характеристики пациента (масса тела, ожирение, пол, уровень альбуминов и др.), специфических факторов, связанных

с заболеванием (высокий уровень ФНО, высокое содержание СРБ в начале заболевания, высокая концентрация РФ и др.); характеристик препарата.

5. Данные о перекрестной иммуногенности между препаратами неоднозначны. АТП к одному иФНОα могут влиять или не влиять на риск появления иммуногенности к другим иФНОα после переключения. Наличие АТП у пациентов с неэффективностью одного иФНОα автоматически не указывает на неэффективность другого иФНОα.

6. Продолжение исследований иммуногенности ГИБП и путей ее преодоления позволят проводить персонализированную терапию при ревматических заболеваниях [99].

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletacha 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, 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» (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. (InRuss.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494
- van Vollenhoven RF. Unresolved issues in biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Apr;7(4):205-15. doi: 10.1038/nrrheum.2011.22. Epub 2011 Mar 8.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
- 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.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
- 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.
9. Bandres Ciga S, Salvatierra J, Lopez-Sidro M, et al. An Examination of the Mechanisms Involved in Secondary Clinical Failure to Adalimumab or Etanercept in Inflammatory Arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015 Apr;21(3):115-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000229.
10. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3782-9.
11. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1226-31. Epub 2007 Jan 17.
12. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203893. Epub 2014 Jan 17.
13. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):711-5.
14. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5 Suppl1):19-22.
15. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):253-6. Epub 2006 Jun 22.
16. REMICADE SPC EMA. Antibodies to infliximab may develop and have been associated with an increased frequency of infusion reactions. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 7.11.2015
17. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):241-8.
18. SIMPONI SPC EMA (The presence of antibodies to golimumab may increase the risk of injection site reactions.) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf
19. van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):253-6. Epub 2006 Jun 22.
20. van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, et al. Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):104-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201445. Epub 2012 Jul 3.
21. Taylor PC. Anti-TNF α therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med*. 2003 Jan;42(1):15-20.
22. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1739-45. doi: 10.1136/ard.2008.092833. Epub 2008 Nov 19.
23. HUMIRA® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 20.11.2015.
24. Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, et al. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: evaluation of an antidrug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(9):1597-609. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.07.021.
25. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Dec;34(12):2365-73. Epub 2007 Nov 15.
26. Weinblatt ME, Genovese MC, Schiff MH, et al. Immunogenicity is low and transient with intravenous (IV) abatacept therapy: results from a large pooled analysis of 3985 patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) and up to 8 years' exposure [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(suppl 10): 2191.
27. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):797-804. doi: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17.
28. Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Oct;41(10):1133-7.
29. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods*. 2011 Sep 30;372(1-2):196-203. doi: 10.1016/j.jim.2011.07.019. Epub 2011 Jul 29.
30. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug;20(4):431-5. doi: 10.1016/j.coi.2008.06.011. Epub 2008 Jul 19.
31. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386.
32. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1.
33. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
34. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.
35. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):534-42.
36. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):498-505. Epub 2006 Nov 17.
37. 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.
38. Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):269-74. Epub 2006 Sep 28.
39. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1787-8. doi: 10.1136/ard.2009.109702.
40. van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, et al. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):624-5. doi: 10.1136/ard.2009.108787.
41. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of

- retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):434-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10139.x.
42. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010 Feb;146(2):127-32. doi: 10.1001/archdermatol.2009.347.
43. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
44. West RL, Zelinkova Z, Wölbink GJ, et al. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;28(9):1122-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x. Epub 2008 Aug 8.
45. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1037-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769. Epub 2014 Feb 18.
46. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.
47. Hoshino M, Yoshio T, Onishi S, et al. Influence of antibodies against infliximab and etanercept on the treatment effectiveness of these agents in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *od Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):532-40. doi: 10.1007/s10165-011-0567-8. Epub 2011 Dec 16.
48. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979. Epub 2008 Mar 28.
49. 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.
50. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):141-7.
51. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;25(1):40-6.
52. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):353-63.
53. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.
54. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26.
55. Jammitski, A. 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.
56. Daïen CI, Daïen V, Parussini E, et al. Etanercept concentration in patients with rheumatoid arthritis and its potential influence on treatment decisions: a pilot study. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1533-8. doi: 10.3899/jrheum.111522. Epub 2012 Jul 1.
57. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):817-24. doi: 10.1136/ard.2011.200317. Epub 2011 Nov 25.
58. Enbrel® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, доступ от 20.11.2015.
59. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):381-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201411. Epub 2012 Jun 1.
60. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383.
61. CIMZIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human_smop_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d127, доступ от 20.11.2015.
62. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1226-34. doi: 10.1093/rheumatology/ker519. Epub 2012 Feb 16.
63. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):805-11. doi: 10.1136/ard.2008.099291. Epub 2008 Nov 17.
64. Ro-Actemra SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf, доступ от 20.11.2015.
65. ORENCIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf, доступ от 20.11.2015.
66. Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):661-7. doi: 10.1136/ard.2011.154799. Epub 2011 Oct 19.
67. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
68. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x. Epub 2012 Jun 11.
69. Lichtenstein GR, Thomsen OO, Schreiber S, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul;8(7):600-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.014. Epub 2010 Feb 1.
70. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1552-63.
71. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.
72. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828. Epub 2012 May 6.
73. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):88-97. doi: 10.1002/art.23167.

74. Bartelds GM, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Surprising negative association between IgG 1 allotype disparity and anti-adalimumab formation: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R221. doi: 10.1186/ar3208. Epub 2010 Dec 27.
75. Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012 Jun;14(2):296-302. doi: 10.1208/s12248-012-9340-y. Epub 2012 Mar 10.
76. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):817-21. doi: 10.1136/ard.2009.112847. Epub 2009 Jul 5.
77. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111. Epub 2010 Nov 10.
78. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M, et al. Immunogenicity of interferon- β in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol*. 2000 Nov;48(5):706-12.
79. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20 Suppl 6:vi3-9.
80. Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci*. 2001 Jan;90(1):1-11.
81. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):2854-64. doi: 10.1002/art.30463.
82. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002 Nov;24(11):1720-40.
83. Carpenter J, Cherney B, Lubinecki A, et al. Meeting report on protein particles and immunogenicity of therapeutic proteins: filling in the gaps in risk evaluation and mitigation. *Biologicals*. 2010 Sep;38(5):602-11. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.07.002. Epub 2010 Aug 11.
84. Kohno T, Tam LT, Stevens SR, Louie JS. Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor–Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2007 May;12(1):5-8.
85. Kim MS, Lee SH, Song MY, et al. Comparative analyses of complex formation and binding sites between human tumor necrosis factor- α and its three antagonists elucidate their different neutralizing mechanisms. *J Mol Biol*. 2007 Dec 14;374(5):1374-88. Epub 2007 Oct 22.
86. High K, Meng Y, Washabaugh MW, Zhao Q. Determination of picomolar equilibrium dissociation constants in solution by enzymelinked immunosorbent assay with fluorescence detection. *Anal Biochem*. 2005 Dec 1;347(1):159-61. Epub 2005 Sep 27.
87. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramirp S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1445-52. doi: 10.1093/rheumatology/ker124. Epub 2011 Mar 22.
88. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1245-53. doi: 10.1093/rheumatology/ket017. Epub 2013 Mar 4.
89. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. Contemp Chall in Autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2009 Sep;1173:837-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04621.x.
90. Gomez-Reino JJ, Carmona L, the BIOBADASER Group. Switching TNF-antagonists in the patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. Epub 2006 Jan 6.
91. Kievit W, Adang EM, Franssen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical data. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1229-34. doi: 10.1136/ard.2007.083675. Epub 2008 Jan 3.
92. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment response, 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.
93. Strangfeld A, Hiorse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1856-62. doi: 10.1136/ard.2008.098467. Epub 2009 Jan 6.
94. Fisher MD, Watson C, Fox KM, et al. Dosing patterns of three tumor necrosis factor blockers among patients with rheumatoid arthritis in a large United States managed care population. *Curr Med Res Opin*. 2013 May;29(5):561-8. doi: 10.1185/03007995.2013.786693. Epub 2013 Apr 3.
95. Zeidler J, Mittendorf T, Müller R, von Kempis J. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of inflammatory rheumatic diseases: dosing patterns and related costs in Switzerland from a payers perspective. *Health Econ Rev*. 2012 Sep 28;2(1):20. doi: 10.1186/2191-1991-2-20.
96. Mok CC, Chan KY, Lee KL, et al. Factors associated with withdrawal of the anti-TNF α biologics in the treatment of rheumatic diseases: data from the Hong Kong Biologics Registry. *Int J Rheum Dis*. 2014 Dec;17 Suppl 3:1-8. doi: 10.1111/1756-185X.12264. Epub 2013 Dec 30.
97. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):560-8. doi: 10.1002/art.24463.
98. Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? 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: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
99. Maneiro JR1, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013 Aug 12;173(15):1416-28. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.7430.

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.

Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему

Коротаева Т.В.

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

Выполнен анализ современных представлений об иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых в лечении псориаза и псориатического артрита. Отмечено, что иммуногенность этих лекарственных средств (ЛС) зависит от молекулярной структуры, индивидуальных характеристик пациента и используемой схемы лечения. При этом ключевыми факторами являются первичная структура препарата и его посттрансляционные модификации в процессе производства. Указано, что ряд антигенных структур может вызвать появление в организме антител к ГИБП – мышинных эпитопов, идиотопов и аллотопов, неоантигенов, образующихся в зоне стыковки гибридных белков, нелинейных эпитопов, присутствующих в агрегированных препаратах. Наиболее иммуногенными являются ГИБП со склонностью к образованию крупных иммунных комплексов с этими антителами. Антитела, которые появляются к большинству ГИБП, кроме ЛС на основе растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли α (этанерцепт), являются нейтрализующими, т. е. влияющими на эффективность терапии, особенно при длительном использовании.

Рассмотрены результаты исследований по оценке влияния антител к ГИБП на их клиническое значение. Полагают, что сама по себе иммуногенность имеет большое значение с точки зрения возникновения феномена «ускользания» ответа на терапию ГИБП и безопасности этого лечения. Обращено внимание на проблемы диагностики иммуногенности; при этом отмечено, что ни один из используемых методов лабораторной диагностики сегодня не позволяет выявлять отдельные формы и изотипы антител к ГИБП. Сделан вывод о необходимости проведения дальнейших исследований с целью стандартизации оптимальных методов диагностики нейтрализующих антител, разработки критериев прогноза ответа на терапию с учетом фактора иммуногенности, а также выявление патогенетических механизмов, ответственных за выработку антител к ГИБП. От того, являются ли эти механизмы общими для всех препаратов или они специфичны, будет зависеть и создание новых ЛС с минимальной иммуногенностью.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; иммуногенность; моноклональные антитела; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева Т.В. Иммуногенность, вызванная генно-инженерными биологическими препаратами при лечении псориаза и псориатического артрита: взгляд на проблему. Современная ревматология. 2015;9(4):13-19.

Immunogenicity induced by biologicals in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: View of the problem

Korotaeva T.V.

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

The present-day views of the immunogenicity of biological agents (BAs) used to in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis are analyzed. The immunogenicity of these medicaments is noted to depend on their molecular structure, individual patient characteristics, and used treatment regimens. As this takes place, the primary structure of the drug and its posttranslation modifications during manufacture are key factors. It is pointed out that a number of antigenic structures may give rise to the body's BA antibodies – murine epitopes, idiotopes, and allotopes, neoantigens forming in the coupling area of hybrid proteins, nonlinear epitopes present in the aggregated preparations. BAs that tend to form large immune complexes with these antibodies are most immunogenic. The antibodies to most BAs, except drugs based on soluble tumor necrosis factor- α receptors (etanercept), are neutralizing, i.e. they affect the efficiency of therapy, particularly when used over a long period of time. The results of trials evaluating the impact of antibodies to BAs on their clinical value are considered. It is believed that immunogenicity is itself of great importance in respect to the occurrence of the escape phenomenon of a response to BA therapy and to its safety. Attention is drawn to immunogenicity diagnostic problems; at the same it is noted that none of the used laboratory diagnostic techniques can reveal individual BA antibody forms and isotypes. It is concluded that there is a need for further investigations to standardize optimal methods for diagnosing neutralizing antibodies, to elaborate criteria for predicting a response to therapy in terms of an immunogenicity factor, and to reveal pathogenetic

mechanisms responsible for the production of antibodies to BAs. The design of novel medicaments with minimal immunogenicity will depend on whether these mechanisms are common to all drugs or specific.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; immunogenicity; monoclonal antibodies; biologicals.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV. Immunogenicity induced by biologicals in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: View of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):13-19.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-13-19>

Введение. В исследованиях последних лет было показано, что при лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сыворотке большинства больных обнаруживаются антитела к биологическим препаратам (АТП). Однако на процесс антителообразования влияет целый ряд факторов. Поскольку уровни антител различаются, вероятность их обнаружения во многом определяется используемым лекарственным средством (ЛС) [1]. В полной мере это относится к препаратам, применяемым при лечении псориаза и псориатического артрита (ПсА).

Установлено, что снижение эффективности препаратов связано с появлением АТП к моноклональным антителам (МАТ) — ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) и устекинумабу (УСТ), в то время как применение гибридного препарата этанерцепт (ЭТЦ) не сопровождается развитием гуморального иммунного ответа [2]. В связи с этим АТП рассматриваются в качестве гетерогенного феномена: клинические проявления обусловлены в первую очередь антигенной структурой молекулы препарата, с которой они связываются. При этом данные антитела косвенно влияют на эффективность препарата за счет изменения его фармакокинетики и фармакодинамики, поэтому для проведения адекватной биологической терапии при псориазе и ПсА необходимо учитывать концентрацию препарата в сыворотке и его иммуногенность. К настоящему времени получена информация об иммуногенности ингибиторов ФНО при лечении больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), воспалительными заболеваниями кишечника. В то же время обсуждается возможность экстраполяции полученных результатов на терапию пациентов с псориазом и ПсА, при этом появляются отдельные сообщения, подтверждающие, что проблема иммуногенности ГИБП является актуальной и для фармакотерапии этих заболеваний.

Цель исследования — анализ современных данных о проблеме иммуногенности, вызванной применением ГИБП при лечении псориаза и ПсА.

Факторы, определяющие иммуногенность препаратов. Известно, что реакция иммунной системы на ГИБП представляет собой Т-хелпер-зависимый гуморальный ответ. Это предположение подтверждается природой антител к адалимумабу (АДА) и инфликсимабу (ИНФ), которые представлены высокоаффинными подтипами IgG, в основном IgG1 и IgG4 [3]. Иммуногенность каждого препарата зависит от его структуры, индивидуальных характеристик пациента и используемой схемы лечения. При этом ключевыми факторами являются первичная структура ЛС и его посттрансляционные модификации.

Ряд антигенных структур может вызвать появление АТП. В частности, причиной гуморальной реакции могут стать мышинные эпитопы, которые имеются в химерных и гуманизированных МАТ и других биологических препаратах, идиотопы и аллотопы, присутствующие во всех МАТ, неонан-

тигены, образующиеся в зоне стыковки гибридных белков, нелинейные эпитопы, присутствующие в агрегированных препаратах, а также чужеродное гликозилирование [4–6].

Несмотря на то что препараты, состоящие полностью из человеческих МАТ, например АДА и УСТ, по сравнению с химерными МАТ (ИНФ) обладают гораздо меньшей иммуногенностью, тем не менее они также способны вызывать выработку античеловеческих антител [5]. АТП, как правило, представляют собой антиидиотипические антитела, направленные против центра связывания ГИБП, поскольку эти ЛС не входят в иммуноглобулиновый набор организма человека. Гуморальная реакция на АДА у пациентов с РА ограничивается выработкой антител к эпитопам центра связывания ФНО, вследствие чего антитела к АДА обладают в основном нейтрализующим действием (т. е. блокируют связывание препарата со свободным ФНО α) [3].

Организм пациента без антител G1m(a) и G1m(x) может выработать антитела к этим аллотопам ИНФ, хотя данные, однозначно подтверждающие наличие антиаллотипических антител у пациентов, которые получали АДА или ИНФ, отсутствуют [7]. При использовании ЛС на основе гибридных белков, в частности ЭТЦ, который представляет собой комбинацию рецептора к ФНО и Fc-участка человеческого иммуноглобулина, иммуногенные эпитопы могут располагаться в области стыковки этих двух фрагментов [5]. Область стыковки не участвует в процессе связывания препарата с мишенью, поэтому, как было отмечено выше, к ЭТЦ вырабатываются только не-нейтрализующие, т. е. не влияющие на эффективность терапии, антитела [1].

Наиболее иммуногенными являются ГИБП со склонностью к образованию крупных иммунных комплексов с АТП. Крупные иммунные комплексы усиливают иммуногенность за счет активации В-лимфоцитов и последующего интенсивного перекрестного «сшивания», усиления поглощения и переработки препарата, а также презентации препарата, которая активирует Т-хелперы и стимулирует образование высокоаффинных изотипов IgG к препаратам [3–6].

Кроме того, по мнению специалистов Европейского агентства лекарственных средств, иммуногенный потенциал белка связан с загрязнениями субстанции при производстве и обработке ГИБП. Иммуногенность препарата зависит и от его стабильности и наличия вспомогательных веществ [8]. Следовательно, даже небольшие изменения в процессе производства могут повлиять на гликозилирование, от которого также зависит иммуногенность препарата. Консервативные углеводные остатки млекопитающих снижают иммуногенность за счет уменьшения степени агрегации продукта и защиты иммуногенных эпитопов, в то время как чужеродные гликоформы, наоборот, повышают иммуногенность. Химические модификации, в частности окисление, дезаминирование, альдегидные модификации, происходящие в ходе производственных процессов, а также

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

in vivo (в основном при воспалительной реакции), также могут влиять на иммуногенность [5–8].

Иммуногенность ГИБП может быть снижена за счет защиты эпитопов с помощью пэгилирования, которое, в частности, используется при производстве ингибитора ФНО цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) [6]. Однако недавно получены данные о возможности выработки антител к полиэтиленгликолю, которые могут вызывать неблагоприятные клинические эффекты [7].

Оценивая влияние индивидуальных характеристик больных на иммуногенность АТП, следует отметить, что не у всех пациентов, в одинаковых условиях получающих один и тот же препарат, в сыворотке появляются антитела к этому ЛС. Однако при появлении антител к первому назначенному ингибитору ФНО вероятность иммунной реакции при введении второго препарата повышается, предположительно, в силу генетической предрасположенности [9]. Существует мнение о связи между генотипом, определяющим особенности продукции интерлейкина (ИЛ) 10, и появлением антител к АДА [10, 11].

На риск сенситизации (сенсбилизации) могут влиять также доза препарата (в первую очередь концентрация в сыворотке), путь введения и длительность лечения [4]. Показано, что внутривенное введение препаратов сопровождается иммунологическими реакциями реже, чем внутри- и подкожное введение. Согласно результатам исследований EXPRESS II и SPIRIT, АТП у пациентов с псориазом, которым назначали ИНФ в дозе 3 мг/кг, выявлялись чаще, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 5 мг/кг. Аналогично в исследованиях RHOENIX I и II было продемонстрировано, что при назначении 45 мг УСТ вероятность появления АТП выше, чем при назначении дозы 90 мг. При этом различия были более выраженными у пациентов с массой тела свыше 100 кг [12]. Было высказано предположение, согласно которому использование большой дозы ИНФ снижает иммуногенность препарата за счет истощения реакции иммунной системы [13].

У пациентов с псориазом, которым проводилась терапия АДА, АТП обычно выявлялись в течение первых 6 мес лечения [14]. Транзиторные антитела обнаруживались у небольшой части пациентов, которым был назначен АДА [14], несколько чаще – у больных, получавших ЭТЦ [15]. Титр АТП у некоторых больных со временем снижается, что указывает на развитие иммунологической толерантности [3]. При этом для развития стойкой толерантности необходимо постоянное воздействие препарата на организм. В связи с этим эксперты Европейского медицинского агентства подчеркивают, что длительное, постоянное введение препарата сопровождается меньшим риском иммунологических реакций, чем краткосрочное и нерегулярное применение ЛС [8]. Так, согласно данным исследования EXPRESS II, нерегулярное введение ИНФ при псориазе повышает риск появления АТП, в то время как в исследовании RHOENIX I лишь у 4,4% пациентов с псориазом после прекращения и последующего возобновления введения УСТ были выявлены АТП [12].

Как правило, иммунологическая реакция против ГИБП выражена слабее, если параллельно проводится терапия иммуносупрессором, например метотрексатом (МТ), который подавляет пролиферацию активированных лимфоцитов и снижает активность регуляторных Т-лимфоцитов [16].

В исследовании IMPACT2, посвященном оценке эффективности и безопасности терапии ИНФ при ПсА, 47% пациентов параллельно получали МТ (средняя доза составила 16 мг в неделю) [17]. На 66-й неделе у пациентов, которым проводилась монотерапия ГИБП, антитела выявлялись в 26,1% случаев, в то время как при сопутствующем назначении МТ доля пациентов с выявленными АТП составила 3,6%. Концентрация антител отрицательно коррелировала с выраженностью ответа по критериям Американской коллегии ревматологов – 20% улучшением (ACR20), появление АТП было ассоциировано с повышением риска развития инфузионных реакций в 3,5 раза.

Е. Discoureu и соавт. [18] при длительном лечении оценивали связь между концентрацией ИНФ в крови и уровнем антител к нему у 108 больных с ревматическими заболеваниями – 17 с РА и 91 со спондилоартритами (СпА). В обеих группах обнаружена связь между низкой концентрацией ИНФ в крови, появлением нейтрализующих антител и более низким ответом на терапию. У больных со СпА частота появления АТП при сопутствующем назначении МТ была значительно ниже: доля пациентов с антителами, которые не получали МТ, составила 32% (25 из 77), в то время как при сопутствующем назначении МТ пациенты с АТП отсутствовали (0 из 14; $p=0,03$). Исследователи полагают, что различия в базовых дозах и схемах применения МТ при РА и СпА могут обуславливать различную степень проявления иммуногенности и оказывать влияние на длительное применение ингибиторов ФНО α при этих заболеваниях.

Влияние АТП на клинический эффект препарата. Показано, что нейтрализующие антитела появляются в сыворотке больных с ревматическими заболеваниями в ответ на введение главным образом ИНФ и АДА, в меньшей степени – УСТ [2, 18–21]. Эти антитела могут привести к снижению терапевтической эффективности ЛС вследствие блокады сайта связывания и ускорения элиминации препарата в связи с формированием иммунных комплексов. Так, показано, что у пациентов с псориазом антитела к УСТ усиливают выведение препарата на 35% [20], а наличие антител к АДА связано с более низкой минимальной и сывороточной концентрацией препарата [2, 14]. Есть мнение, что наличие АТП не влияет на клинический эффект, пока они не снижают концентрацию активного препарата ниже терапевтической [3]. Кроме того, полагают, что не-нейтрализующие антитела связываются с эпитопами вне области связывания, поэтому они не влияют на клиническую активность препарата. В частности, в случае с ЭТЦ были обнаружены только такие, не-нейтрализующие антитела, и их появление не приводило к снижению эффективности препарата [2, 22].

Иммунные реакции против ГИБП различаются по своим последствиям. Так, умеренный ответ не приводит к какому-либо клиническим проявлениям, в то время как выраженная гуморальная реакция может свести к минимуму эффективность препарата и потенциально явиться причиной таких угрожающих состояний, как инфузионные реакции [4, 8, 14, 23]. При этом, по мнению ряда авторов, сама по себе иммуногенность более важна с точки зрения не первичной неэффективности, а потери ответа на терапию ГИБП. Так, в одном из исследований в группе из 45 пациентов с хорошо контролируемым псориазом на протяжении 18 мес с помощью ингибиторов ФНО α остаточная концентрация

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

препарата была примерно одинаковой, ни у кого из них не были обнаружены АТП [24]. В то же время на фоне длительного (52 нед) лечения АДА у 22% больных ПсА обнаруживали нейтрализующие АТП, которые значительно снижали как концентрацию препарата в крови, так и клиническую эффективность терапии, особенно у пациентов без сопутствующего приема МТ [25]. Сходные данные опубликованы недавно М. Zisapel и соавт. [26], которые проанализировали краткосрочные (3 мес) результаты терапии ингибиторами ФНО α у 93 больных с различными клиническими формами ПсА, из них 25% пациентов принимали МТ в различных дозах. Несмотря на то что у 77% пациентов концентрация препаратов в крови соответствовала терапевтической, у части больных обнаруживали АТП. Так, нейтрализующие антитела к АДА и ИНФ обнаруживали у 29 и 21% пациентов соответственно, тогда как на фоне лечения ЭТЦ эти антитела выявлены не были. У пациентов с определяемым уровнем АТП концентрация АДА, ИНФ в крови и терапевтический ответ были заметно ниже, а активность ПсА — выше. При этом сопутствующий прием МТ существенно снижал выработку АТП, что позволило авторам сделать вывод о необходимости применения комбинированного лечения ингибиторами ФНО α и МТ при ПсА.

Анализ данных крупных регистров больных с псориазом и ПсА свидетельствует о том, что сопутствующее применение МТ не только способствует лучшему ответу на терапию, но и позволяет более длительно использовать ГИБП у этого контингента больных. Такие результаты представлены, в частности, в норвежском регистре базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у больных ПсА — NOR-DMARD [27]. Следует отметить, что необходимость сопутствующей терапии МТ при применении ингибиторов ФНО α признается сейчас и для АС, хотя по существующим рекомендациям этого не требуется [28]. По данным Датского национального регистра биологических препаратов (DANBIO), у 39% больных ПсА при применении главным образом ингибиторов ФНО α наблюдался феномен «ускользания эффекта», что требовало замены одного препарата на другой. По данным этого регистра, в течение ряда лет из ингибиторов ФНО α сначала использовались ИНФ и АДА, а в качестве препарата второй и третьей линии — ЭТЦ (у 49 и 39% больных соответственно) [29]. По-видимому, в связи с этим в странах, где для лечения ПсА среди ингибиторов ФНО α первым назначается ЭТЦ, частота отмены из-за неэффективности ГИБП является относительно низкой и составляет 7% [30].

В целом на результаты лечения ингибиторами ФНО α больных ПсА оказывают влияние клинические, генетические, молекулярные факторы, а также курение, повышение индекса массы тела, наличие сердечно-сосудистой коморбидности и образование нейтрализующих АТП.

В последнее время вопросам первичной и вторичной неэффективности ГИБП в аспекте их длительного применения уделяется большое внимание, что отражено в рекомендациях по гармонизации лечения ГИБП аксиальных и периферических форм СпА, в том числе ПсА. Недавно Манчестерским академическим научным центром по охране здоровья (MANHC) разработан алгоритм назначения оптимального ингибитора ФНО α при ПсА и мониторинга его эффективности. Впервые в рамках рекомендаций показана возможность изменения дозы ГИБП при наступлении ре-

миссии, а также представлен порядок действий врача при неэффективности лечения в любой момент от начала терапии. Рекомендуется в первую очередь оценить комплаентность, сопутствующий прием БПВП (главным образом МТ в подкожной форме), курение, массу тела пациента, а также провести дополнительные исследования на наличие АТП и определить концентрацию ГИБП в крови. Отмечено, что среди ингибиторов ФНО α первым следует назначать ЭТЦ (энбрел) как менее иммуногенное ЛС [31].

Клиническая эффективность препаратов при псориазе снижается при наличии антител к ИНФ [32], АДА [14, 33] и УСТ [20]. При этом было показано, что в исследованиях, посвященных лечению псориаза АДА или ИНФ, остаточные концентрации препаратов коррелировали с клинической эффективностью, они были значительно ниже у пациентов с АТП [14]. Наличие АтБП снижает вероятность получения хорошего клинического ответа у пациентов, которым препарат был назначен повторно после перерыва. Существует также косвенные данные об эффективности ИНФ: у пациентов с интермиттирующим течением титр антител выше, а выраженность клинического ответа у пациентов с АТП, появившимися на 10-й неделе, спустя 50 нед была ниже, чем у пациентов без АТП [34]. В то же время у большей части пациентов, леченных ЭТЦ, после прекращения и последующего возобновления терапии уровень клинического ответа не менялся [35].

Иммуногенность и безопасность ГИБП. Показано, что больные с АТП более склонны к развитию анафилактических реакций при введении ГИБП, в число которых входят синдром высвобождения цитокинов, а также гиперчувствительность 3-го типа [4, 8, 16]. Установлено, что у пациентов с антителами к ИНФ чаще возникают системные реакции при введении препарата [32], а инъекции АДА и ЭТЦ чаще сопровождаются местными реакциями [36].

Имеются данные о повышенном риске тромбозомболических осложнений у пациентов с АТП. В исследовании с участием 272 пациентов с РА, которых лечили АДА, было показано, что наличие антител сопровождается повышенным риском венозных и артериальных тромбозомболических осложнений (отношение рисков 7,6; 95% доверительный интервал — ДИ — 1,3–45,1; $p=0,025$) [37]. Иммуные комплексы также могут влиять на риск развития тромбозомболии, хотя полученные в настоящее время данные указывают на то, что это не единственный фактор, так как у подавляющего большинства пациентов наблюдается хроническая циркуляция малых иммунных комплексов [3].

Антитела и комплаентность. Иммуногенность оказывает влияние и на длительность приема препарата, как было продемонстрировано в одном из исследований [24]. Пациенты без АТП, которые получали ИНФ, с большей вероятностью придерживаются режима приема препарата длительное время [32]. У больных с ранним появлением антител к ИНФ чаще отмечается последующее прекращение терапии либо увеличение дозы препарата, необходимость которого диктуется недостаточной выраженностью клинического ответа [38].

Существует подтверждение того, что высокая продолжительность лечения ИНФ, согласно датской базе данных DERMBIO, сочетается с увеличением дозы, которое направлено на восстановление эффективности, что в свою очередь сопровождается увеличением затрат на лечение [39]. В то же время исследование OSCAR, в котором приняли

И М М У Н О Г Е Н Н О С Т Ъ Г И Б П И Е Е З Н А Ч Е Н И Е В Р Е В М А Т О Л О Г И И

участие 650 пациентов с псориазом, показало, что терапия ЭТЦ продолжается дольше, чем терапия ИНФ и АДА; эти различия исследователи связывают с иммуногенностью последних препаратов [40]. Было показано, что при РА иммуногенность определяет ответ пациента на второй ингибитор ФНО, при этом у пациентов с АТП переключение на ЭТЦ сопровождалось более выраженным терапевтическим ответом, чем у пациентов без АТП [41].

Для изучения процесса развития иммуногенности необходима разработка тестов, которые позволят обнаруживать антитела, входящие в состав иммунных комплексов. Необходимы также методы, с помощью которых можно оценить клинические последствия иммуногенности и определить этапы, на которых измерение и мониторинг титра АТП позволят улучшить результат терапии.

В последнее время большое внимание уделяется не только обнаружению АТП, но и определению концентрации препарата в крови. В перспективе эффективными могут оказаться выявление пациентов с потенциально повышенным риском иммуногенности при применении этих препаратов, а также поиск фармакогенетических маркеров этого феномена (таких как появление антинуклеарных антител у пациентов, получающих ингибиторы ФНО α или наличие антител у нелеченых пациентов). Таким пациентам следует назначать препараты с низкой иммуногенностью (например, с модифицированными Т-клеточными эпитопами, которые не связываются с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости II) [42] или включать их в программы, предназначенные для увеличения толерантности [43].

Одним из решений этой проблемы может стать комбинированное с ингибиторами ФНО α назначение иммуносупрессивной терапии, в частности МТ [44]. Показано, что именно применение МТ, а не других БПВП (лефлуномид, циклоспорин, азатиоприн) способствует поддержанию концентрации АДА на должном уровне в процессе лечения больных РА и ПсА [45]. В последнее время обсуждается вопрос о «достаточной» для предотвращения образования АТП дозе МТ. Показано, что наименьшее число пациентов с РА с АТП, которые образовывались на фоне лечения АДА, было в группе со средней (12,5–20 мг/нед) и высокой ($\geq 22,5$ мг/нед) дозой препарата [46]. Таким образом, иммуногенность является одной из основных проблем, которые приходится решать в процессе разработки биоэквивалентных препаратов для их успешного клинического применения.

Проблемы диагностики иммуногенности. В настоящее время ни один из используемых методов лабораторной диагностики не позволяет выявлять отдельные формы и изоформы АТП. Иммуноферментный и радиоиммунологический методы анализа позволяют обнаружить свободные антитела, однако не способны выявить те, которые уже сформировали иммунные комплексы с молекулами препарата [47]. Твердофазный иммуноферментный анализ высокочувствителен, но менее специфичен, и поэтому часто дает ложноположительные результаты [48]. Большинство сведений об иммуногенности, имеющихся к настоящему времени, было получено на основании результатов тестов, которые могут выявить АТП только в том случае, если их концентрация превышает уровень препарата в сыворотке. При этом используемые диагностические тесты не выявляют антитела в иммунных комплексах и не могут оценить их аффинность. В силу этих ограничений число пациентов с

АТП может быть гораздо больше, чем определяется, в то же время роль этих антител у пациентов с низкой минимальной концентрацией препарата может быть переоценена [3].

Необходимо отметить, что прямое сравнение иммуногенности двух ГИБП ограничено в связи с отсутствием стандартизированных тестов и возможностью лекарственного взаимодействия. Лекарственное взаимодействие зависит от валентности вещества; например, моноклональные IgG4 в результате обмена антиген-связывающими фрагментами (Fab) *in vivo* становятся моновалентными, а пэгиллированные Fab-фрагментные препараты, например ЦЗП, по сравнению с другими бивалентными мАТ реже вызывают реакции взаимодействия [49].

Внедрение в рутинную практику измерения концентрации препарата и титра АТП позволяет оптимизировать терапию ГИБП [50]. Однако АТП представляют собой гетерогенную группу с различными аффинитетом, изоформами и нейтрализующей способностью; эти антитела могут появиться на раннем этапе, когда клиническая эффективность еще сохраняется, могут сохраняться на низком уровне, присутствовать лишь в иммунных комплексах. Кроме того, их присутствие может быть транзиторным.

Безусловно, для интеграции тестов на определение АТП в ежедневную практику необходимо понимать их клиническое значение. Помимо этого, необходима разработка надежных стандартизированных и чувствительных методов, которые позволяют достоверно интерпретировать данные и проводить сравнение результатов между лабораториями. В настоящее время наиболее достоверным методом прогнозирования клинической эффективности остается определение концентрации свободного препарата (т. е. молекул препарата, не связанных с АТП), что позволяет оптимизировать дозу ЛС. Однако пока такой подход был использован только при РА [51].

Заключение. Как известно, основной целью лечения псориаза и ПсА является достижение ремиссии. У части пациентов ремиссию можно получить при прекращении терапии либо за счет увеличения интервала дозирования; в таких случаях предпочтительна гибкость дозирования. Поскольку интермиттирующая терапия может привести к появлению АТП у некоторых пациентов, для нее больше подходят препараты, введение которых не сопровождается иммунологическими реакциями (например, ЭТЦ). Измерения концентрации препарата и титра антител могут позволить оптимизировать терапию ГИБП. Полагают, что в будущем следует ожидать интеграции этих аспектов в клиническую практику [41]. Среди ГИБП, действие которых направлено на блокирование различных цитокинов (ФНО α , ИЛ12/23), только ЭТЦ характеризуется образованием не-нейтрализующих антител, появление которых не влияет на результаты терапии даже при длительном применении.

В последние годы важнейшим этапом разработки новых ГИБП является компьютерное моделирование, одна из задач которого – прогностическая оценка иммуногенности препарата. Его результаты позволяют выявить наличие эпитопов, способных связываться с человеческим лейкоцитарным антигеном 2-го класса, и с помощью методов генной инженерии удалить из молекулы будущего препарата Т-хелперные эпитопы или внести толерогенные последовательности [4].

Для снижения неблагоприятных эффектов, обусловленных АТП, которые, как установлено в настоящее время, имеют существенное значение для здравоохранения и экономики в целом, необходимо направить усилия на разработку методов оценки, профилактики и лечения явления иммуногенности ГИБП. При этом необходимы доклиниче-

ские исследования с целью выработки критериев прогноза иммуногенности и выявления патогенетических механизмов, ответственных за образование АТП [52]. От того, являются ли эти механизмы общими для всех препаратов или они специфичны, будет зависеть и создание новых ЛС с минимальной иммуногенностью.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Oct;9(10):949-58. doi: 10.1586/1744666X.2013.836060.
- Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73. doi: 10.1111/bjd.12654.
- Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Mar;9(3):164-72. doi: 10.1038/nrrheum.2013.4. Epub 2013 Feb 12.
- Parenty A, Myler H, Amaravadi L, et al. New FDA draft guidance on immunogenicity. *AAPS J*. 2014 May;16(3):499-503. doi: 10.1208/s12248-014-9587-6. Epub 2014 Mar 29.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologics: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):211-5.
- Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):539-51.
- Schellekens H, Hennink WE, Brinks V. The immunogenicity of polyethylene glycol: facts and fiction. *Pharm Res*. 2013 Jul;30(7):1729-34. doi: 10.1007/s11095-013-1067-7. Epub 2013 May 15.
- European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London: EMA; 2004 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf)
- Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012 Jun;14(2):296-302. doi: 10.1208/s12248-012-9340-y. Epub 2012 Mar 10.
- Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:38-42. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02827.x.
- Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther*. 2002 Nov;24(11):1720-40; discussion 1719.
- Jullien D. Anti-drug antibodies, auto-antibodies and biotherapy in psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Apr;139 Suppl 2:S58-67. doi: 10.1016/S0151-9638(12)70112-6.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intra-venous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-W.
- Menting SP, van Lü mig PP, de Vries AC, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: oneyear follow-up. *JAMA Dermatol*. 2014 Feb;150(2):130-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8347.
- Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):719-26. doi: 10.1001/archderm.143.6.719.
- Food and Drug Administration. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. FDA: Rockville, 2013; MD (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM338856.pdf>).
- Antoni C, Krueger GG, de Valm K, et al; IMPACT2 Trial Investigators. 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.
- Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 27;13(3):R105. doi: 10.1186/ar3386.
- Bender NK, Heilig CE, Droll B, et al. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):269-74. Epub 2006 Sep 28.
- Zhu Y, Shankar G, Yeilding N, et al. Immunogenicity assessment of ustekinumab in Phase 3 studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 19th Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; 6-10 October 2010. Gothenburg; 2010. P. 563.
- Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200828. Epub 2012 May 6.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3 Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07919.x.
- Meyer MW, Zachariae C, Bendtzen K, et al. Lack of anti-drug antibodies in patients with psoriasis well-controlled on long-term treatment with tumour necrosis factor inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jul;92(4):362-4. doi: 10.2340/00015555-1376.
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554.
- Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakisri N, et al. Prevalence of TNF- α bloker immunogenicity in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685. Epub 2014 Nov 15.
- Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):132-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202347. Epub 2013 Jan 3.
- Lie E, Kristence LE, Forsblad-d'Elia H, et al, for the ARTIST Study Group. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):970-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206616.
- Glintborg B, Ostergaard M, Krogh N, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1213-23. doi: 10.1002/art.37876.
- Soubrier AS, Belle-Philippe P, Ramdane-Sebbane N, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumor necrosis factor α therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: A twelve year «real-life» experience. *Joint Bone Spine*. 2015 Jan;82(1):31-7.

- doi: 10.1016/j.jbspin.2014.08.001. Epub 2014 Oct 11.
31. Reid V, Castelin M, Parker B, Ho P. Harmonised biologics pathway for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Manchester: MAHSC; 2014.
32. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.
33. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010 Feb;146(2):127-32. doi: 10.1001/archdermatol.2009.347.
34. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, et al. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2013 Jan;40(1):39-42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01679.x. Epub 2012 Oct 5.
35. Ortonne J-P, Griffiths C, Dauden E, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3(6):657-65. doi: 10.1586/17469872.3.6.657.
36. Bavbek S, Aydxn O, Ataman S, et al. Injection-site reaction to etanercept: role of skin test in the diagnosis of such reaction and successful desensitization. *Allergy.* 2011 Sep;66(9):1256-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02601.x. Epub 2011 Apr 21.
37. Korswagen LA, Bertelds GM, Kriekkaert CLM, et al. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies. *Arthritis Rheum.* 2011 Apr;63(4):877-83. doi: 10.1002/art.30209.
38. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(12):3782-9. doi: 10.1002/art.22214.
39. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of Infliximab during psoriasis treatment: an observational study. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jul;92(4):355-7. doi: 10.2340/00015555-1230.
40. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, et al. Survival rate of anti-TNF alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study. *Br J Dermatol.* 2013 Sep;169(3):666-72. doi: 10.1111/bjd.12422.
41. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011 Feb; 70(2):284-8. doi: 10.1136/ard.2010.135111. Epub 2010 Nov 10.
42. Yanover C, Jain N, Pierce G, et al. Pharmacogenetics and the immunogenicity of protein therapeutics. *Nat Biotechnol.* 2011 Oct 13;29(10):870-3. doi: 10.1038/nbt.2002.
43. Scott DW. Inhibitors - cellular aspects and novel approaches for tolerance. *Haemophilia.* 2014 May;20 Suppl 4:80-6. doi: 10.1111/hae.12407.
44. Dervieux T, Weinblatt ME, Kivitz A, et al. Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):908-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202591. Epub 2012 Nov 17.
45. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying drugs. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):474-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206588. Epub 2014 Nov 28.
46. Kriekkaert CL, Nurmohamed M, 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.
47. Hart MH, de Vrieze H, Wouters D, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods.* 2011 Sep 30;372(1-2):196-203. doi: 10.1016/j.jim.2011.07.019. Epub 2011 Jul 29.
48. Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1739-45. doi: 10.1136/ard.2008.092833. Epub 2008 Nov 19.
49. Rispens T, Hart MH, Ooijevaar-de Heer P, et al. Drug interference in immunogenicity assays depends on valency. *J Pharm Biomed Anal.* 2013 Nov;85:179-85. doi: 10.1016/j.jpba.2013.07.022. Epub 2013 Jul 30.
50. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Dec;72(12):1947-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220. Epub 2012 Dec 6.
51. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Epub 2014 Jan 17.
52. Brinks V, Weinbuch D, Baker M, et al. Preclinical models used for immunogenicity prediction of therapeutic proteins. *Pharm Res.* 2013 Jul;30(7):1719-28. doi: 10.1007/s11095-013-1062-z. Epub 2013 May 7.

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

Голimumаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности

Каратеев Д.Е.

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

В обзоре рассматриваются особенности голimumаба (ГЛМ), представителя группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , в первую очередь с точки зрения сравнения показателей иммуногенности с другими препаратами этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт). Показано, что ГЛМ, несмотря на принципиальное сходство с другими генно-инженерными биологическими препаратами из категории моноклональных антител, характеризуется значительно меньшей частотой обнаружения антител к препарату, высокой стойкостью сывороточной концентрации и высокой стабильностью достигнутого уровня клинического ответа.

Ключевые слова: голimumаб; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; псориаз; воспалительные заболевания кишечника; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; иммуногенность.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Голimumаб в лечении воспалительных заболеваний: роль иммуногенности. Современная ревматология. 2015;9(4):20-24.

Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity Karateev D.E.

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

The review considers the specific features of golimumab (GLM), a representative of a group of tumor necrosis factor- α inhibitors primarily by comparing its immunogenicity parameters with other drugs in this group (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept). Despite its fundamental similarity with other biologicals from a category of monoclonal antibodies, GLM is shown to be characterized by a significantly lower detection rate for antibodies to the drug and by its high serum concentration stabilities and a sustained clinical response.

Keywords: golimumab; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; psoriasis; inflammatory bowel diseases; tumor necrosis factor- α inhibitors; immunogenicity.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE. Golimumab in the treatment of inflammatory diseases: A role of immunogenicity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):20-24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-20-24>

Голimumаб¹ (ГЛМ) относится к группе ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) из класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). На сегодня ГЛМ последний (пятый) зарегистрированный в мире и в Российской Федерации препарат этой группы. Очевидно, что позиционирование препарата, у которого имеются хорошо известные и широко применяемые «однотипники», такие как инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП), изначально представляется более сложным, чем его предшественников.

Место, которое занимает препарат в терапии того или иного заболевания (группы заболеваний), зависит от комплекса характеризующих его параметров: клиническая эффективность, безопасность, стоимость и удобство применения, наличие положительного опыта использования у врачей и больных. Обширные метаанализы опубликованных данных демонстрируют, что ГИБП в целом и иФНО α в частности на групповом уровне имеют приблизительно равную клиническую эффективность и сопоставимую безопасность при воспалительных ревматических за-

болеваниях, в первую очередь при ревматоидном артрите (РА), псориазическом артрите и анкилозирующем спондилите (АС) [1–4], а также при псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) [5–8]. Однако в последнее время появился ряд регистровых исследований, которые демонстрируют существенные различия между препаратами этой группы в реальной практике [9–12].

Поэтому в настоящее время на первый план выходят параметры, определяющие возможность длительного эффективного и безопасного лечения, такие как иммуногенность [13, 14]. Как известно, ГИБП представляют собой белковые молекулы – моноклональные антитела (МАТ), их фрагменты или гибридные белки, содержащие фрагменты иммуноглобулинов, – и поэтому обладают выраженными антигенными свойствами. Образование антител к препарату (АТП) вызывает существенное изменение его фармакологических характеристик [15].

Было показано, что образование АТП приводит к сывороточной концентрации иФНО α , обратно пропорциональной концентрации антител, и связано не только со снижением уровня препарата, но и с аллергическими реакциями и ухудшением ответа на лечение [16]. Механизм влияния АТП на фармакокинетику ГИБП обусловлен не-

¹ Симпони®, производитель ООО МСД Фармасьютикалс, Российская Федерация, рег. уд. ЛП-001686 от 02.05.2012.

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

сколькими процессами: повышением поглощения образующихся иммунных комплексов ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к уменьшению биодоступности и/или повышению клиренса препарата; ограничением проникновения в ткани, в результате чего происходит снижение объемов распределения; иногда наблюдаются депонирование препарата и формирование более устойчивой его концентрации [17]. Изменение фармакокинетических свойств ГИБП может быть ранним признаком образования АТП. Кроме того, когда АТП связываются с молекулой ГИБП, то формирование циркулирующих иммунных комплексов может привести к изменению системного действия препарата [18].

Снижение образования АТП с помощью сопутствующей иммуносупрессивной терапии, строгих режимов дозирования с целью индуцирования толерантности способно улучшить фармакокинетические параметры и клиническую эффективность ГИБП, в том числе наиболее иммуногенных иФНО α ИНФ и АДА. Предложены схемы мониторинга АТП в качестве средства оптимизации назначения ГИБП, в том числе при необходимости переключения на другие препараты [19, 20]. К сожалению, методические аспекты определения АТП до сих пор остаются сложными и недостаточно стандартизированными, что создает трудности при сравнении результатов различных исследований. В целом данные клинических исследований различных иФНО α – это хороший пример того, как иммуногенность влияет на фармакокинетику и эффективность лечения ГИБП [20].

Иммуногенность ГИБП зависит от различных факторов, в том числе связанных с самим препаратом (отличие аминокислотной последовательности от человеческой, изменение гликозилирования), с процессом его производства и другими техническими процедурами (наличие агрегации, загрязняющих примесей, условия хранения, дозы и продолжительность лечения, пути введения), с характеристиками пациентов (генетический фон и иммунный статус пациента вследствие болезни) [15, 21, 22]. Различный эффект, который может оказывать образование АТП при использовании разных препаратов, объясняется, в частности, тем, что к разным молекулам в разных ситуациях могут образовываться антитела разных типов, в первую очередь нейтрализующие (т. е. конкурирующие с препаратом за субстрат и тем самым меняющие не только его фармакокинетику, но и фармакодинамику) и ненейтрализующие (изменяющие преимущественно фармакокинетику) [16]. Ключевые иммунологические нарушения, такие как гиперпродукция провоспалительных цитокинов при РА, также могут увеличить частоту и интенсивность иммунного ответа на ГИБП [18]. Поэтому отмечаются существенные различия в проявлениях иммуногенности при применении разных ГИБП и у разных категорий больных. Так, известно, что иммуногенность максимально выражена для полных МАТ, состоящих из чужеродного белка (химерные, гуманизированные) по сравнению с ГИБП, содержащими лишь фрагменты иммуноглобулинов и имеющими состав, аналогичный человеческим белкам. Кроме того, иммуногенность имеет большее клиническое значение для иФНО α , чем для ГИБП других классов (по крайней мере в случае лечения ревматических заболеваний).

Среди всех ГИБП наиболее иммуногенным считается ИНФ – химерное МАТ, выработка АТП к которому наблю-

далась в среднем у 30–35% больных [20], при этом АТП в значительной части случаев были нейтрализующими и их появление ассоциировалось с заметным снижением клинической эффективности. В связи с этим у пациентов, которым назначают терапию ИНФ, обязательны сопутствующая иммуносупрессивная терапия и строгий режим дозирования в соответствии с зарегистрированной инструкцией, чтобы индуцировать толерантность и снизить образование АТП. К полным человеческим МАТ относятся два иФНО α : АДА и ГЛМ, которые теоретически должны мало отличаться по иммуногенности. В то же время на практике ситуация оказывается значительно сложнее.

ГЛМ представляет собой человеческие МАТ класса IgG1k, которые вырабатываются клеточной линией мышинной гибридомы, полученной с использованием технологии рекомбинантной ДНК [23, 24]. ГЛМ связывает и нейтрализует как растворимые, так и мембранно-связанные формы ФНО. Аффинность к растворимому ФНО у ГЛМ выше, чем у ИНФ и АДА, в 2,4 и 7,1 раза соответственно. В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), таких как GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER, включая продленные фазы, при РА были продемонстрированы высокая противовоспалительная активность и высокая стабильность лечебного эффекта ГЛМ [25]. Аналогичные результаты получены и при применении ГЛМ у больных АС [26]. В целом клиническая эффективность ГЛМ полностью сопоставима с эффективностью ИНФ, АДА и других иФНО α .

Уже первые результаты РКИ показали, что уровень иммуногенности ГЛМ не высок и, по-видимому, не оказывает существенного влияния на результаты терапии, что косвенно поддерживается доказанной эффективностью ГЛМ при переключении с других иФНО α [27]. Кроме того, при терапии ГЛМ не зарегистрировано очевидных ассоциаций между образованием АТП и индукцией других иммунологических нарушений, таких как инфузионные реакции и волчаночно-подобный синдром [28].

В исследовании 3-й фазы GO-FURTHER [29] проводилось тщательное изучение концентраций ГЛМ (при внутривенном применении) и образования АТП у больных РА с недостаточным ответом на метотрексат (МТ). При анализе результатов наблюдения в течение 1 года было показано, что концентрация ГЛМ достигла устойчивого состояния к 12-й неделе лечения (0,27 мкг/мл) и сохранялась на этом уровне до 52-й недели (0,30 мкг/мл). Эти результаты подтвердили данные исследований 1-й фазы [30], которые продемонстрировали достижение стабильной концентрации ГЛМ в течение 12 нед как при внутривенном, так и при подкожном введении. Суммарная частота обнаружения АТП к ГЛМ была низкой: 3,0% к 24-й неделе и 4,6% к 52-й неделе лечения. Всего было выявлено 26 АТП-положительных пациента, у всех вырабатывались нейтрализующие АТП. Сывороточная концентрация ГЛМ, как правило, была ниже у пациентов с положительным результатом на наличие АТП, чем у пациентов без АТП. В целом к 52-й неделе ответ по критериям ACR20 и ACR50 наблюдался соответственно у 14 (53,8%) и 5 (19,2%) из 26 пациентов, которые были АТП-положительными, по сравнению с 353 (66,1%) и 203 (38,0%) из 534 пациентов, которые были АТП-отрицательными. Исследователи не сделали никаких окончательных выводов относительно взаимосвязи

ИММУНОГЕННОСТЬ ГИБП И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

АТП-позитивности и эффективности из-за небольшого количества АТП-положительных пациентов. Тем не менее эти данные свидетельствуют о том, что АТП к ГЛМ в принципе могут снижать клиническую эффективность препарата. Инфузионные реакции наблюдались у 4,6% АТП-позитивных и 4,3% АТП-негативных больных, таким образом, их развитие не зависело от статуса АТП.

Сохранение ответа на лечение ГЛМ с 52-й по 100-ю неделю было прослежено в рамках протокола GO-FURTHER у больных, ответивших на терапию к 52-й неделе [31]. У больных, у которых к 52-й неделе наблюдался уровень ответа по критериям ACR20, ACR50 либо ACR70 соответственно 87,8; 82,1 и 72,0%, сохранился тот же уровень улучшения и к 100-й неделе. Ответ на лечение по DAS28-СРБ сохранялся почти у всех пациентов (93,8%; у 422 из 450), которые имели хороший или удовлетворительный ответ по этому критерию к 52-й неделе. Среди 560 обследованных, получавших ГЛМ, у 3,0% имелись АТП к 24-й неделе и у 4,6% — к 52-й неделе. Соответственно, при дальнейшем наблюдении лишь у незначительной группы больных выявлялись АТП к 100-й неделе — у 37 (6,7%) из 553. У этих 37 больных в 86,5% случаев АТП были нейтрализующими; у 3 (8,1%) пациентов развились инфузионные реакции, в результате чего 1 (2,7%) из этих пациентов выбыл из исследования. Из 516 больных без АТП у 22 (4,3%) отмечены инфузионные реакции (случаев отмены препарата не было).

Таким образом, наблюдение за пациентами в исследовании GO-FURTHER в течение более длительного периода (2 года) также не позволяет сделать однозначные выводы о клиническом значении образования АТП на фоне терапии ГЛМ, в первую очередь из-за низкой частоты их обнаружения [31]. В целом же очень высокая стабильность улучшения на фоне продолжающегося введения ГЛМ указывает на небольшое влияние АТП на его эффективность и безопасность.

Образование АТП при терапии ГЛМ, по-видимому, не оказывает значительного воздействия на фармакокинетику. Так, при моделировании динамики всасывания и выведения ГЛМ у больных АС образование АТП к ГЛМ оказалось менее значимым фактором, чем масса тела пациента [32].

Последний метаанализ исследований иммуногенности иФНОα [33], объединивший 68 публикаций (включавших 14 651 больного РА, АС и другими спондилоартритами — СпА, ВЗК), показал, что усредненная частота обнаружения АТП для всех иФНОα составила 12,7% (95% доверительный интервал — ДИ 9,5–16,7). Самая высокая частота образования АТП отмечена при ВЗК (15,8%). При РА и СпА этот показатель составляет 12,1 и 8,9% соответственно. Наиболее часто АТП образовывались на фоне терапии ИНФ — 25,3% (95% ДИ 19,5–32,3), несколько реже — на фоне лечения АДА — 14,1% (95% ДИ 8,6–22,3) по сравнению с 6,9% (95% ДИ 3,4–13,5) для ЦЗП, 3,8% (95% ДИ 2,1–6,6) для ГЛМ и 1,2% (95% ДИ 0,4–3,8) для ЭТЦ (рис. 1, 2). Появление АТП снижало вероятность клинического ответа в целом на 67%, хотя большинство этих данных получено в исследованиях ИНФ (9 публикаций) и АДА (8 публикаций). Суммарно отношение шансов (ОШ) для получения ответа на терапию у пациентов с АТП по сравнению с больными без АТП составило 0,42 (95% ДИ 0,30–0,58) для ИНФ, 0,13 (95% ДИ 0,08–0,22) для АДА и 0,42 (95% ДИ 0,22–0,81) для ГЛМ (p<0,05). Наличие АТП статистически достоверно снижало выраженность клинического ответа на 27% при РА и на 18%

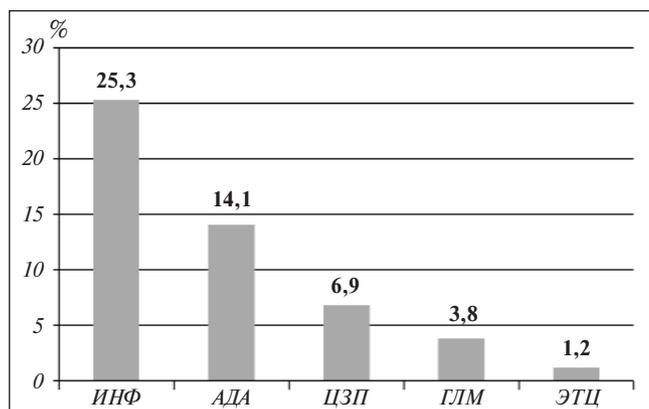


Рис. 1. Частота образования АТП при лечении аутоиммунных заболеваний иФНОα: метаанализ 68 исследований (14 651 больных) [32]

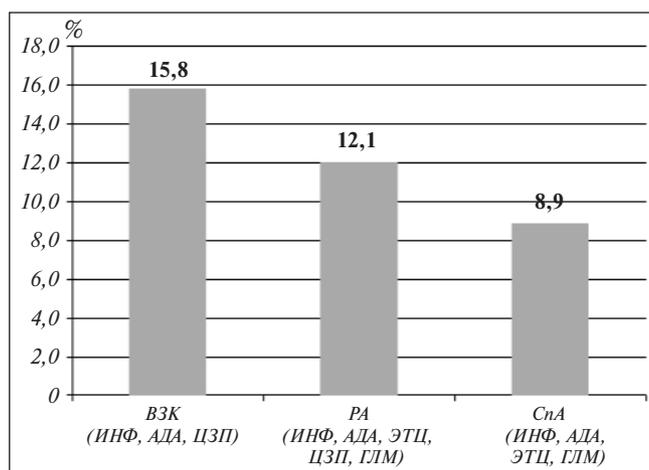


Рис. 2. Частота образования АТП при лечении аутоиммунных заболеваний иФНОα в зависимости от нозологии: метаанализ 68 исследований (14 651 больных) [33]

при СпА. В то же время не обнаружено достоверного влияния АТП на эффективность терапии при ВЗК. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия (МТ, азатиоприн и др.) уменьшала вероятность образования АТП на 74%. У пациентов, получавших сопутствующую иммуносупрессивную терапию, по сравнению с больными, которым не назначали синтетические иммуносупрессивные препараты, ОШ образования АТП составило в целом 0,26 (95% ДИ 0,21–0,32).

Таким образом, результаты изучения иммуногенности ГЛМ, с одной стороны, имеют большое практическое значение: они поддерживают позиционирование ГЛМ как препарата, для которого характерна высокая стабильность достигнутого уровня ответа на терапию. С другой стороны, они ставят много вопросов: почему при терапии ГЛМ АТП образуются в 3 раза реже, чем при использовании АДА, хотя последний также является человеческим МАТ? Почему антитела к ГЛМ оказывают лишь умеренное влияние на фармакокинетику препарата? Почему, хотя в большинстве случаев АТП к ГЛМ являются нейтрализующими, снижение клинической активности при их выявлении также менее выражено, чем для АДА и ИНФ?

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью оптимизации терапии ГЛМ и другими иФНОα при различных нозологических формах.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 Mar;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 18;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
- 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.
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):660-71. doi: 10.1111/apt.12644.
- Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis – comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jan 5;11:63-73. doi: 10.2147/TCRM.S55506.
- Pereira R, Lago P, Faria R, Torres T. Safety of Anti-TNF Therapies in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Focus on Infections and Malignancy. *Drug Dev Res*. 2015 Oct 20. doi: 10.1002/ddr.21285. [Epub ahead of print]
- Kim IH, West CE, Kwatra SG, et al. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):365-74. doi: 10.2165/11633110-000000000-00000.
- Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics*. 2014 Apr 7;8:141-53. doi: 10.2147/BTT.S37509. eCollection 2014.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jun 30. doi: 10.1111/bcp.12709. [Epub ahead of print]
- Romao VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, et al. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:279890. doi: 10.1155/2015/279890. Epub 2015 Apr 27.
- Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2015 13. doi: 10.2340/00015555-2214. [Epub ahead of print]
- 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: 10.14412/1996-7012-2014-1-5-13
- Каратеев ДЕ. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54-60. [Karateev DE. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54-60. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60
- Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologics: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-1
- Sailstad JM, Amaravadi L, Clements-Egan A, et al. A white paper-consensus and recommendations of a global harmonization team on assessing the impact of immunogenicity on pharmacokinetic measurements. *AAPS J*. 2014 May;16(3):488-98. doi: 10.1208/s12248-014-9582-y. Epub 2014 Mar 29.
- Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. 2006 Jan;11(1-2):81-8.
- Perez Ruixo JJ, Ma P, Chow AT. The utility of modeling and simulation approaches to evaluate immunogenicity effect on the therapeutic protein pharmacokinetics. *AAPS J*. 2013 Jan;15(1):172-82. doi: 10.1208/s12248-012-9424-8
- Александрова ЕН, Каратеев ДЕ. «Горячие» темы современной ревматологии. Современная ревматология. 2014;8(4):96-102. [Aleksandrova EN, Karateev DE. Hot topics in modern rheumatology. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):96-102. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-96-102
- Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли α ? 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: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40
- Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun; 20 Suppl 6:vi3-9.
- Singh K. Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics. *J Pharm Sci*. 2011 Feb;100(2):354-87. doi: 10.1002/jps.22276. Epub 2010 Aug 25.
- http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\\Ne_trebuets_vneseniya\Net_ND_IZM\438735\IP&idReg=37865&iSOLD=1&fileType=jpg&pfolder=2
- <http://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>
- Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли α голimumаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;8(4):76-85. [Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):76-85. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
- Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес Ш. Эффективность голimumаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;9(1):72-7. [Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes Sh. Effektivnost' golimumaba v lechenii bol'nykh ankiloziruyushchim spondilitom (po dannym dlitel'nogo nablyudeniya). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):72-7. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77
- McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):135-44. doi: 10.1345/aph.1M227.
- Zidi I, Bouaziz A, Ben Amor N. Golimumab and immunogenicity? 2010 and beyond. *Pharmazie*. 2011 Apr;66(4):233-43.
- Weinblatt M, Westhovens R, Mendelsohn A, et al. Radiographic benefit

and maintenance of clinical benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results up to 1 year of the phase 3, randomised, multicentre, double blind, placebo controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2152-9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203742

30. Zhuang Y, Xu Z, Frederick B, et al. Golimumab pharmacokinetics after repeated subcutaneous and intravenous administrations in patients with rheumatoid arthritis and the effect of concomitant methotrexate: an

open-label, randomized study. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):77-90. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.015. Epub 2011 Dec 14.

31. Bingham CO 3rd, Mendelsohn AM, Kim L, et al. Maintenance of clinical and radiographic benefit with intravenous golimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: Week-112 efficacy and safety results of the open-label long-term extension of the GO-FURTHER trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan 26. doi: 10.1002/acr.22556. [Epub ahead of print]

32. Xu ZH, Lee H, Vu T, et al. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;48(9):596-607.

33. 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 Aug;29(4):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.

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

Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» - 2015

Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлены клинические рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний (РЗ), разработанные Ассоциацией ревматологов России (АРР) с учетом международных требований к методологии системного поиска и оценки качества доказательств. Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии. Клиническая информативность лабораторных исследований определяется путем расчета их диагностической чувствительности и специфичности, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением аутоантител. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антифосфолипидные антитела. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных аутоиммунных РЗ, используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний, играют важную роль в диагностике РЗ в ранней стадии, позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ, служат предикторами развития РЗ при отсутствии симптомов. Разработаны стандартные профили аутоантител, составлен перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики системных аутоиммунных РЗ. Важными лабораторными маркерами РЗ служат острофазовые показатели (СОЭ, СРБ и др.), позволяющие оценить воспалительную активность болезни, характер прогрессирования и прогноз при хроническом воспалительном процессе, эффективность терапии. Другие лабораторные биомаркеры (иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани и др.) имеют меньшее клиническое значение для диагностики РЗ по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления.

Ключевые слова: ревматические заболевания; лабораторная диагностика; биомаркеры; аутоантитела; маркеры воспаления.

Контакты: Елена Николаевна Александрова; aleksandrovaen2015@yandex.ru

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25-36.

The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia»

Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

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

The paper gives the clinical guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases (RDs) elaborated by the Association of Rheumatologists of Russia in terms of the international requirements for methodology of a system search and assessment of the quality of evidence. The main goal of the laboratory diagnosis of RDs is to obtain objective information on the presence and pattern of immunopathological changes in a patient, which is an important tool for the early diagnosis, assessment of activity and severity of the disease, and its prediction, and efficiency of performed therapy. The clinical informative value of laboratory studies is determined by calculating their diagnostic sensitivity and specificity and the likelihood ratio for positive and negative results. Serological antibody detection tests hold a central position in the laboratory diagnosis of RDs. The main diagnostic laboratory markers of the latter are antinuclear antibodies, rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and antiphospholipid antibodies. The positive results of autoantibody detection include diagnostic criteria for systemic autoimmune RDs, are used to assess the activity and prognosis of these diseases, play an important role in the diagnosis of early stage RD, permit identification of individual clinical and laboratory RD subtypes, and serve as predictors for RDs in the absence of its symptoms. Standard autoantibody profiles were elaborated; a list of primary (screening), secondary (confirming), and addition-

al serological tests were made out to diagnose systemic autoimmune RDs. The important laboratory markers of RDs are acute phase indicators (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, etc.) that can assess the inflammatory activity of the disease, its progression pattern, and prognosis during the chronic inflammatory process, as well as therapeutic efficiency. Other laboratory biomarkers (immunoglobulins, immune complexes, cryoglobulins, complement components, cytokines, endothelial activation markers, lymphocyte subpopulations, genetic markers, bone and cartilage tissue metabolic parameters, etc.) are of less clinical value than autoantibodies and acute inflammatory phase parameters in diagnosing RD.

Keywords: rheumatic diseases; laboratory diagnosis; biomarkers; autoantibodies; inflammatory markers.

Contact: Elena Nikolaevna Aleksandrova; aleksandrovaen2015@yandex.ru

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-25-36>

Методология

При разработке настоящих рекомендаций использовались публикации последней версии TheCochraneLibrary, базы данных Medline, PubMed (систематические обзоры и метаанализы), материалы рандомизированных клинических испытаний (РКИ), когортных исследований или исследований случай-контроль, статьи обзорного характера, материалы российских, международных и национальных рекомендаций по лабораторной диагностике ревматических заболеваний (РЗ). Уровни доказательности, принятые при составлении рекомендаций представлены в табл. 1.

Клиническая информативность лабораторных исследований определялась путем расчета диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС), отношения правдоподобия положительных (ОППР) и отрицательных (ОПОР) результатов. Наиболее полезными для диагностики РЗ считались лабораторные тесты с ОППР>5 и ОПОР<0,2; полезными – с ОППР>2 и ≤5, ОПОР>0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы – с ОППР≤2 и ОПОР>0,5.

Рекомендации

1. Определение РЗ

По современной классификации РЗ относятся к континууму иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1, 2].

2. Общие рекомендации

2.1. Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии (А) [3, 4].

2.2. Важной задачей стандартизации лабораторной диагностики РЗ являются сопоставление и гармонизация иммунологических тестов с международными и национальными референтными материалами (аттестованными стандартными образцами) и методами исследований, базами данных о референтных пределах анализируемых биомаркеров, алгоритмами оценки полученных результатов (А) [4–10].

2.3. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител (А).

Комментарий. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных РЗ; используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний; играют важную роль в диагностике РЗ в ранней стадии; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ; служат предикторами развития аутоиммунных РЗ при отсутствии симптомов [4, 5, 11–14].

2.4. При аутоиммунных РЗ тестирование аутоантител проводится в первую очередь с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточным числом клинических проявлений. Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания (А).

Комментарий. Отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников больных аутоиммунными заболеваниями [4].

2.5. При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции (D).

Комментарий. При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях – стойкая выраженная гиперпродукция [4].

2.6. Аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров (B).

Комментарий. Разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ (табл. 2) [2, 15, 16].

2.7. Неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента) могут косвенно указывать на развитие системного РЗ и служат показаниями для исследования аутоантител (C) [4, 5].

2.8. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антиядерные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ; А).

Комментарий. Разработан перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики аутоиммунных РЗ (табл. 3). Скрининговые тесты должны обладать высокой ДЧ, а подтверждающие тесты – высокой ДС [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 1. Уровни доказательности, принятые при разработке рекомендаций

A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль, либо высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, либо РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование, или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, либо РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Таблица 2. Стандартные профили аутоантител для диагностики системных аутоиммунных РЗ

Заболевание	Профиль
СКВ	АНФ, анДНК, aSm, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aРНП, АКЛ, aC1q, проба Кумбса
РА	IgM/IgA РФ, антитела к цитрулинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые антитела, антитела к Ra 33, ViP (P-68)
АФС	IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM к аβ ₂ -ГПИ, ВА
ССД	АЦА, АНА (aTh/To, антитела к РНК-полимеразе III, aPM-Scl, aU1 РНП), антитела к фибрилларину – aU3 РНП)
ПМ/ДМ	Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК – Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; aSRP, Mi-2, PM-Scl, KJ
Системные васкулиты	цАНЦА, пАНЦА, аПРЗ и МПО

Примечание. АПФ – антиперинуклеарный фактор.

2.9. Наиболее полезными маркерами острофазового ответа при РЗ являются СОЭ и СРБ (А).

Комментарий. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, когортных и описательных исследований, СОЭ и СРБ позволяют оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз при хроническом воспалительном процессе, а также эффективность противовоспалительной терапии [4].

2.10. Другие лабораторные биомаркеры РЗ (цитокины, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани, маркеры апоптоза и др.) имеют меньшее клиническое значение по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления (С).

Комментарий. Могут быть полезными для мониторинга активности заболевания и прогнозирования ответа на лечение (данные описательных исследований) [2, 4].

3. Аутоантитела

3.1. АНА – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра.

3.1.1. «Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышины или крысиной печени (почек) либо клеток линии

HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). При тестировании АНА методом НРИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Оценка результатов НРИФ проводится с указанием максимального титра обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках, а также интенсивности и типа иммунофлюоресценции. Характер свечения отражает присутствие различных типов АНА, в определенной степени специфичных для ряда аутоиммунных РЗ (А) [5, 11, 17, 18].

3.1.2. Другие скрининговые методы определения АНА – иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ), новые методы твердофазного анализа, включая мультиплексные диагностические платформы на основе микрочастиц, устанавливающие наличие в сыворотках антител к смеси ядерных антигенов, – увеличивают процент ложноотрицательных и ложноположительных результатов и не могут заменить тестирование АНФ с помощью НРИФ (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.3. У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение подтверждающих тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам (нДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, рибонуклеопротеин – РНП) с использованием методов ИФА, ИБ, двойной иммунодиффузии (ДИД), контриммуноэлектрофореза (КИЭФ) и др. (А). Некоторые типы АНА (антицентромерные, PCNA, антитела к митотическому аппарату клетки-NUМА) обнаруживаются только методом НРИФ на HEp-2-клетках, что исключает необходимость их дальней-

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

Таблица 3. Алгоритм лабораторной диагностики системных аутоиммунных РЗ

Диагноз	АНА-НРИФ	анДНК	aSm	aU1РНП	aSSA/SSB	aScl-70	aJo-1	ariboРНП	АНЦА-НРИФ	МРО-АНЦА	PR3-АНЦА	АКЛ	aβ ₂ -ГП	IgM РФ	АЦЦП
СКВ	1	2	2	3	2			2				2	3	3	
СШ	1	3	3		2			3				3		3	
ССД	1			2		2						3			
СЗСТ	1	2	2	2				2				3		3	
ПМ/ДМ	1			2			2								
АФС	1											1	2		
РА														1	1
Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра									1	2	2				
Заболевания соединительной ткани	1	3	3	3	2	3	2		1	3		1	2	1	

Примечание. 1 – первичные скрининговые тесты, 2 – подтверждающие тесты, 3 – дополнительные тесты. Добавить подтверждающие тесты для диагностики ССД (АЦА; антитела к РНК-полимеразе III), ПМ/ДМ (антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК, SRP, Mi-2, PM-Scl, Ku) и АФС (ВА).

шого исследования с помощью подтверждающих тестов (А). Некоторые разновидности антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА), в частности антитела к SS-A/Ro, рибосомальному белку Р и Jo-1, могут не выявляться методом НРИФ-Нер-2. При отрицательных вариантах определения данных антител в НРИФ-Нер-2, но высокой вероятности наличия у больного системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шёгрена (СШ), неонатальной волчанки, врожденной поперечной блокады сердца или полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ) следует использовать альтернативные методы идентификации данных аутоантител – ИФА, ИБ и др. (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.4. Нормальные титры АНФ в сыворотке крови составляют <1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных и <1:160 при использовании Нер-2-клеток (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.5. Тестирование АНФ очень полезно для диагностики СКВ: ДЧ – 93%, ДС – 57%, ОППР – 2,2, ОПОР – 0,11 (положительные результаты обнаружения АНФ служат диагностическим критерием СКВ – А) и ССД: ДЧ – 85%, ДС – 54%, ОППР – 1,86, ОПОР – 0,27 (А); полезно для диагностики СШ, ассоциирующегося с СКВ: ДЧ – 48%, ДС – 52%, ОППР – 0,99, ОПОР – 1,01 (А) и менее полезно для диагностики ПМ/ДМ: ДЧ – 61%, ДС – 63%, ОППР – 1,67, ОПОР – 0,61 (А). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), аутоиммунного гепатита (А). АНФ является ценным маркером для определения прогноза и мониторинга течения ювениль-

ного хронического артрита в сочетании с увеитом (А) и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с системными РЗ (А). Положительные результаты определения АНФ не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии (А/В) [4, 11].

3.1.6. Рекомендуемая частота определения АНФ составляет 1 раз в 6 мес – 1 год (D) [10].

3.2. **Антитела к ДНК** подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК (дсДНК) и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) ДНК (осДНК).

3.2.1. Антитела к ДНК являются серологическим маркером СКВ. Для диагностики СКВ более специфичны антитела к осДНК, чем антитела к дсДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других РЗ и не имеют существенного диагностического значения (А) [4, 12].

3.2.2. Стандартными методами определения антител к дсДНК в сыворотке крови служат ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Criethidia luciliae* и радиоиммунный анализ (РИА; тест Farr; А). Первичным скрининговым тестом для обнаружения антител к дсДНК является метод ИФА (А). С помощью ИФА определяются как низко-, так и высокоavidные антитела к дсДНК, что обуславливает меньшую специфичность данного теста по сравнению с другими методами. Наряду с этим большое количество ложноположительных результатов при использова-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

нии ИФА может быть вызвано контаминацией дсДНК с молекулами осДНК и спонтанной денатурацией дсДНК с образованием осДНК. ИФА выявляет IgG- и IgM-антитела к дсДНК, при этом наибольшее клиническое значение имеют IgG-антитела к дсДНК. При положительных результатах ИФА антител к дсДНК рекомендуется проведение подтверждающих тестов, включая НРИФ и метод Fag, обладающих меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью для диагностики СКВ (А). В основе метода НРИФ с использованием простейшего жгутикового микроорганизма *Crithidia luciliae* лежит взаимодействие антител к дсДНК с кинетопластом жгутика, имеющим гигантскую митохондрию, содержащую большое количество кольцевых молекул дсДНК, не ассоциированных с гистоновыми белками. Методом НРИФ выявляются IgG- и IgM-антитела к дсДНК со средней avidностью. Метод Fag, основанный на преципитации меченой [3H]-ДНК антителами к дсДНК с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, позволяет измерять высокоавидные антитела к дсДНК [4, 12].

3.2.3. Нормальный уровень антител к дсДНК при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <10–20 МЕ/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов), НРИФ с *Crithidia luciliae* <1:10, метода Fag <7 МЕ/мл (В) [4].

3.2.4. Тестирование антител к дсДНК очень полезно для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ: ДЧ – 57,3%, ДС – 97,4%, ОППР – 44,6, ОПОР – 0, 49 (А). Наличие антител к дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ [4, 12, 14, 19].

3.2.5. Определение антител к дсДНК при СКВ полезно для оценки активности патологического процесса: ДЧ – 66,0%, ДС – 66,0%, ОППР – 4,14, ОПОР – 0, 51 (А) и поражения почек: ДЧ – 86,0%, ДС – 45,0%, ОППР – 1,7, ОПОР – 0, 3 (А) [4, 12, 14].

3.2.6. Положительные результаты обнаружения антител к дсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострение СКВ (А) [12].

3.2.7. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не件озуно, так как они выявляются очень редко (<5% случаев) и в низких титрах (А) [12].

3.2.8. Рекомендуемая частота определения антител к дсДНК составляет 1 раз в 3 мес (В) [12, 14].

3.3. Антитела к гистонам. Гистоны – основные белковые компоненты ядра клетки, которые подразделяются на 5 классов (Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4).

3.3.1. Стандартными методами определения антител к гистонам в сыворотке крови являются ИФА и ИБ (В) [4, 20].

3.3.2. Верхний предел референтного интервала (ВПРИ) антител к гистонам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <40 ЕД /мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.3.3. Определение антител к гистонам в ряде случаев件озуно для диагностики лекарственной волчанки (Д).

Комментарий. По данным описательных исследований, антитела к гистонам наиболее часто выявляются при лекарственной волчанке, индуцированной прокаинамидом и гидралазином (ДЧ 50–100%), однако могут определяться у больных, принимающих данные препараты, но не имеющих симптомов

волчанки (ДЧ 44%), и у больных СКВ (ДЧ 50–80%). ДС антител к гистонам составляет 86% [4, 20].

3.3.4. Рекомендуемая частота определения антител к гистонам – 1 раз в 6 мес – 1 год [10, 20].

3.4. Антитела к нуклеосомам (антихроматиновые антитела, антитела к дезоксирибонуклеопротеину, LE-клеточный фактор) взаимодействуют с эпитопами комплекса Н2А-Н2В-ДНК.

3.4.1. Стандартными методами определения антител к нуклеосомам в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, LE-клеточный тест (В) [4, 20].

3.4.2. ВПРИ антител к нуклеосомам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <20 ЕД /мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.4.3. Определение IgG-антител к нуклеосомам может быть件озуно для диагностики СКВ: ДЧ – 46–81%, ДС – 95–100% (С) и лекарственной волчанки, индуцированной прокаинамидом: ДЧ – 77%, ДС – 86–99% (С). Обнаружение антител к нуклеосомам ассоциируется с поражением почек при СКВ (С) и развитием аутоиммунного гепатита типа 1 (С) [4, 20].

3.4.4. Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 6 мес – 1 год (Д) [10, 20].

3.5. Антитела к ЭЯА связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1РНП, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70 и Jo-1.

3.5.1. В качестве первичного скринингового теста для выявления антител к ЭЯА рекомендуется определение АНФ методом НРИФ (А). Согласно международным стандартам, при положительных результатах исследования АНФ проводятся два и более подтверждающих теста на наличие антител к ЭЯА, в том числе ИФА, ДИД, КИЭФ и ИБ (А). ИФА имеет высокую чувствительность, но недостаточную специфичность и используется для скрининга антител к ЭЯА у АНФ-положительных больных с последующим тестированием сывороток при помощи менее чувствительных, но более специфичных методов – ИБ, КИЭФ, ДИД (А). Недостатком метода ИБ является его более низкая чувствительность по сравнению с ИФА и КИЭФ, а также способность определять антитела преимущественно к линейным эпитопам (А) [4, 18, 20].

3.6. Антитела к Sm (Smith)-антигену. Sm-антиген состоит из 5 малых ядерных (мя) РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 kd, А, В/В', С, С?, D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют с В/В'- и D-полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 мяРНП, участвующими в сплайсинге пре-мРНК.

3.6.1. Стандартными методами определения антител к Sm в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ [4, 20].

3.6.2. ВПРИ антител к Sm при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.6.3. Положительные результаты определения антител к Sm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ (ДЧ 8–20%, ДС 99%; А), однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания (А) [4, 19, 20].

3.6.4. Рекомендуется однократное определение антител к Sm (Д) [10, 20].

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

3.7. Антитела к U1РНП реагируют с белковыми компонентами (70 kDa, А и С) U1мяРНП.

3.7.1. Стандартными методами определения антител к U1РНП в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.7.2. ВПРИ антител к U1РНП при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.7.3. Выявление антител к U1РНП в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ: ДЧ – 95–100%, ДС – 98% (А); менее полезно для диагностики СКВ: ДЧ – 30%, ДС низкая (В); полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов (В). В сыворотках 60% больных с положительными результатами определения антител к U1РНП выявляются антитела к Sm [4, 14, 20, 21].

3.7.4. Рекомендуемая частота определения антител к U1РНП составляет 1 раз в 3 мес (В) [10, 20].

3.8. Антитела к SS-A/Ro (Robert). SS-A/Ro-антиген – полипептиды 60 kDa и 52 kDa, образующие комплекс с RoРНК (hY1, hY3 и hY5).

3.8.1. Стандартными методами определения антител к SS-A/Ro в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.8.2. ВПРИ антител к SS-A/Ro при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл; антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-A/Ro-60 kDa ≤ 10 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.8.3. Антитела к SS-A/Ro обнаруживаются в сыворотках 40–80% больных СШ и 30–50% больных СКВ. У 50% больных СШ и СКВ антитела реагируют с белками 60 и 52 kDa, у 40% больных СШ – только с белком 52 kDa и у 20% больных СКВ – только с белком 60 kDa комплекса SS-A/Ro (В/С) [20].

3.8.4. Положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (А) [22].

3.8.5. При беременности исследование сывороточного уровня антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-B/La-48 kDa полезно для прогнозирования риска развития полной поперечной блокады сердца у плода, антител к SS-A/Ro – для прогнозирования риска развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорожденных (В) [4, 14, 20].

3.8.6. У больных СКВ положительные результаты тестирования антител к SS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ (В) [4, 14, 20].

3.8.7. Рекомендуемая частота определения антител к SS-A/Ro составляет 1 раз в 3 мес (Д) [10, 20].

3.9. Антитела к SS-B/La (Lane). SS-B/La-антиген – нуклеоцитоплазматический комплекс 48 kDa фосфопротеина с Ro РНК (hY1-hY5), являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III.

3.9.1. Стандартными методами определения антител к SS-B/La в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.9.2. ВПРИ антител к SS-B/La при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от

рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.9.3. Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 40–50% больных СШ и 20% больных СКВ (В/С) [20].

3.9.4. Положительные результаты определения антител к SS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (А) [22].

3.9.5. При беременности повышение сывороточного уровня антител к SS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода (В) [4, 14, 20].

3.9.6. При СШ обнаружение антител к SS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез (С) и развитием экстрагангулярных проявлений – пурпуры, васкулита, лимфаденопатии (С) [4, 20].

3.9.7. При СКВ гиперпродукция антител к SS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек (С) [4, 14, 20].

3.9.8. Рекомендуемая частота определения антител к SS-B/La составляет 1 раз в 3 мес (В) [10, 20].

3.10. Склеродермические антитела – группа аутоантител, с высокой частотой выявляемых при различных вариантах ССД. К ним относятся антицентромерные антитела (АЦА), антитела к Scl-70 и АНА.

3.10.1. АЦА распознают более 6 центромерных нуклеопротеинов (ЦЕНП А-F).

3.10.1.1. Стандартным методом определения АЦА в сыворотке крови является НРИФ с помощью Нер-2-клеток (дискретный крапчатый тип свечения; А). Исследование АЦА методами ИФА и ИБ и не рекомендуется для широкого применения, так как диагностическая точность данных тестов недостаточно изучена (А) [4, 13].

3.10.1.2. ВПРИ для АЦА при тестировании сывороток методом НРИФ составляет $< 1:160$ [4].

3.10.1.3. Выявление АЦА ценно для диагностики ССД: ДЧ – 19–33%, ДС – 90–99,9%, ОППР – 2,3–327, ОПОР – 0,7–0,8 (А), особенно CREST-синдрома: ДЧ – 60–65%, ДС – 83–99,9%, ОППР – 3,5–650, ОПОР – 0,2–0,5 (А) [4, 13, 23, 24].

3.10.1.4. Положительные результаты определения АЦА являются полезным маркером для прогнозирования лимитированного поражения кожи (ДЧ 44%, ДС 79–93%, ОППР 2,1–6,1, ОПОР 0,6–0,7; А) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ 12%, ДС 71%, ОППР 0,41, ОПОР 1,2; А) [4, 13, 23, 24].

3.10.1.5. Рекомендуется однократное определение АЦА (Д) [13, 24].

3.10.2. Антитела к Scl-70 реагируют с топоизомеразой I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 kDa).

3.10.2.1. Стандартными методами определения антител к Scl-70 в сыворотке крови являются ДИД и ИБ (А). ИФА имеет более низкую специфичность для диагностики ССД (А) [4, 13].

3.10.2.2. ВПРИ антител к Scl-70 при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.10.2.3. Определение антител к Scl-70 является весьма полезным для диагностики ССД: ДЧ – 20–40%, ДС – 90–100%, ОППР – 10–83, ОПОР – 0,6–1,5 (А) [4, 13, 23, 24].

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

3.10.2.4. Положительные результаты определения антител к Scl-70 служат важным маркером для прогнозирования диффузного поражения кожи: ДЧ – 37–46%, ДС – 81–85%, ОППР – 2,0–2,7, ОПОР – 0,7–0,8 (А), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза: ДЧ – 43–45%, ДС – 81–83%, ОППР – 2,3–2,5, ОПОР – 0,7 (А) и изменения функциональных легочных проб (А) [4, 13, 23, 24].

3.10.2.5. Рекомендуется однократное определения антител к Scl-70 (D) [13, 24].

3.10.3. Антинуклеолярные антитела – гетерогенная группа аутоантител, характеризующихся нуклеарным типом свечения при исследовании методом НРИФ. Антинуклеолярные антитела включают антитела к РМ-Scl, U3-RNP, Th/To и семейству РНК-полимераз I, II, III.

3.10.3.1. Для выявления различных антинуклеолярных антител в сыворотке крови используются методы иммунопреципитации (ИП), ДИД и ИБ (ВПРИ для антинуклеолярных антител зависит от техники определения; А) [4, 13].

3.10.3.2. Антинуклеолярные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность при ССД: ДЧ – 12–50%, ДС – 94–98%, ОППР – 4–31, ОПОР – 0,5–0,9 (С/D). Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют антитела к РНК-полимеразе III, вошедшие в число диагностических критериев ССД (ДЧ 11,0–16,0%, ДС 97,6–99,5%, ОППР 6,7–22,0, ОПОР 0,9–1,0) и ассоциирующиеся с диффузным поражением кожи, развитием склеродермического почечного криза (В) [4, 13, 24].

3.11. Миозит-специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являются серологическими маркерами идиопатических воспалительных миопатий, включая ПМ и ДМ. К миозит-специфическим антителам относятся антитела к аминоксилсинтезам т-РНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS), частицам сигнального распознавания (SRP) и Mi-2, миозит-ассоциированным антигенам – антитела к РМ-Scl, KJ.

3.11.1. Для выявления миозит-специфических антител в сыворотке крови используются методы ИБ, ИФА, ДИД, ИП (ВПРИ антинуклеолярных антител зависит от техники определения; С/D) [4, 25].

3.11.2. Миозит-специфические антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность в отношении диагностики и прогнозирования течения ПМ/ДМ. Миозит-специфические антитела выявляются примерно у 40% больных ПМ/ДМ. Частота обнаружения антител к Jo-1 при ПМ/ДМ составляет 11–20%, другим аминоксилсинтезам т-РНК – от 1 до 3%, SRP – 4%, Mi-2 – от 4 до 14% (С/D) [4, 25].

3.11.3. Положительные результаты определения антител к Jo-1 являются диагностическим критерием ПМ/ДМ с наличием антисинтезного синдрома, который характеризуется острым началом миозита, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «руки механика» (А) [4, 25].

3.11.4. Антитела к SRP обнаруживаются при ПМ, характеризующемся острым началом, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на терапию глюкокортикоидами (С/D) [4, 25].

3.11.5. Определение антител к Mi-2 полезно для диагностики классического стероид-чувствительного ДМ с благо-

приятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита (С/D) [4, 25].

3.11.6. Антитела к РМ-Scl ассоциируются с субтипом диффузной болезни соединительной ткани (ДБСТ), включающим признаки ССД, ПМ и поражение почек (С/D) [4, 25].

3.11.7. Антитела к KJ выявляются при миозите, феномене Рейно и интерстициальном поражении легких (С/D) [4, 25].

3.11.8. Рекомендуется однократное определение миозит-специфических антител (D) [25].

3.12. РФ – аутоантитела IgM-, IgA- и IgG-класса, реагирующие с Fc-фрагментом IgG.

3.12.1. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ (А) [4, 26, 27].

3.12.2. Стандартными методами определения IgM РФ служат реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера–Розе), иммунофелометрия и ИФА (А). В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок (С). Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунофелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низкоположительные (А) [4, 26, 27].

3.12.3. Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1:40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл. Рекомендуется выделение негативных (меньших или равных верхней границе нормы – ВПРИ); низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней IgM РФ (А) [4, 26, 27].

3.12.4. Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (А). При использовании общепринятой ВПРИ (15–20 МЕ/мл) ДЧ составляет 50–90%, ДС – 80–93%, ОППР – 4,86, ОПОР – 0,38. IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА, так как обнаруживается в сыворотках и при других РЗ, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях и в пожилом возрасте. Применение высокопозитивных уровней IgM РФ (> 3 ВПРИ, т. е. ≥ 40 –50 МЕ/мл) сопровождается значительным увеличением его ДС (91–98%) и ОППР (22,7) при РА [4, 26, 27].

3.12.5. IgM РФ в высокой концентрации является полезным маркером для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов (А) и системных проявлений при РА (С) [4, 26, 27].

3.12.6. Тестирование IgM РФ позволяет прогнозировать эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у больных РА. Серопозитивность по IgM РФ и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматриваются в качестве предиктора хорошего ответа на терапию ритуксимабом (РТМ) при РА (А) [4, 27].

3.12.7. У серонегативных по IgM РФ пациентов в ранней стадии РА рекомендуемая кратность определения данного показателя составляет 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в год, в поздней стадии повторный анализ IgM РФ проводить нецелесообразно. У низко-/высокопозитивных боль-

ных по IgM РФ кратность его определения должна составлять в ранней стадии 1 раз в 3 мес, в развернутой стадии – 1 раз в 3–6 мес, в поздней стадии – 1 раз в год (D).

Комментарий. При оценке кратности определения IgM РФ учитывались данные систематического обзора и описательных исследований о его нестабильности, положительной корреляции с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания и возможности сероконверсии на фоне проводимой терапии, а также рекомендации EULAR по лечению РА [27].

3.13. АЦБ – гетерогенная группа аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин, образующуюся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгининдеиминазы. Семейство АЦБ включает антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела (АКА), антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

3.13.1. АЦБ обладают высокой ДС при РА (А/В/С). Среди АЦБ ведущую роль в клинической практике играет определение АЦЦП, которые являются наиболее стандартизованным маркером ранней диагностики и оценки прогноза РА (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.2. Стандартными методами определения АЦЦП в сыворотке крови служат ИФА с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения, имеющих высокую связывающую активность в отношении широкого спектра антител, ассоциирующихся с РА (АЦЦП2 и АЦЦП3), а также хемилюминисцентный анализ на основе микрочастиц и электрохемилюминисцентный анализ (А). В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод (С) [4, 26, 27].

3.13.3. ВПРИ при определении АЦЦП в сыворотке крови составляет 5–25 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ), низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней АЦЦП (А) [4, 26, 27].

3.13.4. Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (А). АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА (ДЧ 49–91%, ДС 73–99%, ОППР 12,46–17,3, ОПОР 0,36–0,2), особенно в ранней стадии болезни (ДЧ 39–71%, ДС 93–99%, ОППР 6,04, ОПОР 0,74) по сравнению с IgM РФ (А). Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА (частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных больных РА составляет 20–40%; А), для дифференциальной диагностики РА с другими РЗ (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.5. Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА (А/В/С). Прогностическая ценность АЦЦП в отношении развития выраженной суставной деструкции у больных РА значительно возрастает при совместном определении данного маркера с «shared epitope» (SE) HLA DRB1*0101, 0104, 0404 (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.6. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых (ОР 15,9) и у пациентов с ранним недифференцированным артритом (ОР 25–37,8; А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.7. Тестирование АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП у больных РА. Серопозитивность по АЦЦП и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматриваются в качестве предиктора хорошего ответа на терапию РТМ (А) при РА [4, 27].

3.13.8. В поздней стадии РА исследование АЦЦП целесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АЦЦП в ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 мес, в развернутой стадии – однократно. У низкопозитивных по АЦЦП больных исследование АЦЦП в ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в год. При высокой позитивности по АЦЦП в ранней и развернутой стадиях РА рекомендуется однократное исследование АЦЦП (D).

Комментарий. При оценке кратности определения АЦЦП учитывались данные систематического обзора и описательных исследований о большей стабильности АЦЦП по сравнению с IgM РФ (отсутствие выраженной корреляции с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания, сероконверсии в течение заболевания и на фоне проводимой терапии, увеличения частоты обнаружения в пожилом возрасте) и необходимости выделения АЦБ-положительного фенотипа РА, характеризующегося ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора метода эффективной терапии [27].

3.13.9. Стандартным методом определения АМЦВ в сыворотке крови является ИФА (А). В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках для измерения АМЦВ в цельной крови (С) [4, 27].

3.13.10. Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД/мл (А). Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ); низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней АМЦВ (А) [4, 27].

3.13.11. Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови (С). АМЦВ обладают более высокой или сходной ДЧ, но меньшей ДС для диагностики РА (ДЧ 77%, ДС 89%, ОППР 7,24, ОПОР 0,28) по сравнению с АЦЦП (С) [4, 27].

3.13.12. АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР 7,3; В) [4, 27].

3.13.13. С клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА в большей степени ассоциируется повышение уровня АМЦВ, чем АЦЦП (В/С) [4, 27].

3.13.14. В поздней стадии РА исследование АМЦВ целесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АМЦВ в ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 мес, в развернутой стадии – однократно. У низко-/высокопозитивных больных по АМЦВ исследование АМЦВ в ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в 6 мес – 1 год (D).

Комментарий. При оценке кратности определения АМЦВ учитывались данные систематического обзора, метаанализа и описательных исследований о большей связи АМЦВ с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания по сравнению с АЦЦП, снижении уровня АМЦВ на фоне терапии ГИБП и необходимости выделения АЦВ-положительного фенотипа РА, характеризующегося ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора метода эффективной терапии [27].

3.14. АФЛ – гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков плазмы крови.

3.14.1. АФЛ являются серологическим маркером антифосфолипидного синдрома (АФС) и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения антител к кардиолипину (АКЛ) классов IgG/IgM, антител к β₂-гликопротеину I (α₂-ГПП) классов IgG/IgM и волчаночного антикоагулянта – ВА (А) [4, 28].

3.14.2. IgG/IgM АКЛ должны определяться в сыворотке в титрах, превышающих 40 GPL/MPL (или 99-й процентиль у здоровых доноров), в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β₂-ГПП-зависимые АКЛ (А) [28].

IgG/IgM α₂-ГПП должны определяться в сыворотке с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-й процентиль у здоровых доноров, в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед (А) [28].

ВА должен определяться в плазме в двух или более исследованиях с интервалом не менее 12 нед в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов (А) [28]:

а) удлинение фосфолипид-зависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновый тест, тест с ядом гадюки Рассела);

б) отсутствие нормализации времени свертывания по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой;

в) нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;

г) исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина).

Диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением АФЛ и клиническими признаками заболевания составляет менее 12 нед и более 5 лет (А) [28].

Для установления диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или α₂-ГПП); наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений (А) [28].

3.14.3. Антитела к другим фосфолипидам и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси фосфолипидов, протромбину, белкам С, S, Z и аннексину V) не имеют доказанного значения для диагностики АФС. В ряде

случаев обнаружение этих АФЛ ассоциируется с «пре-АФС» (или «вероятным» АФС), который характеризуется наличием у больных сетчатого ливеда, хореи, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений (С) [4, 28].

3.14.4. ВПРИ при определении IgG АКЛ в сыворотке крови варьирует от 4,0 до 30,0 GPL; IgM АКЛ – от 3,0 до 20,0 MPL; IgG/IgM α₂-ГПП – от 4,0 до 20,0 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуются ВПРИ для АФЛ соответствует 95-му процентилю (В). Рекомендуется выделение негативных (<ВПРИ), низкопозитивных (между 95–99-м процентилями), умеренно-позитивных (99-й процентиль – 80 GPL/MPL) и высокопозитивных (>80 GPL/MPL) уровней АКЛ (В) [4, 28, 29].

3.14.5. При использовании в качестве диагностических критериев АФС положительные результаты определения IgG АКЛ (ДЧ 45–68%; ДС 71–75%) и IgM АКЛ (ДЧ 35–69%; ДС 72–81%) имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность. ВА (ДЧ 29–59%; ДС 81–86%) и IgG/IgM α₂-ГПП (ДЧ 23–60%; ДС 83–97%) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM АКЛ (А) [4, 28, 29].

3.14.6. Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА (ДЧ 59–65%; ДС 82–87%; ОР 3,04–7,62), IgG АКЛ (ДЧ 53–77%; ДС 72–85%; ОР 2,49–6,42) и IgG α₂-ГПП (ДЧ 24–58%; ДС 80–95%; ОР 2,4–9,8) – А [4, 28, 29].

3.14.7. Для прогнозирования риска развития акушерской патологии при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА (ДЧ 55–58%; ДС 88%; ОР 3,0–8,7), IgG АКЛ (ДЧ 50–86%; ДС 64–89%; ОР 5,06–19,0) и IgG α₂-ГПП (ДЧ 50–75%; ДС 84–89%; ОР 7,0–27,0) – А [4, 28, 29].

3.14.8. Рекомендуются кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM α₂-ГПП при АФС составляет 1 раз в 3–6 мес (D) [28, 29].

3.15. АНЦА – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают два основных типа АНЦА – цитоплазматические АНЦА (цАНЦА), взаимодействующие с протеиназой 3 (ПР3), и перинуклеарные АНЦА (пАНЦА), специфичные в отношении миелопероксидазы (МПО). В некоторых случаях выявляются атипичные АНЦА (аАНЦА), направленные к неизвестным цитоплазматическим белкам и ламинам А, В1, С.

3.15.1. АНЦА являются серологическим маркером системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – АНЦА-СВ), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера – ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа–Строс (А) [4, 30].

3.15.2. Первичным скрининговым тестом для определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированного этанолом нейтрофилов (А). Если цАНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, то пАНЦА характеризуются перинуклеарным типом свечения, аАНЦА – диффузным мелкокрапчатым, гомогенным или линейным цитоплазматическим типом свечения. Перинуклеарный тип свечения расценивается как артефакт, связанный с фиксацией нейтрофилов этанолом, приводящей к перераспределению по-

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

ложительно заряженных белков (МПО, лизоцим, эластаза, катепсин G, лактоферрин) вокруг отрицательно заряженной мембраны ядра, что может давать свечение, напоминающее таковое АНФ. Поэтому при определении пАНЦА методом НРИФ необходима постановка соответствующих контролей с фиксированными формалином нейтрофилами и с Нер-2-клетками. На фиксированных формалином нейтрофилах АНА дают характерное ядерное свечение, а пАНЦА — цитоплазматическое гранулярное.

При положительных результатах определения цАНЦА и пАНЦА методом НРИФ рекомендуется проводить подтверждающее исследование сывороток на антитела к ПРЗ и МПО с помощью ИФА (А) [4, 30].

3.15.3. Нормальный уровень цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови при использовании техники НРИФ составляет <1:16–1:20, ИФА <5,0–20,0 ЕД/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (В) [4].

3.15.4. Обнаружение цАНЦА методом НРИФ является высокоспецифичным диагностическим маркером ГВ (ДЧ 63–91%, ДС 95–99%) и менее полезно для диагностики МПА и синдрома Черджа–Строс (А) [4, 30].

3.15.5. Положительные результаты определения пАНЦА методом НРИФ в сочетании с ИФА МПО-АНЦА служат полезным диагностическим маркером МПА (ДЧ 50–75%, ДС 80–98%), синдрома Черджа–Строс, а также быстропрогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома (А) [4, 30].

3.15.6. ДЧ АНЦА варьирует от 34 до 92% в зависимости от активности, формы, стадии заболевания, распространенности патологического процесса и проводимой терапии (А) [4, 30].

3.15.7. Отсутствие АНЦА при узелковом полиартериите позволяет дифференцировать данную форму васкулита от МПА (А) [4, 30].

3.15.8. Повышение уровня цАНЦА/ПРЗ-АНЦА является фактором риска развития обострений ГВ на фоне ремиссии болезни (В) [4, 30].

3.15.9. Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/ПРЗ-АНЦА и пАНЦА/МПО-АНЦА составляет 1 раз в 3–6 мес (D) [30].

4. Лабораторные маркеры воспаления

4.1. СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы.

4.1.1. Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при ее повышении (А). Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле: для женщин СОЭ (мм/ч) = (возраст в годах+10)/2; для мужчин СОЭ (мм/ч) = (возраст в годах)/2 (А) [4,31].

4.1.2. Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА (А) [26].

4.1.3. Повышение СОЭ >50 мм/ч является классификационным критерием гигантоклеточного артериита: ДЧ — 95% (В) [4].

4.1.4. Повышение СОЭ >35 мм/ч является диагностическим признаком ревматической полимиалгии: ДЧ — 95% (С) [4].

4.1.5. Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном арте-

риите (С), ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR; С) и РА (используется при подсчете индекса DAS; А) [4].

4.1.6. Наиболее важными факторами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у пациентов с РА и другими системными РЗ служат инфекция, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови (С) [4, 32].

4.1.7. Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1–3 мес (А) [4].

4.2. СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения.

4.2.1. В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в диапазоне концентраций 5–500 мг/л (А). Высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в 10 раз и более с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрацию СРБ <5 мг/л и используется для оценки базального уровня вчСРБ и связанного с ним кардиоваскулярного риска (А) [4, 33, 34].

4.2.2. В норме у 50% здоровых доноров концентрация СРБ в сыворотке крови составляет 0,8 мг/л, у 90% — 3,0 мг/л, у 99% — 10 мг/л. При этом индивидуальная базальная концентрация СРБ достаточно стабильна и не подвержена циркадным изменениям. Нормальный уровень СРБ у взрослых составляет <5 мг/л (однако значения, превышающие 3 мг/л, могут указывать на высокий риск развития кардиоваскулярной патологии); у новорожденных (до 3 нед) <4,1 мг/л; у детей <2,8 мг/л (В) [4, 33, 34].

4.2.3. Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных с РЗ, в том числе при подсчете индексов активности DAS28-СРБ и SDAI (А/В/С); мониторингования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, системной склеродермии (ССД), ДМ и других РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ (С); дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА) (С) [4].

4.2.4. СРБ служит лабораторным классификационным критерием РА (А) [26].

4.2.5. Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА (С) [4, 27].

4.2.6. Определение базального уровня вчСРБ имеет важное значение для стратификации больных с РЗ по степени кардиоваскулярного риска. Базальная концентрация вчСРБ <1 мг/л соответствует низкому, 1–3 мг/л — среднему, >3 мг/л — высокому кардиоваскулярному риску. Уровень вчСРБ 3–10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а >10 мг/л — с системным персистирующим «high grade» воспалением (В) [4, 34].

4.2.7. Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1–3 мес (А) [4].

Обсуждение

Материалы российских, международных (EULAR, ACR) и национальных (Германия, Италия, Нидерланды) рекомендаций по лабораторной диагностике РЗ, основанных на принципах доказательной медицины, обеспечивают оптимальное применение лабораторных тестов для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности терапии [3–15]. Доказано, что среди лабораторных биомаркеров РЗ наибольшее клиническое значение имеют аутоантитела и острофазовые показатели [3, 4, 16]. Однако в реальной практике показатели диагностической чувствительности и специфичности лабораторных биомаркеров могут отличаться от таковых при исследовании специально отобранных групп пациентов и здоровых [2]. Поскольку большинство иммунологических лабораторных тестов имеют недостаточную специфичность, назначение и оценка результатов лабораторных исследований должна проводиться в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных. Одной из наиболее актуальных проблем лабораторной диагностики РЗ является необходимость стандартизации и клинической валидации новых высокопроизводительных иммунологических и молекулярно-биологических методов определения биомаркеров, основанных на использо-

вании автоматизированных систем и мультиплексных технологий [15, 16].

Прозрачность исследования

Рекомендации по лабораторной диагностике РЗ одобрены группой экспертов профильной комиссии Минздрава России по специальности «Ревматология» в составе А.А. Баранова – проректора по научной работе ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», главного внешнего специалиста ревматолога Ярославской области; В.И. Коненкова – директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»; Т.М. Черных – заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Данные рекомендации были рассмотрены на научно-практической конференции «Диагностика и лечение ревматических заболеваний: новые рекомендации» (25–28 сентября 2012 г., Москва), VI Съезде ревматологов России (12–13 мая 2013 г., Москва), размещены на сайте АРР: www.rheumatolog.ru

Финансовые и другие взаимоотношения

Все авторы принимали участие в разработке рекомендаций и подготовке рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование. Конфликт интересов не заявляется.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания-проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70 (2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases-problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-182. (In Russ.)]. doi:10.15690/vramn.v70i2.1310.
2. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):368-76. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368-76. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-4>.
3. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47(4):429-433. doi: 10.1002/art.10381.
4. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2010:19-76. [Aleksandrova E, Noikov A. Laboratory diagnostics of rheumatic diseases. In Nasonov E, eds. *Rheumatology: Clinical Guidelines*. Moscow GEOTAR-Media; 2010:19-76. (In Russ.)].
5. Wiik A, Gordon T, Kavanaugh A, et al. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 51:291-298. doi: 10.1002/art.20229.
6. Wiik A, Cervera R, Haass M. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus*. 2006;15(7):391-396. doi: 10.1191/0961203306lu2322oa.
7. Shoefeld Y, Cervera R, Haass M. EASI – The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:138-144. doi: 10.1196/annals.1398.016.
8. Sack U, Conrad K, Csernok E. Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmunity Standardization Initiative. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:31-36. doi: 10.1196/annals.1398.004.
9. Damoiseaux J, Tervaert J, Derksen R. Autoantibody standardization in The Netherlands. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173:10-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04631.x.
10. Bonaguri C, Melegari A, Ballabio A, et al. Italian multicentre study for application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing for autoimmune rheumatic disease: conclusive results. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(1):1-5. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.006.
11. Solomon D, Kavanaugh A, Schur P. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47:434-44. doi: 10.1002/art.10561.
12. Kavanaugh A, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47:546-55. doi: 10.1002/art.10558.
13. Reveille J, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;49: 399-412. doi: 10.1002/art.11113.

14. Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367.
15. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013; 51:129-138. doi: 10.1515/cclm-2012-0191.
16. Meroni P, Biggoggero M, Pierangeli S, Sheldon J, Zegers I, Borghi M. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013; 10(1):35-43 doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.
17. Meroni P, Schur P. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1420-1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100.
18. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.
19. Petri M, Orbai A, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
20. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000;124:71-81.
21. Amigues J, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *The Journal of Rheumatology*. 1996;23(12):2055-2062.
22. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research*. 2012;64:475-487. doi: 10.1002/acr.21591.
23. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(3):60. doi: 10.1093/rheumatology/keu530.
24. Nihtyanova S, Denton C. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6: 112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
25. Hengstman G, van Engelen B, Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004;16:692-699.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62: 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
27. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creedon J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038.
28. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, Derksen R, DE Groot P, Koike T, Meroni P, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos P, Kritis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
29. Lakos G, Favaloro E, Harris E, et al. International consensus guidelines on anti-cardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349.
30. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1004-1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936.
31. Sox H, Liang M. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104: 515-523. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-515.
32. Costenbader K, Chibnik L, Schur P. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007;25:746-749.
33. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111:1805-1812. doi: 10.1172/jci200318921c.
34. Ridker P. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003;108:81-85. doi:10.1161/01.cir.0000093381.57779.67.

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.

Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты

Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119991, Москва ул. Трубецкая, 8, стр.2

В статье приводятся данные о распространенности остеоартроза (ОА), частоте коморбидных состояний при этом заболевании. Обсуждаются трудности проведения адекватной и безопасной терапии у таких пациентов. Представлены основные положения клинических рекомендаций по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) 2015 г., оценка факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений. Обсуждается место медленнодействующих при ОА препаратов (SYSDOA), расхождение взглядов различных национальных и международными сообществ специалистов на их эффективность. Приведены последние рекомендации по ведению больных ОА международного комитета ESCEO 2014 г., в которых подтверждается необходимость назначения SYSADOA, причем в качестве начального этапа лечения. Приводятся данные о свойствах и функции синовиальной жидкости в норме и при ОА. На основании данных клинических и экспериментальных исследований показано, что, помимо улучшения лубрикационных свойств синовиальной жидкости, экзогенный гиалуронан обладает многими антикатаболическими и анаболическими свойствами, влияет на патогенетически значимые факторы при ОА. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивали гиалуронаны с различной молекулярной массой. Представлены данные РКИ о клинической эффективности гилана G-F 20 и достоверном уменьшении боли у пациентов с ОА при его использовании. Продемонстрированы преимущества в выживаемости обезболивающего эффекта гилана G-F 20 по сравнению с внутрисуставным введением глюкокортикоидов. Приведены имеющиеся данные о структурно-модифицирующем воздействии гилана G-F 20.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; препараты гиалуроновой кислоты; клинические рекомендации по ведению больных.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@ya.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Имамединова ГР. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. Современная ревматология. 2015;9(4):37-43.

The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations

Chichasova N.V., Imamedinova G.R.

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

The paper gives data on the prevalence of osteoarthritis (OA) and the rate of comorbidities in this disease. It discusses problems of adequate and safe therapy in these patients. The basic provisions of the 2015 clinical guidelines for the rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as well as assessment of risk factors for NSAID-related complications are presented. The place of symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOA) and a clash of opinions as to their efficacy among different national or international communities of specialists are discussed. The 2014 ESCEO International Committee guidelines for the management of OA patients, which confirm the necessity of prescribing SYSDOA as initial treatment, are presented. The properties and function of synovial fluid in health and OA are depicted. Clinical and experimental findings have shown that, by improving the lubricating properties of synovial fluid, exogenous hyaluronon has many anticatabolic and anabolic effects and affects pathogenetically significant factors in OA. The results of randomized clinical trials (RCTs) comparing hyaluronans of different molecular weight are given. There are data of RCTs on the clinical efficacy and structuremodifying activity of hylan G-F 20 and on its significant pain relief in OA patients. The paper demonstrates benefits in surviving the analgesic effect of hylan G-F 20 versus intraarticular administration of glucocorticoids.

Key words: osteoarthritis; nonsteroidal inflammatory drugs; hyaluronic acid preparations; clinical guidelines for patient management.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Imamedinova GR. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37-43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-37-43>

Остеоартроз (ОА) — хроническое заболевание суставов, приводящее к разрушению суставного хряща, образованию центральных и краевых остеофитов, деформациям и нарушению функции, чрезвычайно распространен в популяции,

особенно у лиц старше 60 лет. По разным данным, распространенность ОА в популяции составляет 10–12% [1], причем у четверти пациентов имеются явные нарушения функции. Риск инвалидизации при гонартрозе выше, чем при

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

кардиоваскулярных заболеваниях или других болезнях пожилого возраста [2]. Нарушение функции при ОА большей частью связано с болью. Боль вследствие патологических процессов в различных структурах суставов может носить механический или воспалительный характер, что определяет выбор обезболивающего средства. Для ОА характерно наличие хронического воспаления синовиальной ткани, морфологически в синовиальной ткани определяются клеточные инфильтраты, формирование кровеносных сосудов и ангиогенных факторов, активация NF-κB, экспрессия фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 1β (ИЛ1β), циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) [3]. Высокая инвалидизация при ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций у больных старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 населения [4]. Таким образом, высокая распространенность ОА, различные патогенетические пути развития повреждения структуры сустава и дальнейшая инвалидизация, необходимость хирургического вмешательства определяют социальное значение разработки оптимальных методов лечения этого заболевания. Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [5, 6] у подавляющего большинства пациентов, 60% которых имеют 2 и более сопутствующих заболевания [5]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима обезболивающая терапия. По заключению Международного научного общества по изучению остеоартроза (OARSI), именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [7]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии и ожирения и высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [7]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В Клинических рекомендациях 2015 г. [8], созданных совместно экспертами Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации

травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины и Российской ассоциации паллиативной медицины, были выделены основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений (см. таблицу). Сформулированы и важнейшие положения, касающиеся развития осложнений, связанных с приемом НПВП [8]:

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию вследствие НПВП-энтеропатии, обострения и осложнений воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск ИМ, ишемического инсульта и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии их заболеваний), а ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.

5. НПВП могут способствовать развитию гематологических осложнений, кожных аллергических реакций и бронхоспазма.

6. Риск развития осложнений существенно различается при использовании различных НПВП.

Внедрение в клиническую практику НПВП, преимущественно или селективно подавляющих циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), позволило существенно снизить частоту развития неосложненных язв, диспепсии. Однако и эти препараты не являются полностью безопасными: частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании эторикоксиба и мелоксикама не отличается от такового на фоне терапии диклофенаком [9–11]. Желательно назначать НПВП короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнений со стороны ЖКТ [12] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание.

Эффективность симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA)¹ широко обсу-

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Очень высокий		Без подсчета SCORE: осложненные формы ИБС, ИМ в анамнезе, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, ХСН ≥2 ФК (NYHA), СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХБП
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE ≥5%
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	Пациенты с АГ, без ИБС и SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE <15 и отсутствие заболеваний ССС

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ГК – глюкокортикоиды.

¹Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [13], Американской коллегии ревматологов (ACR) [14], OARSI [15–18]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [19]. В результате был создан алгоритм ведения таких больных. В нем четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих препаратов (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат и гидрохлорид, внутрисуставное введение гиалуронатов, диациреина, неомыляемых соединений авокадо и сои). В последних рекомендациях по ведению больных ОА строго предписывается сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения, подчеркивается необходимость обучения больных, снижения массы тела (если она повышена) и применения программ физических упражнений. Начинать лечение рекомендуется с регулярного приема парацетамола (хотя он и уступает НПВП по эффективности) либо с медленнодействующих препаратов, параллельно, по рекомендации ортопеда, используются необходимые ортопедические приспособления (наколенники, стельки и др.). На время (при сохранении симптомов) с анальгетической целью назначают физиотерапевтические процедуры. При персистирующей боли подключают к терапии НПВП с учетом факторов риска их непереносимости. При сохранении боли на следующем этапе лечения используют внутрисуставное введение ГК или гиалуронатов. На последнем этапе при сохранении боли показаны слабые опиоиды или дулоксетин. При явном ухудшении качества жизни и тяжелой боли решают вопрос о хирургическом лечении [19].

Примечательно, что в настоящее время эксперты считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА, а при их недостаточном симптом-модифицирующем действии добавляют НПВП.

Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. Изменение СЖ при ОА прежде всего заключается в снижении ее эластичности и вязкости и как следствие — в ухудшении лубрикативной и протективной функции. Гиалуронан (ГН) входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Он выполняет важную функцию в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща [20] и вязкости, эластичности и лубрикативных свойств СЖ [21], выполняет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране. У больных гонартрозом уменьшаются концентрация и протяженность цепей (или молекулярная масса — ММ) ГН [20]. Это легло в основу гипотезы, что уменьшение вязкости СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГН для замещения СЖ [22]. Дальнейшие многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ГН не только улучшает лубрикативные свойства СЖ, но и оказывает антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при ОА.

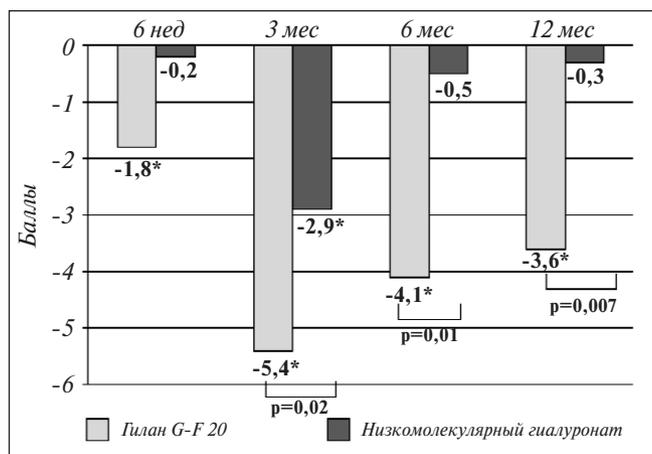


Рис. 1. Изменение уровня боли (индекс WOMAC) при использовании гилана G-F 20³ и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования). Здесь и на рис. 2–4: * – $p < 0,05$

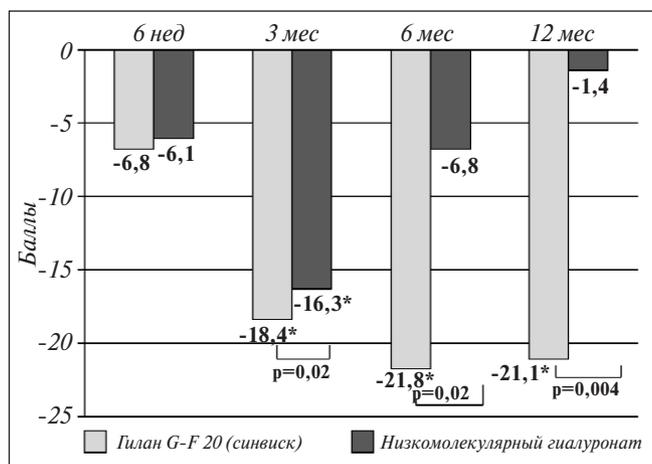


Рис. 2. Изменение физической активности (индекс WOMAC) при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

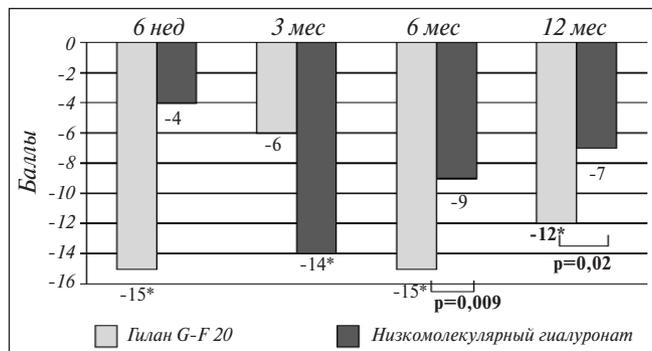


Рис. 3. Изменение счета коленного сустава (Oxford score) при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

³Синвиск

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

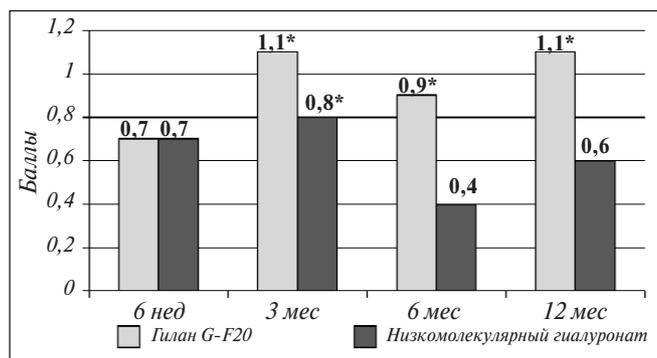


Рис. 4. Изменение EQ-5D при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

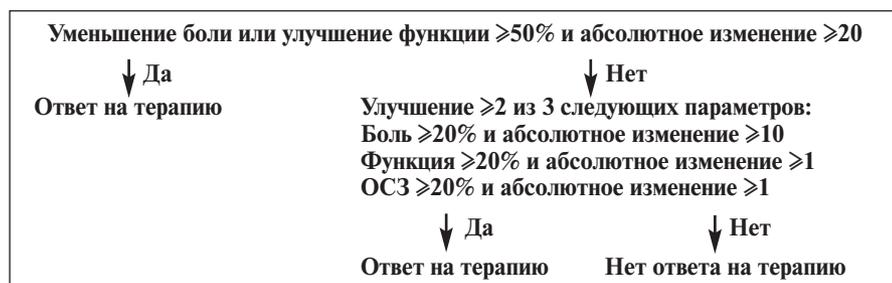


Рис. 5. Критерии оценки эффекта терапии при ОА. Индекс ответа на терапию OMERACT-OARSI [52]. ОСЗ – общее состояние здоровья

Введение экзогенного ГН характеризуется следующими эффектами:

1. Влияние на матричные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках [23–25];
2. Воздействие на регуляцию синтеза эндогенного ГН, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции ферментов, участвующих в деградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа [26];
3. Подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ1β и матричной металлопротеазы (ММП) 3 (стромелизин), которая участвует в деградации матричных компонентов протеогликанов и коллагена II типа [27], ингибирует вызванную ИЛ1β стимуляцию продукции ММП1, ММП2 и ММП13, возможно, через взаимодействие ГН с CD44 на хондроцитах [28];
4. Подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа [29], предупреждение изменений содержания протеогликанов [30];
5. Противовоспалительные свойства: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения свободными радикалами и ингибирования противовоспалительных цитокинов [25]; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ [31]; уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [32].

В настоящее время в клинической практике используют ГН с различной ММ. Инъекции ГН с ММ >5000 кДа продемонстрировали эффективное уменьшение боли и безопасность терапии как в клинических исследованиях [32–37], так и в условиях реальной практики [38–40].

От ММ зависит период полураспада ГН: продукты большинства экзогенных ГН находятся в суставе в течение 2 ч, высокомолекулярных ГН (синвиск) – до 3 дней, обычно – около 24 ч (гиалган) [41]. Входящий в состав синвиска высокомолекулярный гилан имеет период полувыведения несколько недель. Выведение ГН из полости сустава происходит поэтапно: при использовании радиоактивной метки ГН было показано, что в первую очередь быстро элиминируются низкомолекулярные фрагменты, далее, более медленно, – высокомолекулярный ГН. В ходе третьего медленного этапа происходит постепенное снижение радиоактивности, что свидетельствует о медленном высвобождении ГН или продуктов его распада из коленного сустава с последующим выведением через почки [42].

Доказано, что увеличение ММ ГН улучшает эластичность и вязкоэластичность СЖ [43]. Молекулы высокомолекулярного полимера ГН взаимодействуют с несколькими клеточными рецепторами. Это повышает вероятность того, что молекула останется в связанном с рецептором состоянии, что увеличивает его сродство к молекуле [44].

Во многих странах имеется длительный опыт применения гилана G-F 20. Это высокомолекулярный ГН, состоящий из двух полимеров гилана. При его производстве используется метод двойного перекрестного связывания (cross-linking),

что приводит к образованию смеси из полимеров гилана: гилана А (80%; растворимый, с ММ от 6000 кДа) и гилана В (20%; нерастворимый гель) [41]. Эти две формы различны и отличаются от немодифицированного ГН. Перекрестное связывание увеличивает время нахождения препарата в суставе.

Клиническая эффективность внутрисуставных инъекций различных ГН оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), хотя данные, полученные при прямом сравнении ГН с ММ от 500 до 6000 кДа, ограничены. В нескольких клинических исследованиях проводилось сравнение двух или более препаратов ГН с различной ММ. В исследовании M. Wobig и соавт. [45], в котором сравнивали гилан G-F 20 (~ >6000 кДа) и гиалуронат натрия (~800 кДа), установлено, что высокомолекулярный ГН обладает более выраженным эффектом.

В 12-месячном РКИ [46] также было показано превосходство гилана G-F 20 (синвиск; 199 больных) над гиалуронатом (500–730 кДа; 193 больных). При использовании гилана G-F 20 (рис. 1) достоверное уменьшение боли отмечалось раньше, чем при назначении препарата сравнения, и сохранялось до 12 мес, при этом различия в изменении интенсивности боли начиная с 3-го месяца терапии в группах были статистически достоверны. Также показано превосходство гилана G-F 20 по влиянию на физическую активность (индекс WOMAC; рис. 2) и счет коленного сустава (Oxford score; рис. 3). Так, при использовании гиалуроната достоверное улучшение функциональной активности и уменьшение счета коленного сустава отмечалось только через 3 мес после введения, а далее достоверной положительной динамики уже не наблюдалось. А на фоне терапии гиланом G-F 20 эти параметры достоверно улучшались начиная с 6-й недели и до 12-го месяца после вве-

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

дения (межгрупповые различия достоверны для обоих параметров через 6 и 12 мес) [46]. Достоверно на фоне терапии гиланом G-F 20 увеличивалась выраженность показателей теста EQ-5D. Таким образом, введение гилана G-F 20 приводило к развитию более быстрого и более стабильного эффекта в течение года (рис. 4).

Данные метаанализа, выполненного N. Bellamy и соавт. [47] указывают на превосходство гилана G-F 20 во влиянии на боль и функцию у больных первичным ОА.

Клиническая эффективность 3 внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 (синвиск) по 2,0 мл при ОА показана в ряде РКИ, длительностью 8 [48], 12 [49] и 26 [50] нед. Во всех исследованиях наблюдалось достоверное снижение уровня боли ($p < 0,05$ – $< 0,0001$ по сравнению с плацебо – ПЛ). В одном исследовании ($n=80$) [50] сообщалось об 1 случае локальной реакции, в другом ($n=110$) [50] – о 3 случаях системных реакций (зуд и судороги икроножных мышц), при этом ни одно из этих осложнений не потребовало лечения и не привело к прерыванию терапии. В 26-недельном РКИ X. Chevalier и соавт. [51] сравнивали эффективность однократного введения 6 мл гилана G-F 20 с ПЛ (физиологический раствор) у 253 больных первичным гонартрозом (124 пациента получали исследуемый препарат и 129 – ПЛ). Через 26 нед средний показатель боли по шкале WOMAC достоверно больше уменьшился у получавших гилан G-F 20 ($p=0,047$). Лучший результат отмечен у получавших гилан G-F 20. Общее число ответивших на терапию по рекомендациям OMERACT–OARSI (рис. 5) через 26 нед было статистически достоверно больше при введении гилана G-F 20 – 59% против 51% при использовании ПЛ ($p=0,059$). Переносимость лечения в группах не различалась. При сравнении двух режимов введения гилана G-F 20 – однократное введение 6 мл и трехкратное введение по 2 мл 1 раз в неделю [53] – показано, что однократное введение препарата может быть столь же эффективным и переносимым, как и трехкратное.

Интересно сравнение эффективности гилана G-F 20 и внутрисуставного введения ГК, часто используемых при ОА. При сравнении трехкратного введения гилана G-F 20 с однократным введением триамцинолона ацетата в 26-недельном исследовании у 218 больных гонартрозом продемонстрирована достоверно большая длительность эффекта, оцененного по WOMAC ($p=0,07$ для шкалы боли, $p=0,001$ для шкалы функциональной активности) и по оценке пациентом и врачом общего состояния с использованием визуальной аналоговой шкалы – ВАШ (соответственно $p=0,0001$ и $p < 0,03$) [54]. В реальной практике введение гилана G-F 20 дает более медленный стабильный эффект, а ГК – более быстрый, но менее длительный.

Имеются данные о структурно-модифицирующем действии гилана G-F 20. В недавнем 2-летнем плацебоконтролируемом РКИ, в котором изучали эффективность гилана G-F 20 в предупреждении дегградации хряща, было показано, что через 2 года по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в группе, получавшей этот препарат, процентная потеря хряща в медиальных и латеральных отделах

большеберцовой кости была достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p=0,001$ и $0,005$ соответственно), как и счет дефектов хряща ($p=0,05$) [55]. Ранее сообщалось о положительном влиянии гилана G-F 20 на суставной хрящ и синовиальную оболочку, что подтверждено при морфологическом анализе [56, 57]. Оценка рентгенологических изменений проведена R.W. Jubb и соавт. [58] у 273 больных: зарегистрировано меньшее прогрессирование дегградации хряща (по величине суставной щели) через 1 год у получавших ГН и имевших I–II стадию ОА. Известно, что зарегистрированная по данным МРТ потеря хряща ассоциируется с ухудшением симптомов гонартроза [59] и увеличивает риск эндопротезирования коленного сустава [60]. В то же время есть данные [61], что повторные курсы введения гилана G-F 20 в тазобедренный сустав позволяют уменьшить риск эндопротезирования.

Инъекции гилана G-F 20 проводят не только в коленный и тазобедренный, но и в другие суставы. С 2006 г. в европейских странах одобрено введение препарата в плечо и голеностопный сустав. Есть данные о результатах введения гилана G-F 20 в височно-нижнечелюстной сустав [62], в пястно-запястный сустав большого пальца [63], в пястно-фаланговые суставы [64]. В целом лечение гиланом G-F 20 хорошо переносится при введении в любой сустав, развития системных нежелательных реакций (НР) не отмечено. Из локальных НР в большинстве клинических исследований чаще всего наблюдалась боль в месте инъекции. Перед введением гилана G-F 20 необходимо купировать синовит, что уменьшает число реакций непереносимости.

Таким образом, гилан G-F 20 относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По последним рекомендациям ESCO 2014 г. [19], препараты гиалуроновой кислоты назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать гилан G-F 20 и на более ранних этапах.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект, продолжительность которого зависит от ММ производного гиалуроновой кислоты. Наличие у гилана G-F 20 структурно-модифицирующих свойств подтверждено данными многочисленных исследований и клинической практикой (в том числе данными МРТ).

Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 506 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза, либо инъекции гилана G-F 20 [65], выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оцененного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$) с 1-го по 9-й месяц наблюдения, без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение гилана G-F 20 в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis.* 2001 Feb;60(2):91-7.

2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Public Health.*

1994 Mar;84(3):351-8.

3. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005

- Sep;64(9):1263-7. Epub 2005 Feb 24.
4. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Apr;42(4):516-21.
5. Suri P, K Morgenroth DC, KHunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012 May;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
6. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(7):33-7. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in the practice of the General practitioner. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):33-7. (In Russ.)].
7. 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.
8. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [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):4-24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-2314412/1996-7012-2015-1-4-23>
9. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
10. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
11. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
12. Van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
13. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 2003;42:516-21
14. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
15. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Sep;15(9):981-1000. Epub 2007 Aug 27.
16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137-62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
17. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
18. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672) \o "Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society." *Osteoarthr Cartilage*. K2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
19. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
20. Haskall VC, Laurent TC. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. Available at: <http://glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA01/HA01E.html>
21. Dahl LB, Dahl IM, Engström-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1985 Dec;44(12):817-22.
22. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:3-9.
23. Uebelhart D, Williams JM. Effect of hyaluronic acid on cartilage degradation. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):427-35.
24. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effect molecular weights dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):10-37.
25. Punzi L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 May-Jun;19(3):242-6.
26. Goldenberg VM, Bucwalter JA. Hyaluronan in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Mar;13(3):216-24.
27. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effect of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-11, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999 Mar;7(2):182-90.
28. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516-25.
29. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jul;27(7):1713-20.
30. Hulmes DJ, Marsden ME, Strachan RK, et al. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):232-8.
31. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1800-7.
32. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hayalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Apr;1(2):97-103.
33. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2203-12.
34. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul;38(7):602-7.
35. Puhl W, Bernau A, Greiling H, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Oct;1(4):233-41.
36. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Apr;(385):130-43.
37. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicenter trial. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jul;55(7):424-31.
38. Barrett JP, Siviero P. Retrospective study of outcomes in Hyalgan-treated patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Investig*. 2002;22(2):87-97. doi: 10.2165/00044011-200222020-00003.
39. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1579-85.
40. Kazimir J, Simkanin P, Bancziouva E, et al. Hyalgan in the treatment of osteoarthritis. A postmarketing study, January – June 1998. *Rehabilitation*. 1998;31.
41. Undqvist U, Tolmachev V, Kalremo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan

- from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(8):603-13.
42. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1713-20
43. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan: evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1800-7.
44. Vitanzo PC, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2006 Sep;35(9):421-8.
45. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999 Sep;21(9):1549-62.
46. Raman R, Duta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – A prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008 Aug;15(4):318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
47. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005321.
48. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O. Hylan GF 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):336-41. Epub 2004 Dec 14.
49. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteo-arthritis knee with hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res.* 1994;56:220-32.
50. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial on efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther.* 1998 May-Jun;20(3):410-23.
51. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
52. Palm T, van der Heijde D, Altman RD. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1648-54.
53. Conrozier T, Jerosch J, Beks P, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Mar;129(3):417-23. doi: 10.1007/s00402-008-0601-2. Epub 2008 Mar 26.
54. Caborn D, Rush JL, Lanzer W, et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan GF-20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):333-43.
55. Wang Y, Hall S, Hanna F. Effect of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Aug 24;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195.
56. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 Jul-Aug;16(4):441-9.
57. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 May;5(3):153-60.
58. Jubb RW, Piva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled trial of 530-700 kDda sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003 Jul-Aug;57(6):467-74.
59. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM. How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar;63(3):264-8.
60. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, et al. Rate of cartilage loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1124-7. Epub 2004 Apr 28.
61. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with Hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):755-60. doi: 10.1185/03007995.2011.645563. Epub 2012 Apr 18.
62. Yustin D, Kryshatskyj B, Galea A. Use of Hylan G-F 20 for viscosupplementation of the temporomandibular joint for the management of osteoarthritis: a case report. *J Orofac Pain.* 1995 Fall;9(4):375-9.
63. Figen Ayhan F, Ustin N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral; thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol.* 2009 May;28(5):535-41. doi: 10.1007/s10067-008-1080-0. Epub 2009 Jan 10.
64. Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2103-8. doi: 10.1185/03007990903084016.
65. Kahan A, Lleu PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003 Aug;70(4):276-81.

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.

Принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Смирнова А.С.¹, Эль-Хатиб М.А.³

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина; ³Центр первичной медико-санитарной помощи №5, Макеевка, Украина

¹83003, Украина, Донецкая область, Донецк, проспект Ильича, 16;
²83045, Украина, Донецкая область, Донецк, Ленинский проспект, 47;
³86114, Украина, Донецкая область, Макеевка, ул. Новоболничная, 1

Представлены основные принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), разработанные Европейской антиревматической лигой (EULAR) совместно с Европейским обществом детских ревматологов (PreS). Эти принципы окажут определенную помощь практическим врачам в диагностике и лечении пациентов с ЮИА. Несомненно, на многие вопросы ответов пока нет. В первую очередь это касается необходимости понимания нормы для возможности интерпретации патологического процесса, согласования соответствующих протоколов магнитно-резонансной томографии, идентификации отека костного мозга, эрозий, синовита и пригодности тех или иных методов обследования для выявления изменений в определенных суставах. Существуют значительные концептуальные различия в подходах к диагностическим методам исследования у взрослых и у детей. Эксперты EULAR-PreS предполагают, что некоторые методы исследования могут быть невыполнимы, либо экономически недоступны и это может помешать их внедрению в клиническую практику. Однако большинство методов, включая УЗИ, вполне доступны. Использование этих методов в практике, безусловно, требует высокого профессионализма специалистов в области функциональной диагностики и других инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; диагностика; лечение; рекомендации.

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

Для ссылки: Ватутин НТ, Смирнова АС, Эль-Хатиб МА.

Принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2015;9(4):44-47.

Principles on the use of imaging studies in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis

Vatutin N.T.^{1,2}, Smyrnova A.S.¹, El-Khatib M.A.³

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine; ²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine; ³Primary Health Care Center Five, Makeevka, Ukraine

¹16, Ilyich Prospect, Donetsk, Donetsk Region 83003, Ukraine; ²47, Leninsky Prospect, Donetsk, Donetsk Region 83045, Ukraine; ³1, Novobolnichnaya St., Makeevka, Donetsk Region 86114, Ukraine

The paper presents the basic principles on the use of imaging studies in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis (JIA), which have been elaborated by the European League Against Rheumatism (EULAR) jointly with the Pediatric Rheumatology European Society (PreS). These principles will render certain assistance to practitioners in diagnosing and treating patients with JIA. Undoubtedly, there have been no answers to many questions so far. This primarily applies to the necessity of understanding the standards for the possibility to interpret the pathological process, to harmonize the respective MRI protocols, to identify bone marrow edema, erosions, and synovitis, and to determine the suitability of these or those examinations in order to reveal changes in individual joints. There are considerable conceptual differences in approaches to diagnostic techniques in adults and children. The EULAR-PreS experts assume that some studies may be impracticable or economically inaccessible and this may hinder their introduction into clinical practice. However, most techniques, including ultrasonography, are quite affordable. The practical application of these techniques certainly requires a high professionalism of specialists in functional diagnosis and other instrumental studies.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; diagnosis; treatment; guidelines.

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

For reference: Vatutin NT, Smyrnova AS., El-Khatib M.A. Principles on the use of imaging studies in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):44-47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-44-47>

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

Проблема воспалительных заболеваний суставов у детей крайне сложна и вызывает большой интерес как у ревматологов, так и у врачей других специальностей, в том числе специалистов в области функциональной диагностики и других инструментальных методов исследования [1].

Долгое время для обозначения указанной патологии использовали разнообразные термины: «болезнь Стилла», «ювенильный артрит», «ювенильный ревматоидный артрит», «инфекционный неспецифический артрит», «ювенильный хронический артрит», «деформирующий артрит» [2].

В 1994 г. постоянным комитетом педиатрической ревматологии при ВОЗ было предложено заменить все существующие термины, касающиеся хронических воспалительных заболеваний суставов у детей, термином «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА), что отражает гетерогенность этой группы заболеваний. Таким образом, ЮИА представляет собой гетерогенную группу заболеваний неизвестной этиологии, которые манифестируют в возрасте до 16 лет и характеризуются сохранением симптомов более 6 нед [3].

Визуализирующие методы исследования играют важную роль в диагностике и мониторинге пациентов, страдающих ЮИА. Как известно, лучевые методы диагностики представлены рентгенологическим исследованием, магнитно-резонансной томографией (МРТ), компьютерной томографией (КТ) и УЗИ. Обладая рядом несомненных достоинств, рентгенография зачастую позволяет определить лишь необратимые и, соответственно, практически не поддающиеся лечению изменения [4]. Именно поэтому с целью ранней диагностики заболеваний суставов используют МРТ и УЗИ. МРТ является одним из самых эффективных методов исследования мягких тканей, костей и суставов, особенно внутренних структур [5]. Но высокая стоимость, трудность проведения у детей младшего возраста не позволяют считать это обследование методом выбора при диагностике ЮИА. В свою очередь легкодоступность, быстрота и экономичность УЗИ, позволяющего оценить мягкие ткани сустава, хрящевую ткань и кортикальный слой костной ткани, а также связки, сухожилия, соединительнотканые элементы, дают возможность использовать данный метод на начальном этапе обследования пациента с ЮИА [6]. Однако специалистов, которые могут грамотно интерпретировать изменения в суставе с помощью УЗИ, в настоящее время мало, на что указывает и наш практический опыт.

Именно поэтому в 2015 г. Европейская антиревматическая лига (EULAR) совместно с Европейским обществом детских ревматологов (PReS) создали рекомендации по использованию визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ЮИА. В процессе работы над рекомендациями экспертная группа (16 ведущих специалистов из 9 стран) по данным многочисленных литературных источников изучила роль рентгенографии, УЗИ, МРТ, КТ, скинтиграфии и позитронно-эмиссионной томографии при ЮИА.

Рекомендации EULAR-PReS 2015 г. отражают основные требования к диагностике воспалительных артритов у детей, при этом подразумевается, что инфекционный генез заболевания уже исключен. Авторы рекомендаций считают, что:

1. ЮИА – обобщенное понятие для всех форм артритов, манифестирующих в возрасте до 16 лет, характеризующихся сохранением симптомов более 6 нед, этиология которых неизвестна. Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций, ЮИА относится к гетерогенной группе заболеваний.

2. Сегодня недостаточно данных об особенностях строения детского скелета. Для диагностики и понимания патологии у детей необходимо в первую очередь четко представлять особенности скелета в этом возрасте в норме, видимые при использовании различных методов исследования. К примеру, некоторые физиологические особенности остеогенеза могут быть неверно истолкованы как кортикальные эрозии; толщина хряща и васкуляризация эпифизов изменяются в зависимости от возраста ребенка, поэтому при оценке также могут быть допущены диагностические ошибки.

3. Воспаление сустава на определенных стадиях может вызывать специфические структурные изменения, которые далее могут быть оценены визуализирующими методами исследования.

4. Уместность и осуществимость того или иного визуализирующего метода зависят от возраста пациента, дозы облучения и необходимости проведения седативной терапии во время исследования. Следует приложить максимум усилий, чтобы избежать лишнего ионизирующего облучения больного.

Принципы использования визуализирующих методов исследования

Диагностика ЮИА:

1. МРТ и УЗИ по информативности превосходят другие визуализирующие методы диагностики и поэтому должны быть применены с целью диагностики воспалительного процесса в тех или иных суставах в первую очередь.

2. При возникновении сомнений в диагнозе должны быть использованы рентгенография, УЗИ либо МРТ.

Диагностика ЮИА основана в первую очередь на клинической картине и исключении остальных причин хронических артритов. Данный пункт иллюстрирует роль визуализирующих методов исследования при наличии диагностических сомнений. Никаких специфических особенностей при диагностике ЮИА описано не было, однако предполагается, что данные методы исследования позволяют врачу сузить круг диагностического поиска.

Идентификация повреждения:

3. В диагностике структурных повреждений обычно используется рентгенография. МРТ либо УЗИ могут быть применены для диагностики изменений в более ранние сроки заболевания.

Методы визуализации для диагностики повреждения определенных суставов:

4. Некоторые методы диагностики имеют значительные преимущества при поражении определенных суставов. Так, МРТ является незаменимым методом визуализации при вовлечении в воспалительный процесс височно-нижнечелюстного сустава и позвоночника.

Прогноз:

5. Визуализирующие методы исследования должны использоваться в качестве индикатора вероятного повреждения того или иного сустава.

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

Принципы использования визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ЮИА

Принципы	Уровень достоверности	Класс рекомендаций	Уровень согласованности
УЗИ и МРТ превосходят другие методы исследования и должны быть применены в первую очередь	3b	C	9,07 (6–10)
Рентгенография, МРТ либо УЗИ должны быть применены при возникновении сомнений при установлении диагноза	3b	C	9,43 (9–10)
При необходимости диагностики структурных изменений должна использоваться рентгенография. В более ранние сроки целесообразно использовать УЗИ или МРТ	3b	C	8,71 (5–10)
Некоторые методы диагностики имеют значительные преимущества при поражении определенных суставов	3b	C	9,64 (8–10)
Визуализирующие методы исследования могут использоваться в качестве индикатора возможного повреждения того или иного сустава	4	C	9,07 (5–10)
Для контроля активности заболевания рекомендуется использовать УЗИ либо МРТ. При этом МРТ целесообразно проводить при вовлечении в патологический процесс височно-нижнечелюстного сустава и позвоночника	3b	C	9,07 (7–10)
Необходимо осуществлять периодическую оценку поражения суставов. Выбор метода визуализации зависит от локализации сустава	3b	C	8,29 (5–10)
При помощи УЗИ можно значительно повысить точность выполнения внутрисуставных инъекций	3b	C	9,64 (8–10)
УЗИ и МРТ позволяют определять признаки воспаления при отсутствии клинических проявлений	3b	C	8,86 (5–10)

Мониторинг воспаления:

6. Для контроля активности заболевания рекомендуется использовать УЗИ либо МРТ. Проведение МРТ целесообразно при вовлечении в патологический процесс височно-нижнечелюстного сустава и позвоночника.

Эксперты сравнили эффективность различных методов исследования в диагностике воспаления. В частности, результаты большинства серьезных работ показали, что МРТ наиболее информативна в выявлении выпота в полость сустава.

Мониторинг повреждения:

7. Необходимо проводить периодическую оценку поражения суставов. Выбор метода визуализации зависит от локализации пораженного сустава.

В терапии ЮИА:

8. При помощи УЗИ можно значительно повысить точность выполнения внутрисуставных инъекций.

Ремиссия:

9. УЗИ и МРТ позволяют выявлять признаки суставного воспаления даже при отсутствии его клинических проявлений.

В таблице представлены разработанные экспертами 9 принципов применения визуализирующих методов исследования в диагностике и лечении ЮИА с указанием обще-

принятого уровня их достоверности, класса рекомендаций и согласованности.

Разработанные EULAR-PreS принципы использования визуализирующих методов исследования окажут, на наш взгляд, определенную помощь практическим врачам в диагностике и лечении пациентов с ЮИА. Несомненно, на многие вопросы ответов пока нет. В первую очередь это касается необходимости понимания нормы для возможности интерпретации патологического процесса, согласования соответствующих МРТ-протоколов, идентификации отека костного мозга, эрозий, синовита и пригодности тех или иных методов обследования для выявления изменений в определенных суставах. Существуют значительные концептуальные различия в подходах к диагностическим методам исследования у взрослых и у детей. Эксперты EULAR-PreS предполагают, что некоторые методы исследования могут быть невыполнимы, либо экономически недоступны и это может помешать их внедрению в клиническую практику. Однако большинство методов, включая УЗИ, вполне доступны. Использование этих методов в практике, безусловно, требует высокого профессионализма специалистов в области функциональной диагностики и других инструментальных методов обследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:379-393. doi:10.2147/CLEP.S53168.
2. Новик ГА, Абакумова ЛН, Летенкова НМ и др. Ювенильные артриты – опыт диагностики и лечения. *Лечащий врач*. 2008;(4):23-7. [Novik GA, Abakumova LN, Letenkova NM, et al. Juvenile arthritis – experience in diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach*. 2008;(4):23-7. (In Russ.)].
3. Colebatch-Bourn A., Edwards C., Collado P. et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1946-1957.
4. Mason T, Reed A, Nelson A, Thomas K. Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: a pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(3):491-493. doi:10.1136/ard.2003.017053.
5. Hemke R, Kuijpers TW, Nusman CM, et al. Contrast-enhanced MRI features in the early diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *European Radiology*. 2015;25(11):3222-3229. doi:10.1007/s00330-015-3752-x.
6. Stagi S, Cavalli L, Signorini C, et al. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(2):R83. doi:10.1186/ar4525.

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.

Приверженность лечению деносунабом, его эффективность и безопасность в клинической практике у женщин с постменопаузальным остеопорозом

Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Демин Н.В.

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

Приверженность лечению антиостеопоротическими препаратами является одним из важных факторов, вносящих вклад в их эффективность при длительном лечении. Приверженность оценивается по двум основным направлениям: во-первых, как длительно принимается препарат, и, во-вторых, соблюдается ли режим дозирования.

Пациенты и методы. В статье представлены данные 12-месячного проспективного наблюдения за 40 женщинами с постменопаузальным остеопорозом (ОП), начавших лечение генно-инженерным препаратом деносунабом.

Результаты и обсуждение. Достоверный прирост минеральной плотности кости через 12 мес наблюдения составил 4,97% в поясничном отделе позвоночника, 3,2% – в шейке бедра, 3,0% – в общем показателе бедра. Предшествующий прием других антиостеопоротических препаратов не снижал эффективности лечения деносунабом. Не было случаев остеопоротических переломов за год наблюдения. Две инъекции деносунабома (годовой курс) получили 95% пациенток, при этом соблюдение режима дозирования было отмечено у 90% женщин. На приверженность лечению в течение 12 мес не оказывали влияния возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе, длительность ОП и предшествующая терапия.

Заключение. Проведенное одногодичное проспективное наблюдение, выполненное в условиях амбулаторной практики, показало, что деносунабом – эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП, а режим дозирования, подразумевающий редкое его введение (2 раза в год подкожно), обеспечил высокую приверженность терапии.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; деносунабом; клиническая практика; минеральная плотность кости; приверженность лечению.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Никитинская ОА, Короткова ТА, Демин НВ. Приверженность лечению деносунабом, его эффективность и безопасность в клинической практике у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Современная ревматология. 2015;9(4):48-53.

Adherence to treatment with denosumab, its efficacy and safety in women with postmenopausal osteoporosis in clinical practice

*Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Korotkova T.A., Demin N.V.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Adherence to treatment with antiosteoporotic drugs is one of the most important factors contributing to their efficacy during longterm therapy. The adherence is assessed by two main lines: firstly, how long a drug is taken and, secondly, whether its dosage regimen is adhered.

Subjects and methods. *The paper gives the data of a 12-month prospective follow-up study of 40 women with postmenopausal osteoporosis (OP) who initiated treatment with the biological agent denosumab.*

Results and discussion. *After the 12-month follow-up, the significant bone mineral density increase was 4.9% in the lumbar spine, 3.2% in the femoral neck, and 3.0% in the total hip. The previous administration of other antiosteoporotic drugs did not lower the efficiency of denosumab therapy. There were no cases of osteoporotic fractures during 1-year follow-up. 95% of the patients received two denosumab injections (an annual cycle); moreover, 90% of the women were noted to adhere to the dosage regimen. Age, marital status, level of education, time taken to reach the clinic, parental femoral fractures, a history of fractures, duration of OP, and previous therapy had no impact on treatment adherence during 12 months.*

Conclusion. *The one-year prospective follow-up study of the outpatients demonstrated that denosumab was an effective and safe agent for the treatment of patients with postmenopausal OP and its dosage regimen implying its rare subcutaneous administration (twice yearly) ensured the high patient adherence to therapy.*

Keywords: *postmenopausal osteoporosis; denosumab; clinical practice; bone mineral density; treatment adherence.*

Contact: *Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru*

For reference: *Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Korotkova TA, Demin NV. Adherence to treatment with denosumab, its efficacy and safety in women with postmenopausal osteoporosis in clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(4):48-53.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-48-53>

Одним из самых распространенных хронических заболеваний костно-мышечной системы является остеопороз (ОП), который часто манифестирует с возникновением низкоэнергетических переломов. Все существующие на сегодняшний день лекарственные препараты, применяемые для лечения ОП, доказали свою эффективность относительно снижения риска таких переломов в ходе проведенных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Однако в общей клинической практике применяется оценка динамики минеральной плотности кости (МПК) при повторных денситометрических обследованиях пациентов в качестве общепринятого суррогатного маркера эффективности терапии ОП. При этом полноценный эффект на МПК противоостеопоротических препаратов очень часто зависит не только от механизма действия, направленного на определенное звено патогенеза ОП – костную резорбцию или костеобразование, наличия той или иной сопутствующей патологии или уровня витамина D в сыворотке крови больных, но и, в не меньшей степени, от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, что относится как к пероральным формам, так и к препаратам, вводимым парентерально.

К числу важнейших показателей приверженности лечению относятся настойчивость в лечении (прием препарата в течение всего назначенного периода) и соблюдение режима дозирования. Несоблюдение рекомендаций по длительности лечения и режима дозирования увеличивает риск переломов у пациентов с ОП на 17–39% [1–3]. Приверженность лечению пероральными бисфосфонатами достаточно низкая: почти 2/3 пациентов прекращают лечение в течение первого года после назначения терапии [3, 4]. Частота, с которой принимается препарат, также может влиять на приверженность больных терапии, что было показано в нескольких исследованиях [5, 6]. Так, увеличение интервалов между приемами препарата позволяет повысить приверженность, но она все равно остается достаточно низкой, даже при режиме приема 1 раз в месяц. Данные исследований, проведенных в нескольких европейских странах, продемонстрировали, что настойчивость в приеме антиостеопоротических препаратов после 1 года перорального лечения с любым режимом дозирования (ежедневным, еженедельным или ежемесячным) была значительно ниже, чем при использовании более редких внутривенных введений [7]. В то же время у пациентов парентеральное введение препарата 1 раз в 3 мес также не сопровождалось высокой приверженностью – более половины больных, начавших лечение, к 12-му месяцу не продолжали терапию. Хотя есть работы, которые продемонстрировали, что пациенты предпочитают внутривенное введение золедроновой кислоты 1 раз в год еженедельному приему бисфосфонатов, однако наши данные проспективного наблюдения за больными в течение 3 лет показали, что два введения золедроновой кислоты получили менее половины пациентов, начавших лечение ею, а три – лишь каждый шестой, при этом треть больных перешли на пероральный прием бисфосфонатов [8].

В настоящее время для лечения ОП применяется генно-инженерный препарат для подкожного введения с режимом дозирования 1 раз в 6 мес – деносуаба, представляющий собой полное человеческое моноклональное антитело, механизм действия которого связан с ингибированием лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL), в результате чего не происходит его связывания с самим рецептором акти-

ватора ядерного фактора κB (RANK), находящимся на незрелых остеокластах, что предотвращает их созревание, и на зрелых остеокластах, что снижает их функционирование и выживание и ведет к уменьшению резорбции костной ткани [9]. Концентрация деносуаба в сыворотке крови в большинстве случаев остается стабильной в течение 6 мес после введения [10], при этом его воздействие на костную ткань обратимо [11]. После прекращения лечения данным препаратом отмечались повышение уровней маркеров костного обмена и снижение МПК, однако возобновление терапии приводило к резкому снижению концентраций маркеров до уровня ниже исходных и повышению МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [12].

Препарат показал хорошую эффективность в ходе проведения многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований: он достоверно снижал риск переломов позвонков, периферических костей и проксимального отдела бедра у женщин с постменопаузальным ОП, что дало основание зарегистрировать его для применения в практическом здравоохранении.

Целью нашей работы была оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению у женщин с постменопаузальным ОП, начавших лечение деносуабом в ходе проспективного наблюдения.

Пациенты и методы. В наблюдение включено 40 женщин в постменопаузе (средний возраст $67,6 \pm 6,9$ года), у которых диагностирован ОП по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хотя бы в одном из отделов осевого скелета [Т-критерий не более чем $-2,5$ стандартного отклонения (СО)] или остеопения (Т-критерий от -1 до $-2,5$ СО) при наличии в анамнезе перелома при низком уровне травмы (падении с высоты собственного роста или спонтанном падении) в возрасте старше 40 лет, которым в консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было рекомендовано лечение деносуабом. Для включения в программу наблюдения все пациентки подписали информированное согласие на обработку обезличенных данных их медицинской документации. Подкожное введение препарата 1 раз в 6 мес проводилось в процедурном кабинете консультативного отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все женщины дополнительно получали препараты кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ). Эффективность оценивали по динамике МПК в трех отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья не доминантной руки). Переломы регистрировались как нежелательные реакции (НР). Характеристика женщин представлена в табл. 1.

Приверженность терапии оценивалась по:

- 1) настойчивости пациентки, которая считалась приемлемой, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес + 8 нед после первого введения;
- 2) соблюдению режима дозирования, если вторая инъекция делалась в пределах 6 мес \pm 4 нед после первого введения.

Кроме того, рассчитывался коэффициент покрытия лекарством (medication coverage ratio – MCR) – процент дней, в течение которых пациентка была под действием лекарственного препарата после получения инъекции, при этом каждая инъекция деносуаба по инструкции обеспечивает 6-месячное покрытие.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0

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

Таблица 1. Характеристика женщин при включении в исследование

Параметр	Значение
Возраст, годы	67,5±6,8*
Время после постановки диагноза ОП, годы	7,1±6,5*
ИМТ, кг/м ²	24,3 [22,3; 28,1]**
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	12 (30)
Число больных, получавших терапию ОП в течение последнего года, n (%):	
всего	28 (70)
бисфосфонаты	16 (40)
стронция ранелат	5 (12,5)
препараты кальция и витамина D	7 (17,5)
МПК позвоночника, г/см ³	0,749±0,126*
Т-критерий позвоночника	-2,9 [-3,6; -2,0]**
МПК ШБ, г/см ²	0,604±0,071*
Т-критерий ШБ	-2,4 [-2,7; -1,7]**
МПК бедра общая, г/см ²	0,733±0,087*
Т-критерий бедра общий	-1,8 [-2,3; -1,2]**
МПК, г/см ²	0,505±0,065*
Т-критерий ДОП	-3,0 [-3,6; -2,4]**
Переломы, n (%):	
всего	30 (75)
позвонок	12 (30)
периферические	18 (45)
Переломы бедра у родителей, n (%):	
есть	8 (20)
нет	21 (52,5)
пациентка не знает	11
Средний показатель FRAX, %	20,1±7,5*
Низкий показатель FRAX, n (%)	20 (50)
Высокий показатель FRAX, n (%)	20 (50)
Уровень 25(ОН)D, нг/мл	19,8 [15,0; 27,5]**
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,43±0,1*
Щелочная фосфатаза, ед/л	73,5±25,9*
Креатинин, мкмоль/л	67,2±12,3*

Примечание. Данные представлены в формате: * – среднее ± СО; ** – медиана [25-й; 75-й перцентили]. ШБ – шейка бедра, ДОП – дистальный отдел предплечья.

(StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. В течение года 38 (95%) больных получили вторую подкожную инъекцию деносумаба в течение 6 мес + 8 нед после первого введения и были отнесены к устойчивым пациентам через 12 мес наблюдения. Режим дозирования выполнили 36 (90%) женщин, а средний MCR составил $96 \pm 11\%$. Проведенный одновариантный анализ таких факторов, как возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и

их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение Т-критерия в любой из измеренных областей скелета не выявил их влияния на приверженность лечению в течение 12 мес.

Динамика МПК на фоне лечения через 12 мес наблюдения представлена в табл. 2. Нами были отмечены достоверный прирост МПК в осевом скелете (позвочнике и проксимальном отделе бедра) и стабильное состояние в ДОП.

Наиболее значимый прирост МПК (+4,97%) был в поясничном отделе позвоночника по сравнению с другими областями измерения ($p < 0,05$; см. рисунок).

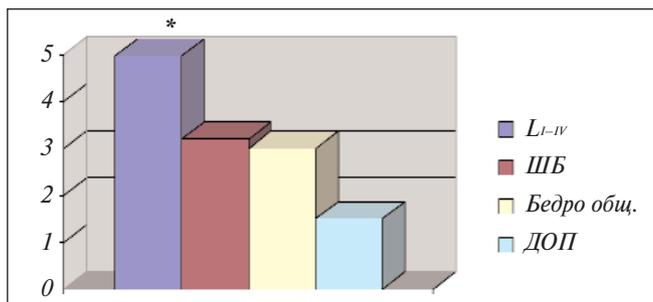
О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Показатели МПК в различных отделах скелета на фоне лечения деносунабом в течение 1 года по сравнению с исходными данными

МПК, г/см ²	При включении	Через 12 мес	p
Позвоночника	0,780±0,125	0,785±0,124	<0,001
ШБ	0,604±0,071	0,629±0,073	<0,01
Бедрa общая	0,733±0,087	0,754±0,087	<0,001
ДОП	0,505±0,065	0,509±0,062	нд

Примечание. нд – различия не достоверны.

При анализе динамики показателей МПК у женщин, получавших какую-либо противоопоротическую терапию до назначения деносунаба, и в группе без предшествующего лечения не было получено достоверных различий ни по одной области измерения МПК между этими пациентами. Также нами не выявлено различий в динамике МПК при статистической обработке отдельно по каждой группе препаратов, которые они принимали в течение последнего года до включения в проспективное наблюдение, по сравнению с никогда не лечившимися больными. Анализ прирос-



Прирост МПК в разных отделах скелета на фоне 1-годового лечения деносунабом

та МПК в зависимости от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами не показал значимого ее влияния на эффективность деносунаба, хотя и был наиболее низким у лиц, принимавших бисфосфонаты свыше 3 лет (3,1; 1,5 и 1,7% соответственно в поясничном отделе, ШБ и общем показателе бедра), в то время как у женщин, начавших лечение впервые, эти показатели составили 4,9; 4,3 и 4,4% соответственно (p>0,05). Не было получено различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови.

За период наблюдения не зафиксировано ни одного случая периферического перелома или клинического перелома позвонка при низком уровне травмы. Не отмечено снижения роста ни у одной пациентки.

Таблица 3. Некоторые биохимические показатели сыворотки крови в динамике на фоне лечения деносунабом

Показатель	Через 6 мес	Через 12 мес
Кальций, ммоль/л	2,43±0,10	2,42±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	57,4±18,3*	56,2±14,1*
Креатинин, мкмоль/л	67,5±10,4	67,9±11,3

Примечание. * – p<0,01 по сравнению с исходными показателями.

Динамика ряда биохимических показателей представлена в табл. 3. На фоне лечения выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы через 6 и 12 мес терапии, при этом наиболее выражено (хотя и статистически недостоверно) оно было у лиц без предшествующего лечения по сравнению с женщинами, получавшими бисфосфонаты до начала терапии деносунабом (на 23 и 9% соответственно; p=0,0572).

Безопасность и переносимость деносунаба были вполне удовлетворительными. Лишь одна больная сообщила о высыпаниях на коже через 1 мес после инъекции, однако связь с подкожным введением деносунаба врач отметил как сомнительную. При повторном введении препарата кожных высыпаний не было. Случаев гипокальциемии зафиксировано не было, средний уровень кальция в крови во всей группе статистически значимо не изменился. Уровень креатинина за время лечения также не изменился.

Обсуждение. В наше проспективное наблюдение включено 40 женщин, при этом 30% из них были с впервые диагностированным ОП; таким образом, деносунаб был для них первым назначенным противоопоротическим препаратом.

Приверженность лечению в течение 12 мес была высокой: 95% пациенток получили две инъекции деносунаба, при этом вторую инъекцию – в пределах интервала 6 мес + 8 нед после первого введения. Наши данные соответствуют показателям настойчивости пациентов в лечении данным препаратом, полученным в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), которые составили 87–95,3% [13]. При этом настойчивость в лечении как в нашей работе, так и в европейских странах была в 1,5–10 раз выше, чем в работах, оценивавших ее у больных, получавших бисфосфонаты (7,2–58%) [4, 14, 15]. Соблюдали режим дозирования в нашей группе больных 90% женщин, которые получили вторую инъекцию в пределах 6 мес ± 4 нед после первого введения. Соответствующий показатель в четырех европейских странах составил 82,7–89,3%. Средний MCR составил 96±11% в нашей группе, что соответствовало зарубежным данным (91,3–95,4%) [13]. На приверженность лечению у наших больных не оказывали влияния возраст, семейное положение, уровень образования, время на дорогу до клиники, наличие переломов бедра у родителей, переломы в анамнезе и их локализация, длительность ОП и предшествующая его терапия, значение T-критерия в любой из измеренных областей скелета. А в европейском исследовании было выявлено достоверное влияние на приверженность та-

ких показателей, как наличие перелома бедра у родителей (в Австрии) и время на дорогу до клиники (в Бельгии). Наличие двух и более переломов в анамнезе ассоциировалось с увеличением приверженности лечению в Австрии и, в то же время, со снижением ее в Германии и Бельгии [13].

Высокая приверженность лечению не сопровождалась увеличением

числа нежелательных событий, связанных с введением препарата. Так, в нашей выборке отказ 2 (5%) женщин от продолжения лечения не был связан с побочным действием препарата.

На фоне введения деносуаба отмечался достоверный прирост МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в проксимальном отделе бедра, при этом увеличение МПК составило в среднем после двух инъекций около 5% в поясничном отделе позвоночника и около 3% — как в ШБ, так и в бедре в целом, что соответствует данным, полученным в ходе клинических предрегистрационных испытаний препарата [16–18].

Мы не получили достоверных различий в динамике МПК между пациентками, переведенными с терапии другими противоостеопоротическими препаратами, и женщинами с постменопаузальным ОП, впервые начавшими лечение деносуабом, что могло быть связано с небольшим количеством больных в группе. В то же время исследование III фазы STAND показало, что прирост МПК у женщин с постменопаузальным ОП зависит от длительности предшествующего лечения бисфосфонатами: положительная динамика МПК была наиболее выражена у лиц, получавших алендронат 6–12 мес, а наименее выражена — у леченных более 24 мес [19]. В нашей работе 1 (6%) пациентка получала лечение бисфосфонатами 1 год, 4 (25%) женщины — до 2 лет, а 11 (69%) — более 3 лет. Сравнение прироста МПК через 12 мес терапии деносуабом в этих группах женщин не выявило влияния длительности терапии бисфосфонатами на его эффективность, хотя прирост МПК был наиболее низким у лиц, принимавших бисфосфонаты более 3 лет.

Не отмечено различий в динамике МПК в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови, что, возможно, связано с тем, что пациентки с дефицитом 25(ОН)D получили 50 000 МЕ витамина D в течение первой недели, а затем все женщины, имевшие начальные показатели 25(ОН)D <20 нг/мл, получали дополнительно витамин D₃ из расчета 2000 МЕ в день, в то время как остальные больные принимали 800 МЕ в день.

Нами выявлено достоверное снижение уровня общей щелочной фосфатазы уже через 6 мес после первого подкожного введения деносуаба, которое сохранялось и через 12 мес, что косвенно может служить доказательством снижения костного обмена на фоне проводимого лечения. При этом оно было наиболее выражено у лиц, впервые начавших терапию деносуабом. Не было случаев гипокальциемии, что связано, во-первых, с тем, что у всех больных до введения деносуаба был достаточный уровень кальция в сыворотке крови, и, во-вторых, с тем, что все пациентки дополнительно получали кальций и витамин D.

Заключение. Таким образом, проведенное одногодичное проспективное наблюдение, выполненное в условиях амбулаторной практики, показало, что деносуаб — эффективное и безопасное средство для лечения больных с постменопаузальным ОП, а режим дозирования, подразумевающий редкое его введение (2 раза в год подкожно), обеспечил высокую приверженность пациенток терапии. Учитывая, что лечение ОП должно проводиться несколько лет, следует продолжить наблюдение за больными для оценки их приверженности данной рекомендованной терапии в течение более длительного периода.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone*. 2006;38(6):922-8. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.022.
- Höer A, Seidlitz C, Gothe H, et al. Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:25-30.
- Van den Boogaard CH, Breekeveldt-Postma NS, Borggreve SE, et al. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fractures in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1757-64. doi: 10.1185/030079906X132370.
- Hadji P, Claus V, Ziller V, et al. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23:223-31. doi: 10.1007/s00198-011-1535-z.
- Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine*. 2008;75:303-10. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.07.011.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1453-60. doi: 10.1185/030079905X61875.
- Hadji P, Felsenberg D, Amling M, et al. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2.
- Торопцова НВ, Никитинская ОА. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом. *Русский медицинский журнал*. 2014;(7):491-4 [Tоропцова NV, Nikitinskaya OA. Adherence to treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):491-4 (In Russ.)].
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337-42. doi: 10.1038/nature01658.
- Jang G, Peterson M. Denosumab, an inhibitor of RANKL, has pharmacokinetics similar to other monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res*. 2006;21 suppl 1:S190.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al, for the AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-31. doi: 10.1056/NEJMoa044459.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43:222-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007.
- Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4.
- Hadji PKS, Häussler B, Kless T, et al. The bone evaluation study (BEST): patient care and persistence to treatment of osteoporosis in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:868-72. doi: 10.5414/CP201931.
- Lakatos P, Toth E, Cina Z, et al. Persistence & compliance to treatment for osteoporosis in postmenopausal women in

Hungary: a retrospective cohort study. *Value Health*. 2013;16:A567-8.

doi: 10.1016/j.jval.2013.08.1516.

16. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*.

2008;93:2149-57. doi: 10.1210/jc.2007-2814.

17. Cummings SR, San Martin J,

McClung MR, et al, for the FREEDOM Trial. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with

Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.

18. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal

women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*.

2009;24:153-61. doi: 10.1359/jbmr.0809010.

19. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81.

doi: 10.1359/jbmr.090716.

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

Эффективность и переносимость комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Ребров А.П., Романова И.А., Гайдукова И.З.

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

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости комбинированного симптоматического препарата замедленного действия терафлекс у пациентов с гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Пациенты и методы. В исследование включено 84 пациента с артрозом коленного сустава (возраст $55,23 \pm 7,36$ года, продолжительность заболевания — $6,2 \pm 0,98$ года, женщины/мужчины — 78/6), рандомизированных вслепую в две группы. Пациенты основной группы получали терафлекс (400 мг хондроитина сульфата и 500 мг глюкозамина сульфата) с/без ацетаминофена, пациенты группы сравнения — только ацетаминофен. Исходно и через 3 и 6 мес лечения оценивали изменение выраженности остеоартроза (ОА) с применением индексов WOMAC, Лекена, проводили оценку эффективности лечения врачом и пациентом по визуальной аналоговой шкале, учитывали нежелательные реакции (НР).

Результаты. У всех пациентов, принимавших терафлекс на протяжении 6 мес, отмечен положительный эффект, выразившийся в существенном снижении индексов WOMAC, Лекена, уменьшении болевого синдрома и потребности в анальгетиках по сравнению как с исходными показателями, так и с показателями у пациентов, получавших только ацетаминофен.

Сделан вывод, что у пациентов с ОА, не получавших НПВП, лечение терафлексом ассоциировалось с уменьшением болевого синдрома, скованности и улучшением функции при одновременном уменьшении потребности в приеме анальгетиков. На фоне 6-месячного применения терафлекса не зафиксировано серьезных НР, в том числе у пациентов, имевших контролируруемую патологию желудочно-кишечного тракта, почек и артериальную гипертензию.

Ключевые слова: остеоартроз/остеоартрит; гонартроз; терафлекс; глюкозамин; хондроитина сульфат.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Ребров АП, Романова ИА, Гайдукова ИЗ. Эффективность и переносимость комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2015;9(4):54-58.

The efficacy and tolerability of the slow-acting combined agent glucosamine and chondroitin sulfate in gonarthrosis patients tacking no nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Rebrov A.P., Romanova I.A., Gaydukova I.Z.

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

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of the combined symptomatic slow-acting combined agent Theraflex in gonarthrosis patients untreated with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs).

Patients and methods. The investigation enrolled 84 patients (78 women and 6 men) aged 55.23 ± 7.36 years with knee arthritis lasting 6.2 ± 0.98 years who were blindly randomized into 2 groups. A study group took Theraflex (chondroitin sulfate 400 mg and glucosamine sulfate 500 mg) with or without acetaminophen. A comparison group received acetaminophen only. At baseline and 3 and 6 months after treatment, the investigators assessed changes in the magnitude of osteoarthritis (OA) using WOMAC and Lequen's indices, evaluated the therapeutic efficiency rated by a patient and a physician according to the visual analogue scale, and took into account adverse reactions (AR).

Results. All the patients taking Theraflex for 6 months showed a positive effect in substantially lowering WOMAC and Lequen's indices and reducing pain and needs for analgesics as compared to both the values at baseline and those obtained in the patients receiving acetaminophen only.

Conclusion. In osteoarthritis patients untreated with NSAIDs, Theraflex treatment was associated with a reduction in pain syndrome and stiff-

ness and with better function and lower needs for analgesics. Six-month Theraflex therapy did not cause serious ARs, as well as in patients having controlled gastrointestinal and renal diseases and hypertension.

Keywords: osteoarthritis; gonarthrosis; Theraflex; glucosamine; chondroitin sulfate.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Rebrov AP, Romanova IA, Gaydukova IZ. The efficacy and tolerability of the slow-acting combined agent glucosamine and chondroitin sulfate in gonarthrosis patients tacking no nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):54-58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-54-58>

Остеоартроз/остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов и одной из основных причин инвалидности пациентов [1]. Распространенность ОА в России составляет 13% [2].

Успехи, достигнутые в изучении патогенеза ОА, позволили рассматривать его «как гетерогенную группу хронических дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний» [3, 4].

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль и снижение функции сустава, поэтому лечение заболевания направлено в первую очередь на уменьшение болевого синдрома и улучшение функции сустава. Согласно Европейским и международным рекомендациям, медикаментозная терапия ОА предполагает длительное применение симптоматических препаратов замедленного действия (СПЗД) — глюкозамина сульфата и/или хондроитина сульфата — медленнодействующих веществ, полученных из хряща животных или синтетическим путем и обладающих тропностью к хрящу, способных благотворно влиять на уменьшение боли и улучшение функции сустава [5]. Одним из комбинированных СПЗД является терафлекс¹, который содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата [5]. Возможность длительного применения СПЗД, изучение их эффективности и переносимости у пациентов с ОА представляют несомненный интерес. В Российской Федерации для купирования боли при ОА традиционно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что связано с ролью воспаления в патогенезе болезни [6–10]. Вместе с тем нельзя отрицать значения невропатического компонента боли в патогенезе повреждения сустава при ОА и роли анальгетиков в лечении заболевания. Более того, пациенты с ОА, как правило, имеют коморбидные заболевания, лишь у 12,7% больных они отсутствуют [11]. Наличие коморбидных состояний ограничивает применение НПВП у пациентов с ОА [6–10]. Вместе с тем исследований, в которых бы изучалась эффективность СПЗД у больных, не принимавших НПВП, в российской популяции практически нет, что определяет актуальность и новизну выполненной нами работы.

Цель исследования — оценка клинической эффективности и переносимости терафлекса у пациентов с ОА, не использовавших НПВП.

Пациенты и методы. *Критерии включения* в исследование: наличие ОА коленных суставов, соответствующего ди-

агностическим критериям Altman [12]; наличие болевого синдрома не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); возраст от 40 до 70 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии исключения:* наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет); нарушений функции печени и почек; III–IV стадий ОА по Kellgren и Lawrence [13]; нежелание пациента прервать прием НПВП перед включением в исследование; наличие противопоказаний к применению препаратов хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, ацетаминофена; беременность и лимфопролиферативные процессы, злокачественные новообразования. Допускалось участие в исследовании пациентов с контролируемой артериальной гипертензией — АД (артериальное давление — АД — не выше 140 и 90 мм рт. ст., отсутствие повышения АД >160/90 мм рт. ст. в течение 3 мес, предшествовавших исследованию). Пациенты с АД в качестве антигипертензивной терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, индапамид; пациенты с патологией желудочно-кишечного тракта — омепразол 20 мг/сут.

Назначение лечения. Пациенты были рандомизированы слепым методом (метод конвертов) в две группы: больные основной группы (n=40) получали терафлекс и при необходимости ацетаминофен (парацетамол), а пациенты группы сравнения (n=44) — только ацетаминофен по 1 г 4 раза в сутки (не более 4 г/сут). Терафлекс назначали в течение первого месяца внутрь по 1 капсуле 3 раза в день, затем — по 1 капсуле 2 раза в день. Длительность терапии составила 6 мес. Всем пациентам, включенным в исследование, была рекомендована отмена НПВП.

Дизайн исследования. Исследование включало 3 визита пациента в центр. Во время первого визита (скрининг) пациент подписывал информированное согласие, определяли критерии включения/исключения, уточняли стадию гонартроза, интенсивность боли, функциональную активность, определяли индексы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) и Лекена [14]. При включении пациента в исследование изучали биохимические показатели функции почек и печени, выполняли клинический анализ крови. Всем пациентам выдавали дневники, в которых они отмечали потребность в анальгетиках (количество таблеток ацетаминофена ежедневно), АД (ежедневно утром и дополнительно — при необходимости). Повторное обследование проводили через 3 мес, заключительный визит назначали через 6 мес. Эффективность лечения оценивали по общепринятым критериям: изменение индексов WOMAC, Леке-

¹ Международное непатентованное наименование препарата «Терафлекс» (производство ЗАО Байер, Россия), согласно последней редакции инструкции по применению от 07.08.2015, соответствует МНН «Глюкозамин+хондроитина сульфат» (источник: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&FilePath=\Vneseno_v_Grls\467749\IP_I_ZM&idReg=662216&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

на, потребности в анальгетиках (парацетамол), оценка эффективности лечения врачом и больным. О безопасности лечения судили по числу нежелательных реакций (НР) во время исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считали распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили – Me [$Q_{25}; Q_{75}$]. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Достоверность

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА ($M \pm SD$)

Показатель	Терафлекс± ацетаминофен, n=40	Ацетаминофен, n=44
Пол (ж/м), n	37/3	41/3
Возраст, годы	54,85±6,14	53,6 ±8,23
Индекс массы тела, кг/м ²	31,67±1,03	30,56±1,05
Индекс WOMAC, мм: боль суммарный	223,66±24,6 [*] 1013,73±65,77	236,73±25,32 [*] 1026,29±58,82
Индекс Лекена, баллы	8,46±0,58 [*]	7,86±0,47 [*]

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями группы сравнения (здесь и в табл. 2, 3).

поставимы по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям (табл. 1).

На фоне терапии терафлексом достигнуто стойкое уменьшение боли (по индексу WOMAC) уже к 3-му месяцу лечения, сохранявшееся и в последующем. Достигнутое улучшение было значимым по сравнению не только с исходными показателями, но и с показателями у пациентов, получавших только анальгетик (табл. 2). Отмечалась тенденция к уменьшению скованности (вопросник WOMAC) к

Таблица 2. Показатели боли, скованности и функционального статуса с больных, получавших различную терапию ОА ($M \pm SD$)

Показатель	Терафлекс±ацетаминофен, n=40			Ацетаминофен, n=44		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Индекс WOMAC, мм: боль	223,66±24,6	145,93±20,29 ^{**}	94,4±13,88 ^{**}	236,73±25,32	226,07±24,86	205,13±22,61
скованность	60,75±3,89	58,4±3,6	45,27±2,33 ^{**}	59,64±3,75	59,37±3,56	57,43±3,54
функциональная недостаточность суммарный	729,38±36,94	647,73±30,66	437,46±21,08 ^{**}	732,87±34,86	690,29±32,8	658,3±31,75
	1013,73±65,77	852,06±79,62 [*]	577,13±86,16 ^{**}	1026,23±58,82	975,73±48,96	920,86±42,36
Индекс Лекена, баллы	8,46±0,58	6,41±0,57 [*]	4,93±0,66 [*]	7,86±0,47	7,12±0,51	6,83±0,56

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными значениями (здесь и в табл. 3).

различий количественных значений внутри одной группы рассчитывали путем определения критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [15].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. В исследование включено 84 пациента. У 48 (57%) больных была диагностирована I, у 36 (43%) – II рентгенологическая стадии заболевания. Средний возраст пациентов составил 55,23±7,36 года, средняя продолжительность заболевания – 6,2±0,98 года (от 1 года до 20 лет). В течение 2 мес до включения в исследование 48 (57%) пациентов постоянно принимали различные НПВП: 15 (18%) больных – диклофенак натрия в дозе 100 мг/сут, 12 (14%) – ибупрофен 800 мг/сут, 11 (13%) – нимесулид 200 мг/сут, 10 (12%) – мелоксикам 15 мг/сут. Эпизодически получали НПВП 36 (43%) пациентов. У 44 (52%) обследованных имелась АГ: у 26 (59%) – I стадии, у 18 (41%) – II стадии. У 5 пациентов выявлен хронический гастрит, у 2 – хронический холецистит, у 7 – хронический пиелонефрит вне обострения, у 5 пациенток ранее была диагностирована миома матки. Больные основной группы и группы сравнения были со-

3-му месяцу приема терафлекса, достигшая значимости к 6-му месяцу. У получавших терафлекс суммарный индекс WOMAC также значимо уменьшился по сравнению с исходными значениями и показателями у пациентов контрольной группы (см. табл. 2). Терапия терафлексом сопровождалась уменьшением числа больных, нуждающихся в дополнительном приеме парацетамола. Это позволило с 4-й недели проводить монотерапию терафлексом у 25 (62,5%) больных ОА, при этом у 8 (66,6%) из 15 пациентов, продолживших прием анальгетиков, отмечено достоверное ($p < 0,01$) уменьшение дозы парацетамола (табл. 3).

Таблица 3. Потребность в парацетамоле (таблеток в сутки) у больных ОА на фоне различной терапии ($M \pm SD$)

Время после начала терапии	Терафлекс± ацетаминофен, n=40	Ацетаминофен, n=44
3 мес	0,36±0,09 [*]	1,12±0,13
6 мес	0,12±0,03 ^{**}	0,89±0,1

Примечание. Таблетки ацетаминофена (парацетамол, 500 мг).

Положительный (хороший и умеренный) эффект терапии по оценке врача отмечен у 90% больных. По мнению пациентов, положительные результаты лечения достигнуты в 80% наблюдений.

На протяжении всего периода исследования переносимость терафлекса была хорошей, НР зафиксированы у 6 (13%) пациентов в виде неприятных ощущений в эпигастриальной области. Однако эти симптомы были слабо выражены, непродолжительны и не потребовали прекращения лечения. Все лабораторные параметры, в том числе уровень печеночных ферментов, в процессе терапии не отличались от исходных показателей (данные не представлены).

Обсуждение. Согласно современным представлениям, лечение ОА должно включать различные нефармакологические методы (образовательные программы, снижение массы тела, лечебную физкультуру, ортопедическую коррекцию и др.) и только при их недостаточной эффективности требуется лекарственная терапия, которая преследует две основные цели: уменьшение боли и защита/восстановление тканей сустава, повреждающихся при ОА (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка и др.) [5]. Поскольку эффективное применение НПВП ассоциируется с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличением сердечно-сосудистого риска [6–10], а также учитывая невропатический компонент формирования боли при ОА, для купирования боли рекомендуется использовать анальгетики, в первую очередь ацетаминофен [5]. С целью предотвращения повреждения/восстановления хряща показано назначение СПЗП. Изучение эффективности СПЗД представляет все больший интерес. Проведенное нами исследование показало терапевтическую эффективность терафлекса при лечении гонартроза – препарат характеризовался выраженным симптом-модифицирующим эффектом, проявлявшимся в значительном уменьшении болевого синдрома, увеличении функциональной активности пораженных суставов, существенном снижении потребности в обезболивающих средствах при хорошей переносимости, в том числе у пациентов с контролируемой АГ. Полученный результат был ожидаем – благоприятные ближайшие и отдаленные результаты применения СПЗД были получены во многих исследованиях, заслуживающих доверия

[16–23]. Хондроитин и глюкозамин, встраиваясь в структуру хрящевой ткани, способствуют формированию протеогликанов – структурных компонентов хрящевого матрикса [18, 22]. В ряде экспериментальных работ показано, что хондроитин и глюкозамин стимулируют синтез и ингибируют деградацию протеогликанов, активируют восстановление хряща после повреждения и оказывают собственное обезболивающее и противовоспалительное действие. Обезболивающий и противовоспалительный эффект хондроитина и глюкозамина реализуется и за счет подавления активности лизосомальных ферментов и ингибирования супероксидных радикалов [23]. Вместе с тем в большинстве работ, посвященных изучению эффективности терафлекса, не исключался прием НПВП, что позволяло обсуждать возможность достижения положительного результата не за счет терафлекса, а за счет противовоспалительного эффекта НПВП. Достоинством нашей работы явилось полное исключение возможности приема пациентами НПВП на протяжении среднесрочной перспективы. Более того, в исследование включены пациенты с предшествующей неэффективностью лечения НПВП. Показанное в нашем исследовании положительное влияние терафлекса на боль/скованность/функцию у больных ОА можно объяснить только влиянием комбинированного действия глюкозамина и хондроитина на сустав. Монотерапия анальгетиками значимо уступала по всем аспектам комбинированному лечению. Это особенно важно в свете работ, показывающих прогрессирование ОА и высокую частоту протезирования суставов у пациентов, получавших монотерапию анальгетиками [24]. Мы не изучали вопросы прогрессирования структурных изменений при ОА у больных с сочетанным применением СПЗД и анальгетиков, но полагаем, что подобные исследования необходимо планировать.

Таким образом, у пациентов с ОА, не получающих НПВП, лечение терафлексом ассоциируется с уменьшением болевого синдрома, скованности и улучшением функции при одновременном уменьшении потребности в приеме анальгетиков. На фоне 6-месячного применения терафлекса нами не зафиксировано серьезных НР, в том числе у пациентов, имевших контролируемую патологию желудочно-кишечного тракта, почек и АГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
3. Верткин АЛ, Наумов АВ, Алексеева ЛА. Шедевры художественных галерей для докторов. Остеоартроз. Москва: Эксмо; 2012. 168 с. [Vertkin AL, Naumov AV, Alekseeva LA. *Shedevry khudozhestvennykh galerei dlya doktorov. Osteoartroz* [Masterpieces of art galleries for doctors. Osteoarthritis]. Moscow: Eksmo; 2012. 168 p.]
4. Наумов АВ, Алексеева ЛИ, Верткин АЛ. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Москва; 2015. [Naumov AV, Alekseeva LI, Vertkin AL. *Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov Rossijskoi Federatsii* [Clinical guidelines consensus of experts from the Russian Federation]. Moscow; 2015.]
5. 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.
6. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB i dr. *Primenenie*

- nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 168 p.]
7. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
8. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300.
9. Pope YE, Anderson YY et al. A meta-analysis of the effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-84.
10. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1058-73. doi: 10.1002/art.23929.
11. Reginato AM, Riera H, Vera M, et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec;21(8):391-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281..
12. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49.
13. Menkes CJ. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. *J Rheumatol*. Suppl. 1991 Feb;27:13-5.
14. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833-40.
15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа-Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistical]. Moscow: Media-Sfera; 2002. 312 p.]
16. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.
17. Mazieres BI, Combe B, Phan Van A, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective double blind placebo-controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):173-81.
18. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
20. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
21. Pavelk K K, Gatterovk J, Olejarovk M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
22. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2105-10.
23. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
24. Hafezi-Nejad N, Guermazi A, Roemer FW, et al. Long term Use of Analgesics and Risk of Osteoarthritis Progressions and Knee Replacement: Propensity Score Matched Cohort Analysis of Data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov 10. pii: S1063-4584(15)01374-6. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.003. [Epub ahead of print].

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.

Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях

Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

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

Терапия внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) была и продолжает оставаться необходимой при ряде заболеваний. В то же время доказательная база применения ВВИГ в ревматологии крайне мала. Клинический опыт показывает, что ВВИГ эффективен при тромбоцитопенической пурпуре, синдроме Гийена–Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, развившихся на фоне ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка, воспалительные миопатии и ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулиты. В обзоре рассмотрены показания к назначению ВВИГ, режим дозирования, преимущества и нежелательные реакции, приведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данному вопросу.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин; ревматические заболевания.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2015;9(4):59-67.

The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases

Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Nasonov E.L.

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

Therapy with intravenous human immunoglobulin (IVIg) was and continues to remain essential for a number of diseases. At the same time the evidence base for IVIg use is extremely small in rheumatology. Clinical experience shows that IVIg is effective in treating thrombocytopenic purpura, Guillain–Barre syndrome, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, which develop in the presence of rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus, inflammatory myopathies, and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. The review considers indications for the use of IVIg, its dosage regimen, benefits, and adverse reactions and analyzes the Russian and foreign literature on this issue.

Keywords: intravenous immunoglobulin; rheumatic diseases.

Contact: Natalia Valeryevna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-59-67>

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) является продуктом переработки плазмы крови, взятой от большого числа доноров, и содержит антитела к чужеродным антигенам, к собственным антигенам (естественные аутоантитела) и к другим антителам (идиотипические антитела) [1, 2]. В последние годы круг показаний для применения ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях постоянно растет.

Предполагаемые механизмы действия ВВИГ включают взаимодействие с антиидиотипической сетью, системами комплемента и цитокинов, подавление провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ6, снижение экспрессии молекул адгезии [3] и потребления компонентов комплемента (С3а, С3b, С4b и С5а) [4], увеличение в крови уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ10), цитолитических клеток-мишеней посредством комплемент- и антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и индукции апоптоза клеток-мишеней через рецепторы Fc-фрагмента, а также сиализацию Fc-фрагмента IgG;

нейтрализацию патогенных аутоантител и модуляцию молекул активации и костимуляции, влияющих на дифференцировку Т- и В-клеток и дендритных клеток [2, 5, 6]. ВВИГ подавляет экспансию аутореактивных В-лимфоцитов через Fc γ R1B-сигнальный путь, идиотип-опосредованное ингибирование рецепторов В-клеток и нейтрализацию цитокинов, например, таких как фактор активации В-клеток (BAFF и APRIL) [6].

В зависимости от вида молекулы, с которой взаимодействует ВВИГ, последний может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффект. Противовоспалительная активность проявляется при назначении высоких доз ВВИГ, тогда как провоспалительная активность, включая активацию компонентов комплемента или присоединение IgG через рецептор (R) Fc-фрагмента, в частности, к клеткам-эффекторам врожденного иммунитета, наблюдается при низких дозах. В зависимости от участия в реакциях Fab-фрагмента или Fc-фрагмента иммуноглобулина запускаются разные механизмы действия (см. рисунок).

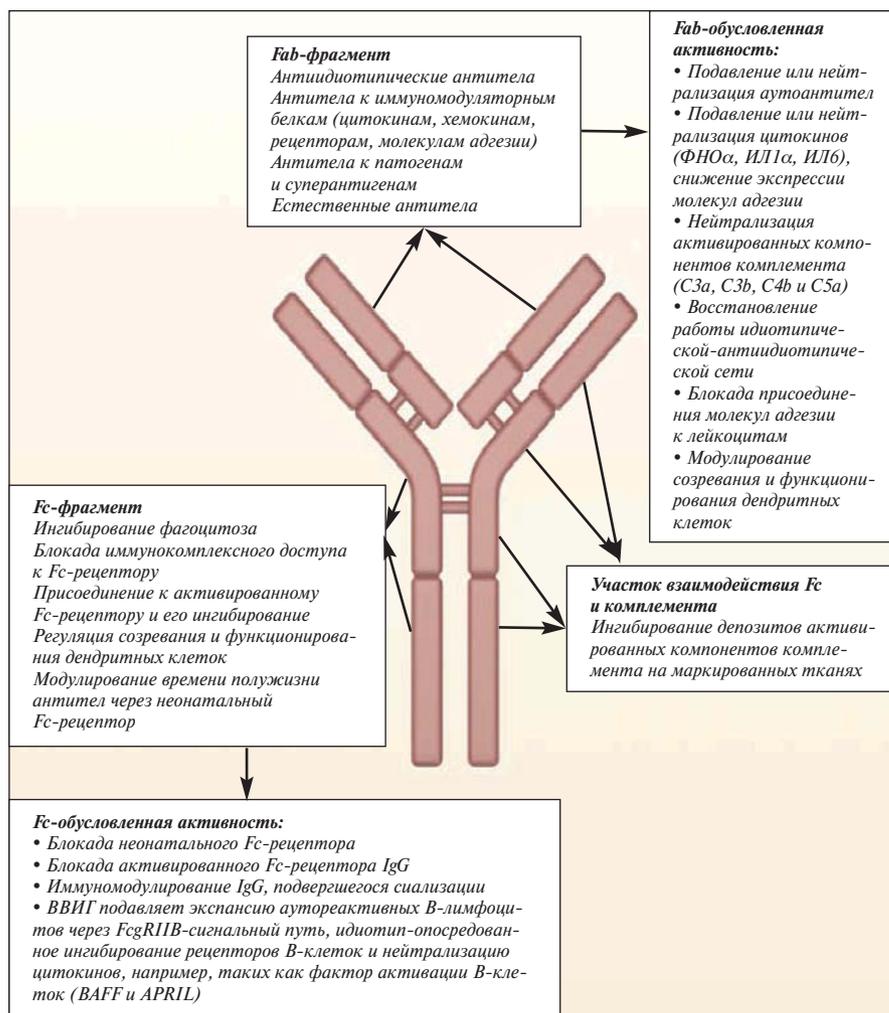
Способность ВВИГ нейтрализовать активированные компоненты комплемента (в том числе С3а) обеспечивает теоретические предпосылки применения ВВИГ при всех заболеваниях, в патогенезе которых система комплемента играет ведущую роль.

Учитывая широкий спектр таких болезней и дорогостоящее производство ВВИГ, современные показания должны ограничиваться жизнеугрожающими состояниями. Под эгидой Департамента здравоохранения Великобритании в Англии и Уэльсе была создана Национальная программа управления спросом (НПУС), которая рекомендует разделить показания к ВВИГ по 4 цветам в зависимости от приоритета заболевания, эффективности ВВИГ и уровня доказательности [7] (табл. 1).

Режим дозирования, преимущества, безопасность, нежелательные реакции внутривенного иммуноглобулина. Дозы ВВИГ, используемые для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в 4–5 раз превышают таковые при иммунодефицитах. Наиболее часто назначаемая доза — 2 г на 1 кг массы тела — вводится в течение 2–5 дней 1 раз в месяц длительно (до достижения эффекта) и приводит к повышению уровня IgG в крови до 2500–3500 мг/дл [1].

Существуют свидетельства эффективности и низких доз ВВИГ. G. Zandman-Goddard и соавт. [8], ретроспективно проанализировав 62 больных СКВ, которые получали ВВИГ в дозе приблизительно 0,5 г/кг, отметили в целом снижение индекса SLEDAI, однако динамики в отношении тромбоцитопении, алопеции и васкулита не наблюдалось.

Противопоказаниями к назначению ВВИГ являются дефицит IgA, тромбофилия (относительное противопоказание — ВВИГ применяется с осторожностью), хроническая почечная недостаточность в поздней стадии, тяжелая сердечная недостаточность. В остальных случаях введение ВВИГ переносится хорошо и очень редко сопровождается развитием нежелательных реакций (НР; это касается препарата ВВИГ, который не содержит сахарозы!) [9]. Легкие и преходящие НР при применении высоких доз ВВИГ выявляются у 36% пациентов. К непосредственным НР относятся головная боль, гиперемия лица, дисфория, тяжесть в груди, лихорадка, озноб, миалгии, слабость, диспноэ, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, изменения артериального давления, тахикардия и анафилактические реакции, особенно у пациентов с дефицитом IgA. Непосредственные НР появляются во время инфузии или в течение 30 мин после нее. Отсроченные НР развиваются позднее и включают острую почечную недостаточность (ОПН), тромбоэмболию легких и другие тромботические осложнения, асептический



Структура молекулы IgG [1]

менингит, нейтропению, гемолитическую анемию, псевдогипонатриемия, кожные реакции и единичные случаи артритов [9]. У пациента с мигренью в анамнезе можно ожидать более тяжелого приступа головной боли. В большинстве случаев легкие НР не являются показанием для отмены лечения и проходят при снижении скорости введения препарата.

Для предотвращения НР на фоне инфузии рекомендуется проводить премедикацию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антигистаминными препаратами или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК). G. Zandman-Goddard и соавт. [10] предлагают перед назначением ВВИГ внутривенно вводить 100–200 мг гидрокортизона.

Одной из наиболее тяжелых НР ВВИГ является ОПН, которая развивается в интервале от нескольких часов до 5 сут после инфузии и проявляется транзиторной олигурией преимущественно в ответ на введение сахарозосодержащего ВВИГ, что ведет к осмотическому повреждению клубочков. В некоторых случаях при ОПН может потребоваться проведение гемодиализа, но, как правило, почечная недостаточность полностью обратима и уровень креатинина возвращается к исходному в течение последующих 2 нед. При лечении пациентов пожилого возраста и/или с сахарным диабетом, дегидратацией, наличием заболеваний почек в анамне-

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Показания для назначения ВВИГ в ревматологии [7]

Приоритет	Заболевания/состояния
Высокий	Болезнь Kawasaki Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия Синдром Гийена–Барре ИТП
Средний	Воспалительные миопатии Врожденная блокада сердца Аутоиммунная гемолитическая анемия
Низкий	СКВ без вторичных цитопений Ишемический инсульт при АФС Катастрофический АФС Системные васкулиты и АНЦА-ассоциированные заболевания Васкулит ЦНС Системный ювенильный идиопатический артрит Комплексный регионарный болевой синдром
Нет показаний	Ревматоидный артрит Синдром хронической усталости

Примечание. ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ – системная красная волчанка, АФС – антифосфолипидный синдром, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 2. Показания с высоким приоритетом для назначения ВВИГ в ревматологии [7]

Показания	Условия	Рекомендации; уровень доказательности
Болезнь Kawasaki	Во всех случаях. Однократное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 8–12 ч вместе с аспирином 80–100 мг/кг в 3–4 приема	A; Ia
СКВ-ассоциированная ИТП	ВВИГ применяется в дозе 1 г/кг/сут в течение 2 дней, при условии что ГК и другие препараты неэффективны или противопоказаны и уровень тромбоцитов критический (угроза кровотечения/других осложнений)	C; III
Синдром Гийена–Барре	Пять инфузий ВВИГ в дозе минимум 400 мг/кг/сут	C; III
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	Инфузии ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней ежемесячно 3 мес	C; III

зе, артериальной гипертензией и гипервизким синдромом следует рассматривать ВВИГ как потенциально нефротоксичный препарат и применять с осторожностью [9].

Механизм тромбоза на фоне применения ВВИГ остается неясным. Предполагают, что вязкость крови зависит от суммарной дозы ВВИГ и нарастает в течение 1 мес после введения препарата [11]. Кроме того, ВВИГ может усиливать агрегацию тромбоцитов, активировать коагуляционный каскад и приводить к ангиоспазму [12]. Для снижения риска тромбозных осложнений при ревматических заболеваниях рекомендуются коррекция дозы (уменьшение дозы и скорости введения) и назначение антиагрегационных препаратов. Введение ВВИГ должно проводиться под постоянным наблюдением медицинского персонала.

Еще одним свойством ВВИГ является снижение резистентности к ГК. Подобные состояния описаны при различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях (при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, СКВ, неспецифическом язвенном колите, реакции отторжения трансплантата и др.). В связи с этим ВВИГ может играть ключевую роль в лечении большинства таких состояний посредством улучшения рецептор-связывающей способности к ГК после 3–6 мес терапии за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов [13].

G. Zandman-Goddard и соавт. [14] проанализировали клинические исходы и стероид-сберегающий эффект ВВИГ у 17 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями. Все больные получали высокие дозы ВВИГ (2 г/кг в течение 5 дней в месяц курсом 6 мес с последующей терапией каждые 2–3 мес) и ГК. В большинстве случаев до введения ВВИГ проводилась премедикация дексаметазоном внутривенно в дозе 100–200 мг. Результаты показали, что стероид-сберегающий эффект выражался в снижении суточной дозы преднизолона в среднем на 11,25 мг. Еще в одном исследовании [15] назначение 20 больным СКВ высоких доз ВВИГ (2 г/кг в течение 5 дней в месяц курсами от 1 до 8 мес) в большинстве случаев позволило снизить дозу ГК в 2 раза. После курса ВВИГ отмечалось значительное снижение счета SLEDAI (с 19+4,7 до 4+ 2,9; $p < 0,0001$), что отражает клиническую эффективность лечения [15].

Показания для назначения внутривенного иммуноглобулина в ревматологии. Показания с высоким приоритетом для назначения ВВИГ в ревматологии суммированы в табл. 2.

Для части показаний применения ВВИГ были выполнены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования его эффективности и переносимости. Однако для большинства остальных показаний сведения об эффективности ВВИГ взяты из результатов небольших контролируемых исследований, клинических испытаний или личного опыта врачей.

СКВ. Сведения об эффективности и переносимости ВВИГ при СКВ исходят из небольших клинических исследований, обзоров ряда случаев и описаний отдельных случаев [16]. Авторы демонстрируют эффективность высоких доз ВВИГ в отношении различных проявлений СКВ, таких как миокардит, тампонада сердца, терминальная стадия почечной недостаточности, хорея, полирадикуллопатия, поражение ЦНС, миелофиброз и пневмонит, панцитопения, ге-

молитическая анемия, тромбоцитопения, приобретенные (вторичные) ингибиторы VIII фактора свертывания крови, вторичная болезнь фон Виллебранда, истинная эритроцитарная аплазия, экссудативный плеврит и перикардит, гломерулонефрит, вторичные васкулиты [1, 10, 16]. ВВИГ способствует снижению активности СКВ, что проявляется в уменьшении счета SLEDAI [17, 18].

Волчаночный нефрит — наиболее неблагоприятное и частое проявление СКВ. Применение ГК и цитостатиков у больных СКВ сопряжено с риском развития инфекции, что является одной из причин заболеваемости и смертности среди таких пациентов. В данной ситуации ВВИГ рассматривается как один из предпочтительных методов одновременного снижения активности аутоиммунного заболевания и лечения инфекции [16]. Y. Levy и соавт. [19] описали 7 пациентов с мембранозным или мембранозно-пролиферативным волчаночным гломерулонефритом, получивших от 1 до 6 курсов ВВИГ. Во всех случаях наблюдалось уменьшение протеинурии, улучшение длилось до 6 мес. Однако, по данным пилотного испытания C. Francioni и соавт. [20], улучшение было временным и наблюдалось только при низкой или средней активности СКВ. Единственное небольшое пилотное рандомизированное исследование эффективности ВВИГ по сравнению с традиционным лечением (циклофосфамидом — ЦФ) включало 14 пациентов с мембранозно-пролиферативным нефритом, получавших в прошлом ГК и ЦФ, им назначали или ЦФ в течение 6 мес, или ВВИГ ежемесячно. Уровень протеинурии и клиренс креатинина в двух группах достоверно не различался [16].

В последние десятилетия из-за нехватки донорских ресурсов с целью уменьшения объема используемой крови были предприняты попытки изготовить болезнь-специфический ВВИГ в частности для СКВ [8]. Патогенные аДНК-специфичные В-лимфоциты при СКВ могут стать мишенями для целенаправленного терапевтического вмешательства. И одним из интенсивно изучаемых механизмов действия ВВИГ является регуляция антиидиотипических антител, взаимодействующих с В-клетками и подавляющих патогенные идиотипы [16, 21]. Эти антиидиотипические антитела могут ингибировать присоединение патогенных антител к соответствующим антигенам *in vitro* и снижать уровень антител *in vivo* [21, 22]. Другое возможное объяснение для положительного эффекта антиидиотипических антител включает их негативный эффект на созревание В-клеток в антитело-продуцирующие плазматические клетки *in vitro* или на изменение Th2-клеточного ответа на Th1-ответ.

Y. Shoenfeld и соавт. [22] предприняли попытки целового молекулярного воздействия на аДНК при помощи специфических анти-аДНК антиидиотипических антител, фракционированных из ВВИГ. После назначения препарата лабораторным мышам (NZBxW/F1 mice) отмечалось достоверное снижение титров аДНК, улучшение клинической картины гломерулонефрита — снижение протеинурии и уменьшение депозитов иммуноглобулинов в гломерулах пораженных почек. Кроме того, обращало на себя внимание значительное увеличение продолжительности жизни пролеченных мышей по сравнению с контрольной группой. Введение специфического фракционированного ВВИГ было в 200 раз эффективнее, чем введение нативной формы ВВИГ [22].

Еще одной точкой приложения фракционированного ВВИГ при СКВ является атеросклероз. Фосфорилхолин

(ФХ) — это эпитоп, представленный на клеточной стенке С-гликана всех пневмококковых серотипов, филярийных круглых червей и спирохет, который способен к выявлению защитного антитело-ассоциированного ответа на пневмококковую инфекцию у мышей [23]. Кардиоваскулярные нарушения при СКВ могут проявляться ускоренным атеросклерозом, частично вследствие дислипидемии и повышения уровня окисленных липопротеинов низкой плотности. J. Su и соавт. [24] продемонстрировали, что анти-ФХ-IgM могут обладать защитными свойствами. Пассивное введение анти-ФХ ингибирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом аполипротеина. Атеропротективная активность анти-ФХ-ВВИГ определяется посредством ингибирования тромбоцит-опосредованной активации эндотелия, что проявляется гиперэкспрессией сосудистых и межклеточных (1-го типа) молекул адгезии. Низкие титры анти-ФХ были зарегистрированы у больных СКВ. Вот почему разработка и применение анти-ФХ-специфичного ВВИГ могут играть решающую роль у пациентов с длительно текущей СКВ при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте.

При СКВ-ассоциированной иммунной тромбоцитопении 65% больных, получавших ВВИГ, продемонстрировали повышение уровня тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$, но эффект был преходящий [25]. При гемолитической Кумбс-позитивной анемии эффект ВВИГ не столь показателен, как при тромбоцитопении, только у 40% пациентов отмечалось повышение уровня гемоглобина на 20 мг/л через 10 дней лечения [9]. ВВИГ назначается только в тяжелых и/или резистентных случаях СКВ. Лишь несколько авторов отметили положительный эффект ВВИГ у больных СКВ и ассоциированным синдромом Гийена—Барре [26], лечение должно быть начато не позднее чем через 3 мес с момента появления симптомов. При воспалительной полиневропатии и синдроме Гийена—Барре рекомендации справедливы независимо от их этиологии, специальных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) эффективности ВВИГ при соответствующих СКВ-ассоциированных симптомах не проводилось [7].

Врожденная полная блокада сердца (ВПБС) — одно из самых тяжелых проявлений неонатальной СКВ. Только у 1–2% aRo/aLa-позитивных женщин беременность осложняется ВПБС [27], однако частота рецидива при следующей беременности составляет 15–20% [28]. Независимо друг от друга D.M. Friedman и соавт. [29] и C.N. Pisoni и соавт. [30] пришли к выводу о неэффективности применения ВВИГ для снижения частоты рецидивов развития ВПБС у новорожденных от матерей с СКВ, однако в обоих исследованиях женщины получали ВВИГ в минимальной дозе — 400 мг/кг массы тела. При исследовании сывороток крови у рожениц с СКВ, у малышей которых развилась ВПБС, было отмечено высокое соотношение идиотипических/антиидиотипических антител по сравнению с женщинами, имевшими здоровых детей [31]. Авторы пришли к выводу, что неадекватный ответ на лечение был следствием имеющегося идиотипа и/или недостаточной дозы ВВИГ. Тем не менее с целью профилактики ВПБС Департамент здравоохранения Великобритании рекомендует введение ВВИГ в дозе 400 мг/кг. В. Mulhearn и I.N. Bruce [7] рекомендуют более высокую дозу — 2 г/кг массы тела.

АФС. Существуют единичные исследования эффективности ВВИГ при тромботических проявлениях АФС. Н.С. Ногн и соавт. [32] наблюдали купирование неврологической симптоматики у пациентов с ишемическим инсультом на фоне АФС после введения ВВИГ. РПКИ не проводилось. Британский Комитет по стандартам в гематологии рекомендует проводить первичную профилактику тромбозов у больных АФС при помощи антикоагулянтов, ВВИГ назначается только при неэффективности традиционных препаратов или при развитии тромбоцитопении [7, 33].

Однако исследования в этой области продолжаются. Фракционирование ВВИГ было выполнено и для АФС: были созданы специфические анти-анти- β_2 -гликопротеин-1 антиидиотипические антитела [34]. D. Cassavo и соавт. [35] показали дозозависимое ингибирование активности антител к кардиолипину (аКЛ) F(ab)2-фрагментом, выделенным из ВВИГ, предположив, что взаимодействие фракции ВВИГ и аКЛ произошло в непосредственной близости от антигенсвязывающего активного центра.

В 1988 г. L.D. Carreras и соавт. [36] впервые описали случай успешного применения ВВИГ у беременной женщины с АФС и синдромом потери плода (СПП) в ранние сроки и доложили о родоразрешении живым доношенным плодом после ежемесячной терапии ВВИГ в течение всего срока гестации. В дальнейшем было выполнено несколько РПКИ сравнительной эффективности ВВИГ и плацебо на фоне традиционных методов лечения (антикоагулянты + низкие дозы аспирина) с участием женщин с СПП в рамках АФС [16, 37], полученные результаты были противоречивы. По данным метаанализов больших групп пациентов, ВВИГ не имел преимуществ перед стандартной схемой лечения, однако его использование в качестве «терапии отчаяния» при неблагоприятном прогнозе неизменно приводило к хорошим результатам [38].

Существуют теоретическая доказательная база эффективности ВВИГ при акушерском АФС с позиции рассмотрения механизма действия иммуноглобулина при СПП, а также многочисленные описания случаев благополучных исходов беременности при СКВ и АФС на фоне терапии ВВИГ [39–41], что подтверждено результатами небольших открытых клинических испытаний [42]. Но с 2012 г., в соответствии с рекомендациями Национальной программы управления спросом, в Великобритании ВВИГ не используется у беременных с АФС [7].

Еще одним показанием для назначения ВВИГ является катастрофический АФС (КАФС) [43]. Учитывая тяжесть течения болезни, высокий уровень смертности, редкость заболевания (КАФС развивается не более чем в 1% всех случаев АФС [44]), рекомендации по лечению базируются на результатах исследования механизма действия ВВИГ и описании случаев его высокой эффективности при КАФС; клинических исследований эффективности иммуноглобулина при КАФС не проводилось. S. Vucsiarelli и соавт. [45] ретроспективно проанализировали 250 описаний случаев КАФС и выявили, что благодаря своевременно начатой комплексной терапии антикоагулянтами, ГК, свежемороженой донорской плазмой и ВВИГ уровень смертности у больных КАФС можно снизить с 50% [46] до 20%. Подобные результаты получены и в текущем многоцентровом проекте The CAPS Registry, который проводится под эгидой Европейско-

го форума по антифосфолипидным антителам (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) [47].

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Способность ВВИГ регулировать продукцию аутоантител В-клетками через идиотипические/антиидиотипические реакции сделала его препаратом выбора в терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (ААСВ) при резистентности и/или непереносимости традиционных препаратов (ритуксимаб, ГК, цитостатики), в случаях инфекции или при беременности [48, 49]. Ограничивают назначение ВВИГ его стоимость и необходимость повторных курсов [50].

Эффективность и безопасность ВВИГ при ААСВ оценивались в нескольких открытых испытаниях. V. Martinez и соавт. [49] исследовали эффективность и безопасность 6-месячного курса низких доз ВВИГ (0,5 г/кг) при обострениях гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГВ) и микроскопического полиангиита (МПА), развившихся во время терапии либо в течение года после отмены ГК и/или иммунодепрессантов. Показан положительный эффект в 100% случаев (20 из 20 больных), который сохранялся в среднем в течение 6–8 мес. Y. Levy и соавт. [51] зарегистрировали улучшение у 6 из 10 больных ААСВ, резистентных к стандартной терапии, на фоне высоких доз ВВИГ (2 г/кг ежемесячно, от 1 до 6 курсов). D.R. Jayne и С.М. Lockwood [52] использовали ВВИГ в качестве монотерапии у 6 больных с впервые диагностированным ААСВ. Через 1 год лечения у 4 из 6 пациентов наблюдалась полная ремиссия, у 2 из них при сроке от 16 до 48 мес наблюдения развилось обострение. С. Richter и соавт. [53] отметили улучшение кожной и оториноларингологической симптоматики у 40% больных. Состояние почек (гломерулонефрит), органов зрения (склерит, конъюнктивит) и сердца (перикардит) оставалось без динамики.

Большинство опубликованных работ проводилось с участием больных ГВ и МПА. Эффективность ВВИГ при синдроме Черджа–Строс (СЧС) оценивалась отдельно. В 2004 г. N. Tsurikisawa и соавт. [54] продемонстрировали достоверное улучшение неврологической симптоматики и патологии сердца у 15 пациентов с СЧС, резистентных к терапии ГК с циклофосфаном или без него. В исследовании долгосрочной эффективности ВВИГ одновременно с сеансами плазмафереза или самостоятельно на фоне приема ГК и циклофосфана при СЧС было показано, что в группе ВВИГ улучшение сохранялось в течение длительного срока (в среднем до 3 лет), что было достоверно дольше, чем в контрольной группе [55]. Из-за отсутствия рандомизации и небольшой выборки интерпретация результатов остается сомнительной.

Имеются отдельные описания случаев успешного применения ВВИГ при геморрагическом васкулите и узловой эритеме. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался главным образом при тяжелых гастроинтестинальных проявлениях пурпуры Шенлейна–Геноха, но существовало сообщение о парадоксальном персистирующем поражении почек на фоне ВВИГ при геморрагическом васкулите [16].

Системная склеродермия. Существует множество экспериментальных данных, свидетельствующих, что ВВИГ способен изменить фенотип фибробластов при системной склеродермии (ССД). Например, применение ВВИГ в дозе 2 г/кг у мышей с плотной кожей (животная модель ССД) снижало количество депозитов коллагена и уменьшало экспрессию

гена коллагена 1-го типа [56]. ВВИГ повышает уровень матриксной металлопротеиназы 1 и снижает содержание проколлагена 1-го типа, трансформирующего фактора роста β и гладкомышечного актина α в фибробластах больных ССД [57]. ВВИГ блокирует активность Fas (который относится к суперсемейству рецепторов ФНО α и отвечает за передачу сигнала апоптоза) посредством анти-Fas-антител, что также способствует редуцированию фиброза [58].

Однако о реальном применении ВВИГ при ССД свидетельствуют только единичные описания случаев или результаты небольших испытаний. ВВИГ применяется при тяжелом резистентном течении ССД в случае неэффективности и/или непереносимости традиционных цитостатиков, алфацепта, ритуксимаба, иматиниба [59]. Так, в исследовании F. Nacci и соавт. [60] были включены 7 пациентов с ССД с тяжелым рефрактерным суставным синдромом. На фоне ВВИГ в дозе 2 г/кг были отмечены достоверное уменьшение боли в суставах, восстановление функции суставов кистей, уменьшение числа баллов кожного счета. В 6 из 7 случаев удалось достигнуть медикаментозной ремиссии, что свидетельствует о высокой эффективности ВВИГ при ССД, резистентной к традиционным противоревматическим препаратам. H. Amital и соавт. [61] обследовали 8 пациентов с фиброзными заболеваниями легких (3 из них страдали ССД) и показали, что у всех этих больных фиброзные изменения редуцировались после введения ВВИГ. В исследовании S.L. Roelman и соавт. [62] через 1 год лечения на фоне ВВИГ в дозе 2 г/кг наблюдалось достоверное снижение кожного счета (модифицированный кожный счет Родмана) на 8,3 балла по сравнению с D-пеницилламином (2,47 балла) и перорально принимаемым бычьим коллагеном 1-го типа (3,4 балла). Единственное РПКИ эффективности ВВИГ при ССД продемонстрировало отсутствие преимуществ ВВИГ перед плацебо, однако ВВИГ вводился однократно в дозе 400 мг/кг [63].

Идиопатические воспалительные миопатии. К идиопатическим воспалительным миопатиям относятся полимиозит, дерматомиозит, ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) и миозит с включениями. В 1993 г. M.C. Dalakas и соавт. [64] выполнили небольшое пилотное исследование ВВИГ у больных резистентным дермато-/полимиозитом. Результаты показали, что у 9 из 12 пациентов, получавших ВВИГ, отмечалось улучшение, по сравнению с 3 из 11 больных из группы плацебо. В исследовании P. Cherin и соавт. [65] у 25 из 35 больных резистентным полимиозитом наблюдались увеличение мышечной силы, нормализация уровня ферментов и купирование кожных симптомов, у всех пациентов удалось снизить дозу ГК более чем на 50%. Одно из последних РПКИ эффективности и безопасности ВВИГ при рефрактерных дермато- и полимиозите продемонстрировало отсутствие преимущества назначения ВВИГ по сравнению с контролем, однако решение об отмене ВВИГ в связи с неэффективностью было принято лишь через 8 нед после его начала, что, вероятно, является слишком коротким периодом для наступления эффекта ВВИГ [66].

M.J. Tsai и соавт. [67] применяли ВВИГ в составе комплексной терапии у 7 детей с ЮДМ. При назначении ВВИГ 1 раз в месяц у 6 из 7 детей наблюдалось клиническое выздоровление, однако впоследствии у 4 из них развивалось обострение заболевания. По данным ретроспективного исследования S.M. Al-Maouf и соавт. [68], введение ВВИГ способствовало значительному снижению дозы ГК у 12 из 18

детей с ЮДМ, у которых имелась зависимость или резистентность к ГК. За 3 мес доза ГК была снижена более чем на 50% без клинических и биохимических признаков обострения заболевания.

Современные рекомендации назначения ВВИГ при дермато- и полимиозите исходят от Европейского дерматологического форума и Европейской федерации неврологических обществ: в качестве препарата первой линии ВВИГ назначается при жизнеугрожающем течении дермато-/полимиозита и в качестве препарата второй линии при резистентном течении болезни и/или как стероид-сберегающий агент. При миозите с включениями вопрос о назначении ВВИГ остается открытым [7].

Болезнь Kawasaki. Впервые заболевание описано в 1967 г. японским педиатром Т. Kawasaki как «острый лихорадочный кожно-слизистый синдром», развивающийся у маленьких детей, который в отсутствие лечения приводил к 100% летальности. За прошедшее время стало известно, что назначение ВВИГ детям с болезнью Kawasaki купировало кожно-слизистый синдром и предупреждало развитие аневризм коронарных артерий (АКА) [69].

Эффективность назначения ВВИГ при болезни Kawasaki подтверждена большим числом наблюдений [16]. По результатам исследований, на фоне терапии ВВИГ количество новых АКА по сравнению с группами плацебо значительно сократилось. Сравнительный метаанализ различных режимов назначения ВВИГ показал неоспоримые преимущества однократного введения ВВИГ в больших дозах перед остальными способами дозирования препарата: на фоне однократного введения ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 30 дней отмечалось достоверное снижение количества АКА. Эффективность высоких доз ВВИГ также была доказана в отношении лихорадочного синдрома [70].

ВВИГ у детей с болезнью Kawasaki эффективен в высоких дозах (2 г/кг) не позднее чем через 2 сут после начала заболевания; для достижения максимального эффекта курс лечения должен составлять 10 дней [70]. По данным РПКИ с участием 178 пациентов с острым течением болезни Kawasaki, назначение комбинированного лечения ВВИГ и ГК достоверно улучшило течение и исход болезни, не вызывая при этом побочных эффектов. Другое РПКИ показало отсутствие эффективности повторного введения ВВИГ или дополнительного назначения инфликсимаба у 24 ВВИГ-резистентных пациентов с острым течением болезни Kawasaki. На клеточном уровне внутривенное введение человеческого иммуноглобулина восстанавливает выявленные у пациентов с болезнью Kawasaki T- и B-клеточные нарушения, особенно в отношении CD 5+ В-лимфоцитов [16].

Системный вариант ювенильного идиопатического артрита, или болезнь Стилла. В большинстве случаев информация по эффективности и переносимости ВВИГ при рефрактерной болезни Стилла исходит из результатов небольших неконтролируемых клинических испытаний и описаний случаев. Ретроспективный обзор литературы показал значительное улучшение у 27 пациентов, что проявлялось нормализацией температуры тела, снижением дозы ГК, но не отмечено влияния на артриты [17]. Напротив, E.D. Silverman и соавт. [71] выявили у 5 из 8 больных стойкое купирование суставного синдрома и/или уменьшение утренней скованности на фоне ежемесячного лечения ВВИГ. Во всех случаях доза ГК была уменьшена в среднем на 80%. Единствен-

ное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было выполнено E.D. Silverman и соавт. [72], оно включало 31 пациента с рефрактерной болезнью Стилла. Пациенты получали 1,5 г/кг ВВИГ или плацебо (0,1% альбумин). И хотя у большинства пациентов, получивших инфузии ВВИГ, наблюдалось улучшение, статистически различия были не достоверны. Однако в последнее время показания для ВВИГ при болезни Стилла полностью пересмотрены в связи с более детальным пониманием патогенеза болезни и появлением данных РПКИ об эффективности ряда биологических агентов, таких как тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра, адалимумаб и этанерцепт [7].

Другие ревматические заболевания. По данным множества исследований, ВВИГ зарекомендовал себя неэффективным препаратом для лечения ревматоидного артрита [16, 73, 74] и синдрома хронической усталости [7].

Существует несколько описаний случаев, свидетельствующих об эффективности ВВИГ при артритах, резистентном кожном васкулите, периферической полиневропатии и нарушениях автономной нервной системы в рамках синдрома Шегрена [75, 76]. Аутоантитела к М3-мускариновым рецепторам (аМЗР) обуславливают нарушения постганглионарной холинергической нейротрансмиссии и являются причиной для дисфункции диафрагмы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с синдромом Шегрена. A.J. Smith и соавт. [77] показали, что антиидиотипические аМЗР-анти-

тела в составе ВВИГ способствовали снижению аМЗР-обусловленного ингибирования активности гладкой мускулатуры и улучшению симптомов у 3 пациентов (с «первичным» синдромом Шегрена, глютеновой болезнью и антисинтезным синдромом).

Небольшое открытое исследование было посвящено оценке эффективности ВВИГ при поражении глаз при болезни Бехчета [78]. Четыре пациента (общее число пораженных глаз — 6), резистентных к проводимой терапии ГК и циклоспорином А, получали низкие дозы ВВИГ (0,5 г/кг) ежемесячно более 1 года. У всех пациентов (во всех глазах) наблюдалось улучшение.

Исследований ВВИГ при идиопатическом анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева), как и описаний случаев назначения препарата при данной нозологии, не существует.

Заключение. В течение десятилетий была доказана важная роль ВВИГ в лечении ряда тяжелых ревматических болезней. Однако гетерогенность и орфанность этих заболеваний не позволяют дать более детальную оценку эффективности ВВИГ при различных показаниях. Применение эффективных ВВИГ у больных в зависимости от имеющихся факторов риска и коморбидности отвечает современному пониманию персонализированного лечения и отражает потребность в проведении дальнейших исследований, поиске новых терапевтических подходов и применения ВВИГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433.
- Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. Intravenous immunoglobulins — understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2009;158 Suppl 1:2-13. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
- Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, et al. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol.* 2001;21(3):193-9. doi: 10.1023/A:1011039216251.
- Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: activation versus inhibition. *Mol Immunol.* 2008;45(16):4073-9. doi: 10.1016/j.molimm.2008.07.012.
- Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005;38(2):123-37. doi: 10.1080/08916930500059633.
- Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, et al. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:426-32. doi: 10.1196/annals.1423.044.
- Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429.
- Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: from the bench to the bedside. *Lupus.* 2009;18(10):884-8. doi: 10.1177/0961203309106921.
- Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev.* 2007;6(4):257-9. doi: 10.1016/j.autrev.2006.08.011.
- Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29(3):219-28. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:219.
- Jean R, Bastard E, Cretel E, et al. Intravenous immunoglobulin and antiphospholipid syndrome: comment on the article by Erkan et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2711; author reply 2711-3. doi: 10.1002/art.20387.
- Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol.* 2000;65(1):30-4. doi: 10.1002/1096-8652(200009)65:1<30::AID-AJH5>3.0.CO;2-J.
- Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300(1-2):7-16. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.001.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Shoenfeld Y. The steroid-sparing effect of IVIG. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007;3(5):773-80. doi: 10.1586/1744666X.3.5.773.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serological response. *Lupus.* 1999;8(9):705-12. doi: 10.1191/096120399678841007.
- Vaitla PM, McDermott EM. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1040-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq021.
- Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):55-7.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, et al. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):247-55. doi: 10.1007/s12016-011-8278-7.
- Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):321-7. doi: 10.1016/S0049-0172(00)80018-9.
- Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, et al. Long-term IVIG treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(2):163-8.
- Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Antiidiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun.* 1994;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.

22. Shoenfeld Y, Rauova L, Gilburd B, et al. Efficacy of IVIG affinity-purified anti-double-stranded DNA anti-idiotypic antibodies in the treatment of an experimental murine model of systemic lupus erythematosus. *Int Immunol.* 2002;14(11):1303-11. doi: 10.1093/intimm/14.11.1303.
23. Krause I, Blank M, Sherer Y, et al. Induction of oral tolerance in experimental antiphospholipid syndrome by feeding with polyclonal immunoglobulins. *Eur J Immunol.* 2002;32(12):3414-24. doi: 10.1002/1521-4141(200212)32:12<3414::AID-IMMU3414>3.0.CO;2-F.
24. Su J, Hua X, Concha H, et al. Natural antibodies against phosphorylcholine as potential protective factors in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1144-50. doi: 10.1093/rheumatology/ken120.
25. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol.* 2002;29(1):75-83.
26. Santiago-Casas Y, Peredo RA, Vila LM. Efficacy of low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus presenting with Guillain-Barre syndrome-like acute axonal neuropathies: report of two cases. *Lupus.* 2013;22(3):324-7. doi: 10.1177/0961203313476358.
27. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr.* 2003;142(6):678-83. doi: 10.1067/mpd.2003.233.
28. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3091-7. doi: 10.1002/art.24768.
29. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1138-46. doi: 10.1002/art.27308.
30. 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;62(4):1147-52. doi: 10.1002/art.27350.
31. Routsias JG, Kyriakidis NC, Friedman DM, et al. Association of the idiotype: antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2783-9. doi: 10.1002/art.30464.
32. Horn HC, Grau K, Junker P. IVIG treatment for progressive stroke in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2004;13(6):478-80. doi: 10.1191/0961203303lu1035cr.
33. Штивельбанд ИБ, Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Применение внутривенно-го иммуноглобулина при тромбоцитопении у больных с антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):93-8 [Shtivel'band IB, Kondrat'eva LV, Reshetnyak TM. The use of intravenous immunoglobulin for thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(3):93-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-3-93-98.
34. Blank M, Anafi L, Zandman-Goddard G, et al. The efficacy of specific IVIG anti-idiotypic antibodies in antiphospholipid syndrome (APS): trophoblast invasiveness and APS animal model. *Int Immunol.* 2007;19(7):857-65. doi: 10.1093/intimm/dxm052.
35. Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Antiidiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun.* 1994;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.
36. Carreras LD, Perez GN, Vega HR, et al. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet.* 1988;2(8607):393-4. doi: 10.1016/S0140-6736(88)92859-0.
37. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):122-7. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70500-X.
38. Perricone R, De Carolis C, Kröegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):646-51. doi: 10.1093/rheumatology/ken046.
39. Решетняк ТМ. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома. Тромбоз, гемостаз и реология. 2012;2(50):33-43 [Reshetnyak TM. New possibilities in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2012;2(50):33-43 (In Russ.)].
40. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.].
41. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(6):672-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x.
42. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):409-13.
43. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм». Сибирский медицинский журнал. 2010;25(4 выпуск 2);118-23 [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Catastrophic antiphospholipid syndrome and thrombotic «storm». *Sibirskii meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2010;25(4 issue 2);118-23 (In Russ.)].
44. Cervera R. Lessons from the «Euro-Phospholipid» project. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):174-8. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.011.
45. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.007.
46. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(6):355-77. doi: 10.1097/00005792-200111000-00002.
47. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
48. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1615-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem146a.
49. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147.
50. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3.
51. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serological and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119(3):231-8. doi: 10.1159/000024199.
52. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1150-3. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1150.
53. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al.

- Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995;101(1):2-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02268.x.
54. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):80-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0.
55. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, et al. Longterm effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1649-54. doi: 10.1136/ard.2003.015453.
56. Blank M, Levy Y, Amital H, et al. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1689-90. doi: 10.1002/art.10363.
57. Asano Y, Ihn H, Asashima N, et al. A case of diffuse scleroderma successfully treated with high-dose intravenous immune globulin infusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):824-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh600.
58. Molina V, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):321-6. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:321.
59. Cantarini L, Rigante D, Vitale A, et al. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in systemic sclerosis: a challenging yet promising future. *Immunol Res*. 2015;61(3):326-37. doi: 10.1007/s12026-014-8615-z.
60. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):977-9. doi: 10.1136/ard.2006.060111.
61. Amital H, Rewald E, Levy Y, et al. Fibrosis regression induced by intravenous immunoglobulin treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):175-7. doi: 10.1136/ard.62.2.175.
62. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):236-42. doi: 10.3899/jrheum.140833.
63. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):151-6.
64. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high dose immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000. doi: 10.1056/NEJM199312303292704.
65. Chérin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):467-74. doi: 10.1002/art.10053.
66. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):382-93. doi: 10.1007/s10165-011-0534-4.
67. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1997;38(2):111-5.
68. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2498-503.
69. Furusho K, Sato K, Soeda T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1983;2(8363):1359. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91109-1.
70. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.cd004000.
71. Silverman ED, Laxer RM, Greenwald M, et al. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(7):1015-22. doi: 10.1002/art.1780330714.
72. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomised placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2353-8.
73. Emery P, Spath P, Affentranger P. A placebo controlled double blind study of high dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
74. Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, et al. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
75. Zeuner RA, Schroeder JO, Schröder F, et al. Successful application of high dose intravenous immunoglobulins in Sjogren's syndrome associated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(11):936. doi: 10.1136/ard.54.11.936-a.
76. Rajabally YA, Seow H, Abbott RJ. Immunoglobulin-responsive dysautonomia in Sjogren's syndrome. *J Neurol*. 2007;254(5):674-5. doi: 10.1007/s00415-006-0378-6.
77. Smith AJ, Jackson MW, Wang F, et al. Neutralization of muscarinic receptor autoantibodies by intravenous immunoglobulin in Sjogren syndrome. *Hum Immunol*. 2005;66(4):411-6. doi: 10.1016/j.humimm.2005.01.020.
78. Seider N, Beiran I, Scharf J, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1287-8. doi: 10.1136/bjo.85.11.1287.

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.

«Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей области таза и нижней конечности – диагностика и лечение. Часть 3

Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е.

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

Боль, связанная с ревматической патологией околоуставных мягких тканей (РПОМТ) таза и нижней конечности – нередкая причина обращения к врачам общей практики и ревматологам. Однако истинная причина болевых ощущений подчас ускользает от внимания врача, и пациент долго и часто безуспешно лечится по поводу «люмбагии», «коксартроза» или «гонартроза».

Сложности топической диагностики во многом связаны с тем, что инструментальные методы практически всегда определяют те или иные дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника и тазобедренном суставе (ТБС), что формально подтверждает наличие неспецифической боли в нижней части спины и коксартроза. Провести дифференциальную диагностику этих состояний возможно, если рассмотреть особенности клинической картины, разграничив при этом такие симптомы, как боль в спине, боль в области ягодиц, а также боль, локализующаяся преимущественно по наружной стороне бедра и паховой области.

К наиболее известным формам РПОМТ области таза и ТБС относятся трохантерит, синдромы абдукторов и аддукторов бедра, подздошно-гребенчатый бурсит и бурсит седалищного бугра.

В настоящем обзоре кратко представлены основные формы РПОМТ указанной области, их клинические проявления и методы топической диагностики. Рассмотрены основные терапевтические подходы: применение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальных инъекций глюкокортикоидов и обогащенной тромбоцитами плазмы, физиотерапии.

Ключевые слова: трохантерит; синдром ротаторов бедра; синдром приводящих мышц бедра; подздошно-гребенчатый бурсит; бурсит седалищного бугра; синдром грушевидной мышцы; энтезопатия коллатеральных связок бедра; бурсит «гусиной лапки»; тендинит ахиллова сухожилия; плантарный фасциит.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околоуставных мягких тканей области таза и нижней конечности – диагностика и лечение. Часть 3. Современная ревматология. 2015;9(4):68-76.

Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the pelvis and lower extremity: Diagnosis and treatment. Part 3

Karateev A.E., Karateev D.E.

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

Pain associated with rheumatic diseases of juxta-articular soft tissues (RDJAST) of the pelvis and lower extremity is a frequent reason for seeking advice from general practitioners and rheumatologists. However, the true cause of painful sensations is often overlooked by a physician and the patient is long and frequently treated unsuccessfully for lumbago, coxarthrosis, or gonarthrosis.

The complexities of topical diagnosis are largely associated with the fact that instrumental methods virtually always determine these or those degenerative changes in the lumbar spine and hip joint (HJ), which formally supports the presence of nonspecific low back pain and coxarthrosis. Differential diagnosis can be made between these conditions if their clinical features are considered, by discriminating symptoms, such as pains in the back or buttock, and those located predominantly in the hip and groin area.

The most known forms of RDJAST of the pelvis and HJ may include trochanteritis, hip abductor and adductor syndromes, iliopectineal bursitis, and ischial tuberosity bursitis.

This review briefly describes the major forms of RDJAST of the mentioned area, their clinical manifestations, and topical diagnostic techniques. It also considers main therapeutic approaches: the administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs, local injections of glucocorticoids and platelet-rich plasma, and physiotherapy.

Keywords: trochanteritis; hip rotator syndrome; hip adductor syndromes; iliopectineal bursitis; ischial tuberosity bursitis; piriformis syndrome; collateral ligament enthesopathy of the hip; pes anserine bursitis; Achilles tendinitis; plantar fasciitis.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE., Karateev DE. Minor rheumatology: Nonsystemic rheumatic disease of juxta-articular soft tissues of the pelvis and lower extremity: Diagnosis and treatment. Part 3. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):68-76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-68-76>

Продолжая обзор некоторых наиболее распространенных типов ревматической патологии околосуставных мягких тканей (РПОМТ), мы предлагаем последовательно рассмотреть особенности клиники и терапевтические подходы при локализации поражения в области нижней конечности.

Боль, связанная с патологией соединительнотканых структур области таза и тазобедренного сустава (ТБС) – нередкая причина обращения к врачам общей практики и ревматологам. Однако истинный источник болевых ощущений в этой части тела очень часто ускользает от внимания врача, и данная патология расценивается как проявление неспецифической боли в нижней части спины – НБС (диагноз, пришедший на смену архаичному «остеохондрозу») или остеоартроза (ОА) ТБС. Сложность топической диагностики во многом связана с тем, что инструментальные методы, к которым так тяготеют российские врачи, практически всегда определяют те или иные дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника и ТБС, что формально подтверждает наличие НБС и коксартроза.

Провести дифференциальную диагностику этих состояний возможно, если рассмотреть особенности их клинической картины, разграничив при этом такие симптомы, как боль в спине, боль в области ягодиц, а также боль, локализуемая преимущественно по наружной стороне бедра и паховой области.

К наиболее известным формам РПОМТ области таза и ТБС можно отнести трохантерит, синдромы абдукторов и аддукторов бедра, подвздошно-гребенчатый бурсит и бурсит седалищного бугра. Нередкой причиной боли в области ягодицы и наружной части бедра становится синдром грушевидной мышцы. Хотя его патогенез сложен и включает элементы миофасциального синдрома и симптомы, связанные с поражением седалищного нерва (в случае его компрессии), тем не менее, вовлечение в процесс сухожильного аппарата грушевидной мышцы позволяет определить данный синдром как проявление РПОМТ [1–3].

Одной из наиболее важных причин боли в наружной части бедра является *трохантерит*. По статистике, эта патология отмечается у 5–6 из 1000 жителей Земли, причем у лиц пожилого возраста и спортсменов, в частности легкоатлетов, ее частота существенно выше [4]. Термин «трохантерит» не обозначает, разумеется, воспаления собственно *trochanter major* – большого вертела бедренной кости. Речь идет о бурсите расположенной в этой области синовиальной сумки (вертельный бурсит), а также тендините и энтезите сухожилий ряда мышц, фиксированных в этой области: грушевидной, средней и малой ягодичной. Поэтому в англоязычной литературе вместо термина «трохантерит» часто используется более «расплывчатый» термин «greater trochanteric pain syndrome» (болевого синдром в области большого вертела) [4–7].

Трохантерит относится к характерным проявлениям спондилоартрита и нередко сопровождается коксартрозом. Однако во многих случаях он выступает в роли самостоятельной патологии, а его появление определяется биомеханическими нарушениями, например при истинном или функциональном укорочении нижней конечности вследствие уплощения свода стопы или нарушения осанки, а также при значительных нагрузках на мышцы нижней конечности [5–7].

Клиническая картина трохантерита характеризуется болью в области латеральной части бедра с иррадиацией в ко-

лено, иногда весьма интенсивной. Боль усиливается при ходьбе, однако может принимать выраженный воспалительный характер, сохраняясь в покое и ночью; в этом случае пациенты нередко не могут спать на пораженной стороне. Яркая клиническая картина трохантерита может вызывать диагностические затруднения, когда врач ошибочно связывает появление интенсивной боли с поражением тазобедренного сустава, особенно если ранее были выявлены признаки коксартроза. В то же время топическая диагностика трохантерита достаточно проста при использовании следующих тестов: провокация боли при отведении бедра и выраженная пальпаторная болезненность в области большого вертела. При этом пассивное сгибание, наружная и внутренняя ротация бедра не вызывают интенсивной боли; также важно отсутствие типичных для коксартроза нарушений функции, прежде всего ограничения внутренней ротации [8].

Чрезмерное или стойкое напряжение мышц, отводящих бедро, что может отмечаться при интенсивных занятиях спортом и нарушениях биомеханики нижней конечности, может приводить к повреждению соответствующих сухожилий с развитием в последующем тендинита и энтезита. Для обозначения этого поражения, по аналогии с типичной патологией области плечевого сустава, в англоязычной литературе нередко используется термин «*синдром ротаторов бедра*». Это две мощные мышцы – средняя и малая ягодичные, проксимальная часть которых начинается от крыла подвздошной кости, а дистальная фиксирована к трохантеру [5]. Клиника тендинита ротаторов проявляется болью в наружной части бедра и ягодице, усиливающейся при долгом нахождении в положении стоя или сидя без движения; небольшая прогулка может уменьшать интенсивность боли, но длительная ходьба ее усиливает. Боль может сохраняться и в ночное время, а также при повороте на пораженную сторону [1, 9, 10].

Патологию абдукторов можно заподозрить при физикальном обследовании: боль в наружной части бедра провоцируется его отведением. При пальпации определяется болезненность в области трохантера и, что характерно, в области задней верхней подвздошной ости (*spina iliaca posterior superior*). Относительная слабость ягодичных мышц делает стойким симптомом Тренделенбурга: когда пациент стоит на одной здоровой ноге, таз на пораженной стороне опускается [9, 10].

Спортивным врачам хорошо известна и проблема, связанная с патологией мышц, приводящих бедро (аддукторов): тонкой (*m. gracilis*), гребенчатой (*m. pectineus*) и собственно трех приводящих (*m. adductor longus, brevis и magnus*). Все они берут начало от лобковой кости и фиксируются к внутренней поверхности бедренной кости, а тонкая мышца – также к медиальной части большеберцовой кости [5]. Сильное напряжение этих мышц, возникающее у спортсменов, в частности у бегунов, приводит к повреждению их волокон, тендиниту и энтезиту в области лобковой кости; при этом также нередко развивается *бурсит подлежащей подвздошно-гребенчатой синовиальной сумки* [3, 5, 11, 12]. Клиническая картина при поражении этих структур характеризуется болью в области паха с иррадиацией по внутренней стороне бедра, усиливающейся при движении. Выявить данную патологию позволяет тест, оценивающий приведение бедра: сидящему или лежащему пациенту предлагают свести разведенные ноги против сопротивления исследователя [3, 13].

Синдром грушевидной мышцы (СГМ) — распространенная причина хронической боли в области ягодицы и наружной части бедра, требующая дифференциальной диагностики с хронической НБС [14–16]. Впервые эта патология описана в 1928 г. W. Yeoman [16] как причина компрессии седалищного нерва, не связанной с патологией позвоночника.

Грушевидная мышца (*m. piriformis*) имеет широкое основание на латеральной поверхности II–IV крестцовых позвонков, сужаясь, проходит через большое седалищное отверстие и фиксируется коротким круглым сухожилием к верхушке большого вертела бедренной кости. Функция грушевидной мышцы — наружная ротация и отведение бедра. Очень важна анатомическая взаимосвязь этой мышцей и седалищного нерва, который проходит непосредственно под ней через подгрушевидное отверстие. Из-за этого стойкое напряжение и уплотнение грушевидной мышцы может приводить к сдавлению сосудисто-нервного пучка с появлением характерной клинической картины **ишиалгии** — невропатической боли, чувствительных и даже двигательных ощущений [5, 16]. Причиной развития СГМ могут быть длительное напряжение грушевидной мышцы, связанное с нахождением в неудобной позе (сидячая работа), нарушения осанки, травмы и эпизоды НБС, ограничивающие нормальные движения в тазовом поясе и приводящие к нарушению биомеханики. В ряде случаев клиническая картина поражения грушевидной мышцы соответствует миофасциальному синдрому с формированием характерных триггерных точек [14–16].

Для СГМ типична пальпаторная болезненность по ходу грушевидной мышцы. Помимо этого, существует несколько приемов, позволяющих определить наличие этой патологии. Их подробное описание представлено в недавнем обзоре французских ученых F. Michel и соавт. [16]:

- **Прием Freiberg.** Пациент лежит на спине. Врач проводит внутреннее вращение и приведение пораженной нижней конечности при сгибании бедра на 30–45° и распрямленном коленном суставе.

- **Прием FAIR** (сгибание — приведение — внутреннее вращение). Пациент лежит на спине, врач проводит приведение и внутреннюю ротацию согнутого на 90° бедра.

- **Прием Pace и Nagle.** Пациент сидит на кушетке, свесив ноги и прижав колени друг к другу. Пациент пытается развести колени против сопротивления руки врача.

- **Прием Beatty.** Пациент лежит на здоровом боку. Больное бедро и колено согнуты, при этом стопа пораженной конечности стоит на здоровом колене. Пациента просят провести наружную ротацию и отведение бедра против сопротивления руки врача.

- **Тест Fishman.** Модификация приема сгибания — внутреннего вращение — приведения. Исходное положение, как при приеме Beatty, но нога находится за пяткой здоровой конечности. Пациент активно поднимает ногу вдоль дорсальной стороны ноги.

- **Прием приведения и медиальной ротации.** Пациент лежит на животе. Врач осуществляет внутреннее вращение и приведение пораженной конечности с коленом, согнутым на 90°.

- **Оценка расстояния рука — пол при внутренней ротации бедра.** Это тесты, в которых оценивается сгибание таза в различных положениях. В первом случае ноги — вместе и параллельно друг другу, бедра — в промежуточном положении вращения; во втором случае стопы развернуты внутрь, бедра — в

положении внутренней ротации. Измеряется расстояние рука — пол, оцениваются ягодичная боль и покалывание по ходу седалищного нерва для двух положений. При СГМ все три показателя больше при внутренней ротации бедра.

- **Прием «Пятка на противоположном колене» (HCLK).** Пациент помещает пятку болезненной нижней конечности выше колена здоровой конечности. Его пораженная конечность таким образом находится в положении наружной ротации и сгибания, колено также согнуто. Врач распрямляет пораженную конечность, насколько это возможно.

При наличии ишиалгии для дифференциальной диагностики с пояснично-крестцовым радикулярным синдромом целесообразно оценить наличие симптомов натяжения. Так, тест Ласега при СГМ должен быть лишь слабо положительным или отрицательным. В то же время при СГМ усиление болезненных симптомов можно воспроизвести при максимальной внутренней ротации пораженной конечности.

Бурсит сумки седалищного бугра («зад ткача») встречается редко. Основной причиной этой патологии является длительное сидение на жесткой поверхности. Характерна интенсивная «тянущая» боль в нижней части ягодицы, иногда с иррадиацией по задней поверхности бедра. В типичных случаях пациенты при сидении подкладывают под ягодицы мягкую подушку, что существенно уменьшает неприятные ощущения. При пальпации в области седалищного бугра определяется четкая локальная болезненность [2, 12, 17].

В области таза может развиваться ряд **туннельных синдромов**, клиническая картина которых может сопутствовать РПОМТ или требовать проведения соответствующей дифференциальной диагностики. Так, жгучая боль и парестезии в области паха и полового члена у мужчин могут отмечаться вследствие сдавления подвздошно-пахового нерва при грыже пахового канала [3, 18]. Еще одной причиной появления хронической боли и парестезий в паховой области с иррадиацией по внутренней стороне бедра до уровня колена может стать компрессия запирающего нерва, которая возникает в области запирающего канала или при выходе нерва на бедро при сдавлении аддукторами [3, 19, 20].

Стойкие парестезии (так называемые *metalgia paresthetica*) и режущая боль в наружной части бедра отмечаются при компрессии латерального кожного нерва бедра при его прохождении под паховой связкой или под широкой фасцией. Эта патология носит название синдрома Рота—Бернгардта и относится к числу наиболее распространенных туннельных синдромов: ее частота составляет 4,3 случая на 100 тыс. жителей [3, 21]. Синдром Рота—Бернгардта может развиваться у беременных, у лиц с абдоминальным ожирением, при ношении тесного белья или тугого пояса, а также при длительном нахождении в положении лежа на животе, например у спортсменов, занимающихся стрельбой из винтовки [3]. Как и другие туннельные синдромы (например, синдром запястного канала), эта патология значительно чаще возникает у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [21].

Область коленного сустава

Коленный сустав стабилизирован несколькими крупными прочными связками: латеральной и медиальной коллатеральными, передней и задней крестообразными, связкой надколенника, в которую переходит мощное сухожилие четырехглавой мышцы бедра, а также (сзади и латерально)

сухожилием подколенной мышцы [22]. Повреждение коленного сустава при травмах, а также нарушение его биомеханики при развитии гонартроза (наиболее частой локализации ОА) неизбежно приводят к вовлечению элементов связочного аппарата. Более того, ряд авторов считает развитие энтезопатии коленного сустава неизбежным спутником или «предстадий» гонартроза [23, 24].

Энтезопатия коллатеральных связок коленного сустава нередко отмечается у спортсменов, у лиц пожилого возраста (на фоне гонартроза), а также у лиц с варусной и вальгусной установкой коленного сустава. Эта патология проявляется болью, обычно усиливающейся при движениях и достаточно четко локализованной в области соответствующих энтезисов. Пальпаторно определяется болезненность в области латерального и медиального надмыщелков бедренной кости, наружного края головки мало- и большеберцовой костей [25, 26].

Энтезопатия подколенной мышцы может возникать у бегунов («колени бегуна») и характеризуется болью в наружной и верхней части колена, в области латерального надмыщелка бедренной кости, спереди от области энтезиса проксимальной части латеральной коллатеральной связки [25, 26].

Препателлярный бурсит — воспаление поверхностно расположенной передней сумки надколенника. Наиболее часто его причиной является микротравматизация, связанная с постоянным давлением на данную область. Бурсит может возникать у лиц, долгое время стоящих на коленях на жесткой поверхности, например у рабочих, занятых строительством и ремонтом. Клиническая картина достаточно типична и характеризуется появлением плотно-эластичного болезненного образования по передней поверхности надколенника, иногда достаточно большого; в этом случае может определяться флюктуация его содержимого. Очень важна дифференциальная диагностика асептического и септического бурсита — в последнем случае отчетливо выражены отек, кожная гиперемия и гипертермия, признаки системной воспалительной реакции, а при пункции жидкостного образования обнаруживается гнойное содержимое [12, 26, 27].

Бурсит «гусиной лапки» (БГЛ) — весьма распространенная патология, характеризующаяся упорной болью в медиальной части колена. «Гусиная лапка» формируется в области прикрепления сухожилий трех мышц — полусухожильной, тонкой и портняжной на внутренней поверхности верхней части большеберцовой кости. Точных сведений о распространенности БГЛ, по-видимому, нет. Тем не менее на пациентов с данной патологией приходится до 40% всех обращающихся к ревматологу по поводу РПОМТ. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки этой патологии выявлялись у 2,5–5% лиц, не имевших боли в колене. Известна ассоциация БГЛ и гонартроза: согласно данным недавнего исследования, эти заболевания сочетаются у 20% пациентов [28–31].

Типичные клинические проявления БГЛ описаны L.G. Larsson и J. Vaum в 1985 г. [32]. Это боль и напряжение во внутренней части колена, усиливающиеся при подъеме или спуске по лестнице, в момент подъема со стула или при выходе из машины, утренняя скованность в колене до 1 ч, а также локальная болезненность и отек в указанной области. О возможном наличии БГЛ всегда следует помнить при проведении дифференциальной диагностики боли в колене. В ряде случаев клиническая картина БГЛ может напо-

минать симптомы гонартроза или травмы коленного сустава, в частности повреждения медиального мениска, что приводит к серьезным терапевтическим ошибкам.

Стопа

Наиболее ярким проявлением РПОМТ области стопы является поражение ахиллова сухожилия (образованного сухожилиями камбаловидной и икроножной мышц), самой мощной связки человеческого организма [33]. **Тендинит ахиллова сухожилия** (ТАС) — характерный симптом спондилоартрита [34], однако он может возникать и вследствие спортивных травм (эта патология составляет 50–60% всех обращений к спортивным врачам), а также у людей пожилого возраста как дегенеративная патология [35–37]. В дебюте заболевания определяются выраженная боль, отек и воспаление в нижней части голени и пяточной области. ТАС и подлежащий бурсит считаются одной из наиболее частых причин хронической боли в пяточной области. После стихания воспаления, которое выражено лишь в ранних стадиях, развиваются дегенеративные изменения сухожилия с фиброзом и неоваскуляризацией, а в ряде случаев с кальцинозом. В этот период определяется видимое и пальпаторное утолщение сухожилия, а при активных и пассивных движениях слышна отчетливая крепитация [35–37].

Плантарный фасциит (ПФ) — наиболее частая причина боли в области стопы: по данным американских авторов, около 2 млн жителей США ежегодно обращаются к врачу из-за этого заболевания [38]. В основе патогенеза ПФ лежат воспалительные и дегенеративные изменения подошвенного апоневроза, возникающие вследствие биомеханических нарушений и микротравматизации. Как и многие другие формы РПОМТ, ПФ может осложняться развитием кальциноза с формированием типичного рентгенологического симптома «*пяточной шпоры*». Массивное отложение кристаллов пирофосфата (по сути формирование остеофита) становится дополнительным фактором травматизации мягких тканей, что усиливает болезненные ощущения. Факторами, способствующими развитию ПФ, считаются плоскостопие, избыточная масса тела, ношение неудобной модели обуви, эндокринные нарушения [35, 36, 38]. Следует также помнить, что ПФ относится к характерным периферическим проявлениям спондилоартрита и наличие боли в пятке — важный диагностический признак заболеваний этой группы [34].

Основным симптомом ПФ является боль в области пятки, возникающая или усиливающаяся при ходьбе. Очень часто динамика боли носит типично воспалительный характер. Как правило, наблюдается симптом «первого шага»: болезненные ощущения максимальны в утренние часы или после пребывания в состоянии покоя, когда пациент поднимается и наступает на пятку. После нескольких минут ходьбы боль уменьшается или совсем исчезает [35, 36, 38, 39].

Вовлечение дистальной части подошвенной фасции приводит к появлению болезненных ощущений в средней части стопы; эта патология нередко развивается у больных с выраженным плоскостопием за счет «провисания» головок плюсневых костей, растягивающих апоневроз. При этом во время ходьбы возникает резкая «жгучая» боль на подошвенной стороне плюсны. Больные часто описывают этот симптом таким образом: «я словно наступаю на раскаленные угольки» [35, 36, 38, 39].

Стойкие нарушения биомеханики, возникающие на фоне поперечного и/или продольного плоскостопия, часто приводят к появлению различных болезненных ощущений в области стопы. Следствием перераспределения нагрузки при плоскостопии становится формирование X-образной деформации I пальцев стоп (*Hallus valgus*), что нередко сопровождается развитием бурсита I плюснефалангового сустава. Такие изменения проявляются болью механического характера, возникающей по внутренней стороне большого пальца и в области средней части тыла стопы, а также подошвенной поверхности стопы вследствие формирования участков фиброза («напоптыши») [36, 40].

Дифференциальный диагноз боли в стопе должен включать и ряд туннельных синдромов, наиболее известными из которых являются синдром тарзального канала и синдром Мортон. При *синдроме тарзального канала* происходит сдавление большеберцового нерва между поверхностью медиальной лодыжки и плотной фиброзной пластиной удерживателя сгибателей (*retinaculum flexorum*), которое нередко вызывает тендинит задней малоберцовой мышцы. При этом возникают типичная невропатическая боль (жгучая, ощущение покалывания) и онемение в области подошвы стопы. Эти симптомы усиливаются в вертикальном положении и при ходьбе и заметно уменьшаются в состоянии покоя; многие пациенты отмечают существенное улучшение после того, как снимают обувь. Подтвердить диагноз позволяет положительный симптом Тинеля – постукивание по медиальной поверхности лодыжки вызывает появление боли и/или парестезии в области подошвы стопы [36, 41].

Метатарзалия Мортон развивается вследствие сдавления веточек подошвенного нерва между головками плюсневых костей (чаще III и IV) и поперечной связкой стопы. Эта патология чаще возникает на фоне плоскостопия и ПФ, как последствие травм плюсны («маршевый перелом»), а также при ношении узкой обуви на высоком каблуке, значительно нарушающей биомеханику свода стопы. Синдром Мортон проявляется жжением, покалыванием и парестезиями в области пальцев стопы, чаще среднего и безымянного, возникающими или усиливающимися при ходьбе и значительно уменьшающимися в состоянии покоя [36, 42].

Как отмечено выше, основой диагностики РПОМТ нижней конечности следует считать объективный осмотр, оценку анамнеза и использование тестов, позволяющих выявить зависимость между появлением боли и напряжением отдельных мышц (см. таблицу). Тем не менее в ряде случаев существенную помощь могут оказать инструментальные методы, такие как УЗИ и МРТ [6, 7, 28, 31]. Они позволяют выявить повреждение и отек сухожилий, воспаление синовиальных сумок. В ряде случаев полезную информацию дает рентгенография, при которой определяются в первую очередь кальциноз мягких тканей как косвенный признак энтезопатии таза, а также «пяточная шпора» при ПФ [35, 37]. Для точной диагностики туннельных синдромов может потребоваться и проведение электромиографии [36, 41, 42].

Консервативная терапия

Лечение РПОМТ нижних конечностей должно быть комплексным и включать применение как фармакологических средств, так и методов физиотерапии и реабилитации.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рассматриваются многими экспертами в качестве

средства первой линии, особенно в дебюте заболевания, когда предполагается наличие активного воспаления [43]. Применения этих лекарств наиболее целесообразно в тех случаях, когда РПОМТ сопутствует клинически выраженному ОА крупных суставов.

Разумеется, при выборе конкретного препарата из группы НПВП следует учитывать возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [43]. При наличии факторов риска патологии ЖКТ показано применение коксибов – селективных ингибиторов циклооксигеназы 2, к которым относится эторикоксиб¹. Хорошая переносимость и значительно меньшая частота ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба по сравнению с «традиционными» НПВП была подтверждена в серии масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [44]. Эторикоксиб показал себя весьма эффективным средством для лечения ОА [45].

Так, в ходе двух 12-недельных РКИ, в которых суммарно участвовало 1076 больных ОА, эторикоксиб в минимальной терапевтической дозе (30 мг/сут) оказался не менее эффективным, чем ибупрофен в максимальной дозе – по 800 мг 3 раза в сутки! Суммарное снижение боли по ВАШ в группах эторикоксиба составило 28 и 29 мм, в группах ибупрофена – 27 и 25 мм [46, 47].

Справедливости ради нужно отметить, что специальных исследований, в которых изучалась эффективность НПВП при РПОМТ нижней конечности, очень мало, а их результаты достаточно спорны. Нам не удалось найти работ, посвященных изучению действия НПВП при такой распространенной патологии, как трохантерит, БГЛ и ПФ. В то же время опубликованы данные анализа трех РКИ, в которых изучалась эффективность НПВП у пациентов с ТАС. Согласно полученным данным, эти препараты вызывали лишь умеренное облегчение боли [48]. Например, в ходе 4-недельного РКИ у 70 больных ТАС вообще не отмечено разницы между эффектом пироксикама и плацебо (ПЛ) [49].

Локальное введение глюкокортикоидов (ГК) считается одним из наиболее важных терапевтических подходов при РПОМТ (см. рисунок, а–з). Во многих случаях однократное введение ГК приводит к значительному и стойкому улучшению [39, 50, 51]. Продлить действие ГК можно, используя пролонгированные препараты, такие как бетаметазона дипропионат². Этот препарат давно применяется в российской медицинской практике и завоевал доверие пациентов и врачей как весьма эффективное средство с хорошей переносимостью.

В мировой медицинской литературе представлен обширный материал, посвященный оценке результатов локального введения ГК при РПОМТ нижней конечности. Хотя в целом терапевтическая ценность этого метода не вызывает сомнений, выраженность лечебного действия существенно отличается при разной локализации поражения. Так, по данным систематического обзора исследований, в которых изучалась эффективность консервативных и хирургических методов лечения трохантерита, локальное введение ГК в область большого вертела приводило к уменьшению выраженности боли и нарушения

¹Аркоксиа®.

²Дипроспан®.

О Б З О Р Ы

Наиболее распространенная РПОМТ нижней конечности

Патология	Клинические проявления	Диагностические тесты (провокация боли)
Трохантерит	Боль в проксимальной части бедра снаружи, с иррадиацией по наружной части бедра до колена	Болезненность при пальпации области большого вертела бедренной кости, отведение бедра
Синдром ротаторов (отводящих мышц) бедра	Боль по наружной части бедра и в ягодице (реже), усиливающаяся в вертикальном положении и при ходьбе	Отведение бедра (например, сидящий на кушетке пациент разводит ноги против сопротивления исследователя); болезненность при пальпации области трохантера, верхней задней ости подвздошной кости
Синдром приводящих мышц бедра/подвздошно-гребенчатый бурсит	Боль в паху с иррадиацией по внутренней части бедра, усиливающаяся в вертикальном положении и при ходьбе	Приведение бедра (например, сидящий на кушетке пациент сводит ноги против сопротивления руки исследователя)
Бурсит седалищного бугра	Боль в ягодице при сидении на жесткой поверхности	Болезненность при пальпации области седалищного бугра
СГМ	Боль при движении в нижней конечности, преимущественно в области ягодицы, с иррадиацией по задней части бедра; признаки компрессии седалищного нерва (ишиалгия)	Различные приемы, при которых проводятся приведение и внутренняя ротация согнутого под 90° бедра; определение пальпаторной болезненности по ходу грушевидной мышцы
Верхняя и нижняя энтезопатия латеральной и медиальной коллатеральных связок коленного сустава	Боль в области коленного сустава при движении, усиливающаяся при спуске по лестнице и уменьшающаяся при подъеме, нередко носит воспалительный характер и сохраняется в покое	Болезненность при пальпации в области мест прикрепления соответствующих связок
БГЛ	Боль в медиальной части коленного сустава и подколенной области с иррадиацией по внутренней стороне голени, усиливающаяся в момент подъема со стула, нередко носит воспалительный характер и сохраняется в покое	Болезненность при пальпации области «гусиной лапки» (ниже коленного сустава в медиальной части по передней поверхности голени)
Тендинит и бурсит ахиллова сухожилия	Боль воспалительного характера в области пятки и нижней трети голени сзади	Сгибание стопы; пальпация области ахиллова сухожилия
ПФ/«пяточная шпора»	Боль в пятке и (реже) в средней части стопы, усиливающаяся при ходьбе; симптом «первого шага» — максимальная боль в начале ходьбы	Боль при пальпации пятки, при нажатии на подошву стопы

функции на 49–100% в зависимости от наличия или отсутствия дополнительной терапии [4].

Локальные инъекции при СГМ применяются очень широко. При этой патологии, как при других формах миофасциального синдрома, хорошее действие оказывают местные анестетики [14, 52, 53]. Роль ГК здесь не совсем понятна, поскольку нет четких доказательств того, что они способны усиливать или продлевать действие местных анестетиков. Это показывают, в частности, данные Т.О. Misirlioglu и соавт. [54], которые сравнивали эффективность локального введения ГК в комбинации с местным анестетиком (лидокаин) и введения только анестетика у 47 больных СГМ. Диагноз подтверждался положительной реакцией на тест FAIR и наличием уплотнения/болезненности по ходу грушевидной мышцы. Инъекции обеспечили достоверное уменьшение боли и улучшение функции, однако значимого отличия между действием комбинации анестетика и ГК или только анестетика не отмечено — ни через неделю после введения, ни через 3 мес.

При БГЛ локальное введение ГК может давать лучший результат, чем применение НПВП. Это показывает исследование J. Salvo-Alen и соавт. [55], в котором 44 больных с БГЛ получали одну инъекцию триамцинолона или принимали напроксен 1000 мг/сут. Через 1 мес число

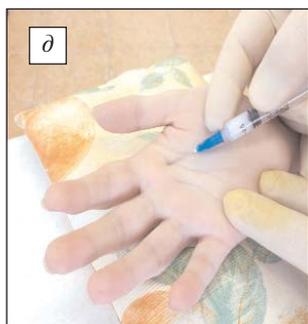
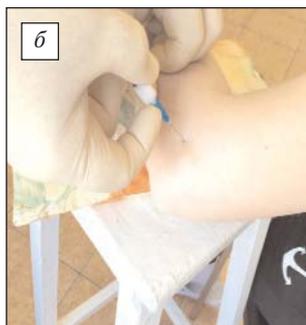
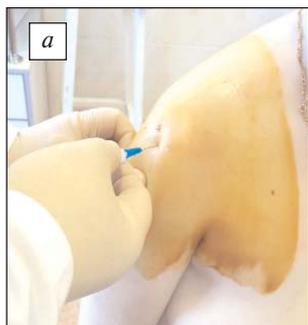
больных со значимым улучшением составило 70 и 58% соответственно ($p < 0,05$).

В то же время весьма интересные данные получили D. Vega-Morales и соавт. [56], которые сравнивали эффект инъекции ГК (метилпреднизолон) или ПЛ (раствор NaCl) на фоне приема диклофенака 100 мг/сут у 58 пациентов с БГЛ. Через 4 нед улучшение отмечалось у 62 и 63%, т. е. введение ГК несколько не влияло на результаты терапии.

Результаты метаанализа 18 РКИ ($n=732$), в которых изучалась эффективность локального введения ГК при ТАС, свидетельствовали об отсутствии значимого отличия в отношении снижения уровня боли и улучшения функции при назначении инъекций активного препарата и ПЛ. Правда, переносимость ГК была хорошей: лишь у 1 пациента после инъекции ГК развилось серьезное осложнение — разрыв ахиллова сухожилия [57].

Существенно лучше действуют инъекции ГК при ПФ, что подтверждают результаты метаанализа 10 РКИ. Суммарно ГК оказались более эффективны, чем ПЛ: по данным разных исследований, после введения ГК отмечается уменьшение боли на 22,9–52,8%. Однако этот эффект относительно кратковременный и сохраняется не более 4–12 нед. Нежелательные реакции (НР) наблюдались редко и включали депигментацию, атрофию

О Б З О Р Ы



Инъекции ГК при РМПОТ: при тендините надостной мышцы (а), латеральном эпикондилите (б), синдроме де Кервена (в), синдроме запястного канала (г), стенозирующем теносиновите сгибателей пальцев («щелкающий палец» — д), в область большого вертела бедренной кости (е), при БГЛ (ж) и ТАС (з)

кожи и подкожной жировой клетчатки, а также разрыв фасции [58].

Локальное введение ГК обычно хорошо переносится и относительно редко вызывает серьезные местные и системные НР, особенно если не проводятся множественные инъекции в одну область в течение короткого терапевтического курса. Тем не менее и уровень эффективности, и возмож-

ность развития осложнений не позволяют считать ГК идеальным средством. Кроме того, некоторым категориям пациентов, в частности спортсменам, ГК противопоказаны. Во-первых, риск разрыва сухожилия или фасции как осложнения после инъекции ГК существенно выше при значительных физических нагрузках. Во-вторых, наличие в крови следов стероидов может быть расценено как допинг. Данные соображения заставляют искать новые методы терапии РПОМТ нижних конечностей.

В последнее время появились сообщения об эффективности и хорошей переносимости локального введения гиалуроновой кислоты при ТАС и ПФ [59, 60]. Однако эти данные ограничены лишь экспериментальными и единичными клиническими исследованиями, поэтому судить о терапевтической ценности нового метода еще рано.

В предыдущем обзоре мы представили описание относительно новой и весьма популярной методики лечения локальной ревматической патологии — локальных инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [61]. К очевидным достоинствам этого способа лечения следует отнести доступность и относительную безопасность, поскольку препарат ОТП готовится ex tempore из крови самого пациента. В настоящее время опубликовано немало клинических работ, свидетельствующих о высоком терапевтическом потенциале инъекций ОТП при такой патологии, как ТАС и ПФ [62–64]. Энтузиасты этого метода сообщают, что применение ОТП значительно более эффективно в отношении купирования боли и восстановления функции, чем инъекции ГК или иная консервативная терапия. При этом более 90% пациентов были удовлетворены результатами применения ОТП, а количество НР было минимальным [65–67].

К сожалению, в подавляющем большинстве публикаций представлены данные наблюдательных, ретроспективных и неконтролируемых исследований, проведенных на неоднородных группах пациентов, получавших нестандартизированные препараты. Это отмечают большинство авторов систематических обзоров и метаанализов, посвященных эффективности ОТП [68–71].

Конечно, для формирования четкого мнения о лечебного действия ОТП с позиций «доказательной медицины» требуется проведение хорошо организованных РКИ. Однако имеются лишь единичные работы такого уровня. В одной из них, выполненной голландскими учеными, проведено сравнение действия ОТП и ПЛ (раствор NaCl) у 54 пациентов с ТАС. Оценка эффективности активной терапии и ПЛ при наблюдении в течение года не показала какого-либо различия в отношении клинического улучшения (число ответивших на терапию составило по 59% в обеих группах) и УЗИ-признаков восстановления ткани сухожилия [72].

Немедикаментозные методы (низкоэнергетическая лазеротерапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия и др.) занимают важное место в комплексной терапии РПОМТ нижней конечности [4, 14, 30, 37, 62]. Однако эффективность многих физиотерапевтических подходов при этой патологии не оценивалась в ходе клинических испытаний. Исключение составляет ударно-волновая терапия (УВТ), которая неплохо зарекомендовала себя при ТАС и ПФ. Недавно опубликованы результаты метаанализа 7 РКИ (n=550), в которых изучалась эффективность УВТ при ПФ. В целом низкоинтенсивная УВТ более эффективно уменьшала боль и улучшала функцию, чем

О Б З О Р Ы

консервативная терапия. Однако эффект УВТ сохранялся недолго, а отдаленные результаты применения этого метода неясны [73]. Тем не менее любые методы физиотерапии представляются важным дополнением к приме-

нению медикаментозных средств, хотя бы потому, что они повышают физическую активность пациентов и, несомненно, способствует более быстрому функциональному восстановлению.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Adkins SB, Figler RA. Hip Pain in Athletes. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2109-18.
- Falotico GG, Torquato DF, Roim TC, et al. Gluteal pain in athletes: how should it be investigated and treated? *Rev Bras Ortop*. 2015 Jul 18;50(4):462-8. doi: 10.1016/j.rboe.2015.07.002.
- Weber MA, Rehnitz C, Ott H, Streich N. Groin pain in athletes. *Rofo*. 2013 Dec;185(12):1139-48. doi: 10.1055/s-0033-1335304. Epub 2013 Jul 26. Review.
- Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, Ellis TJ. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. *Clin J Sport Med*. 2011 Sep;21(5):447-53. doi: 10.1097/JSM.0b013e318221299c.
- Navarro-Zarza JE, Villasenor-Ovies P, Vargas A, et al. Clinical anatomy of the pelvis and hip. *Reumatol Clin*. 2012 Dec-2013 Jan;8 Suppl 2:33-8. doi: 10.1016/j.reuma.2012.10.006. Epub 2012 Dec 8.
- Lievensen A, Bierma-Zeinstra S, Schouten B, et al. Prognosis of trochanteric pain in primary care. *Br J Gen Pract*. 2005 Mar;55(512):199-204.
- Lequesne M, Dijan P, Vuillemin V, Mathieu P. Prospective study of refractory greater trochanter pain syndrome. MRI findings of gluteal tendon tears seen at surgery. Clinical and MRI results of tendon repair. *Joint Bone Spine*. 2008 Jul;75(4):458-64. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.12.004. Epub 2008 May 2.
- Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Jan 1;85(1):49-56.
- Lachiewicz P. Abductor tendon tears of the hip: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Jul;19(7):385-91.
- Bewyer DC, Bewyer KJ. Rationale for treatment of hip abductor pain syndrome. *Iowa Orthop J*. 2003;23:57-60.
- Al-Khodairy AT, Gobelet C, NanHoz R, De Preux J. Iliopsoas bursitis and pseudogout of the knee mimicking L2-L3 radiculopathy: case report and review of the literature. *Eur Spine J*. 1997;6(5):336-41.
- Aaron DL, Patel A, Kayiaros S, Calfee R. Four common types of bursitis: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Jun;19(6):359-67.
- Dahan R. Rehabilitation of muscle-tendon injuries to the hip, pelvis, and groin areas. *Sports Med Arthroscopy Rev*. 1997;(3):326-33.
- Michel F, Decavel P, Toussiot E, et al. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of a monocentric series of 250 patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013 Jul;56(5):371-83. doi: 10.1016/j.rehab.2013.04.003. Epub 2013 Apr 25.
- Hopayan K, Song F, Riera R, Sambandan S. The clinical features of the piriformis syndrome: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2095-109. doi: 10.1007/s00586-010-1504-9. Epub 2010 Jul 3.
- Michel F, Decavel P, Toussiot E, et al. The piriformis muscle syndrome: an exploration of anatomical context, pathophysiological hypotheses and diagnostic criteria. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013 May;56(4):300-11. doi: 10.1016/j.rehab.2013.03.006. Epub 2013 Apr 30.
- Butcher JD, Salzman KL, Lillegard WA. Lower extremity bursitis. *Am Fam Physician*. 1996 May 15;53(7):2317-24.
- Westlin N. Groin pain in athletes from Southern Sweden. *Sports Med Arthroscopy Rev*. 1997;(5):280-4.
- Bradshaw C, McCrory P, Bell S, Brukner P. Obturator nerve entrapment. A cause of groin pain in athletes. *Am J Sports Med*. 1997 May-Jun;25(3):402-8.
- Brukner P, Bradshaw C, McCrory P. Obturator neuropathy: a cause of exercise-related groin pain. *Phys Sportsmed*. 1999 May;27(5):62-73. doi: 10.3810/psm.1999.05.844.
- Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia paresthetica: a review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2013 Dec;8(6):883-93.
- Saavedra M, Navarro-Zarza J, Vilasenor-Ovies P, et al. Clinical anatomy of the knee. *Reumatol Clin*. 2012 Dec-2013 Jan; 8 Suppl 2: 39-45
- Gibson N, Guerazzi A, Clancy M, et al. Relation of hand enthesophytes with knee enthesopathy: is osteoarthritis related to a systemic enthesopathy? *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):359-64. doi: 10.3899/jrheum.110718. Epub 2011 Dec 15.
- McGonagle D, Tan AL, Grainger AJ, Benjamin M. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep;47(9):1278-85. doi: 10.1093/rheumatology/ken093. Epub 2008 Apr 4.
- Draghi F, Danesino GM, Coscia D, et al. Overload syndromes of the knee in adolescents: Sonographic findings. *J Ultrasound*. 2008 Dec;11(4):151-7. doi: 10.1016/j.jus.2008.09.001. Epub 2008 Oct 30.
- Доэрти М, Доэрти Дж. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: Тивали; 1993. 148 с. [Doherty M, Doherty J. Clinical examination in rheumatology. London: Wolf Publishing Ltd. 1992.]
- Baumbach SF, Lobo CM, Badyine I, et al. Prepatellar and olecranon bursitis: literature review and development of a treatment algorithm. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014 Mar;134(3):359-70. doi: 10.1007/s00402-013-1882-7. Epub 2013 Dec 5.
- Uysal F, Akbal A, Gökmen F, et al. Prevalence of pes anserine bursitis in symptomatic osteoarthritis patients: an ultrasonographic prospective study. *Clin Rheumatol*. 2015 Mar;34(3):529-33. doi: 10.1007/s10067-014-2653-8. Epub 2014 May 6.
- Lee J, Kim K, Jeong Y, et al. Pes anserinus and anserine bursa: anatomical study. *Anat Cell Biol*. 2014 Jun;47(2):127-31. doi: 10.5115/acb.2014.47.2.127. Epub 2014 Jun 20.
- Helpfenstein M, Kuromoto J. Anserine syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2010 May-Jun;50(3):313-27.
- Forbes JR, Helms CA, Janzen DL. Acute pes anserine bursitis: MR imaging. *Radiology*. 1995 Feb;194(2):525-7.
- Larsson LG, Baum J. The syndrome of anserine bursitis: an overlooked diagnosis. *Arthritis Rheum*. 1985 Sep;28(9):1062-5.
- Freedman BR, Gordon JA, Soslowky LJ. The Achilles tendon: fundamental properties and mechanisms governing healing. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Jul 14;4(2):245-55. eCollection 2014.
- Carron P, Van Praet L, Van den Bosch F. Peripheral manifestations in spondyloarthritis: relevance for diagnosis, classification and follow-up. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):370-4. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835448de.
- Беленький АГ. Дифференциальный диагноз при болях в области стопы: заболевания периартикулярных тканей. Справочник поликлинического врача. 2007;(11):4-8. [Belen'kii AG. The differential diagnosis for pain in the foot: diseases of the periarticular tissues. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;(11):4-8. (In Russ.)].
- Tu P, Bytomski JR. Diagnosis of heel pain. *Am Fam Physician*. 2011 Oct 15;84(8):909-16.
- Maffulli N, Sharma P, Luscombe KL. Achilles tendinopathy: aetiology and management. *J R Soc Med*. 2004 Oct;97(10):472-6.
- Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy. *Am Fam Physician*. 2005 Dec 1;72(11):2237-42.
- Schwartz E, Su J. Plantar fasciitis: a concise review. *Perm J*. 2014 Winter;18(1):e105-7. doi: 10.7812/TPP/13-113.
- Беленький АГ. Плоскостопие. Справочник поликлинического врача. 2006;(9):59-62. [Belen'kii AG. Flatfoot. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006;(9):59-62. (In Russ.)].
- Daniels TR, Lau JT, Hearn TC. The effects of foot position and load on tibial nerve tension. *Foot Ankle Int*. 1998 Feb;19(2):73-8.
- Stecco C, Fantoni I, Machi V, et al. The role of fasciae in Civinini-Morton's syndrome. *J Anat* 2015 Nov; 227(5), 654-64.

43. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [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):4-24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
44. 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.
45. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
46. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Dec;15(12):1348-56. Epub 2007 Jul 16.
47. Wiesenhuber CW, Boice JA, Ko A, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005 Apr;80(4):470-9.
48. McLauchlan GJ, Handoll HH. Interventions for treating acute and chronic Achilles tendinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD000232.
49. Aström M, Westlin N. No effect of piroxicam on achilles tendinopathy. A randomized study of 70 patients. *Acta Orthop Scand*. 1992 Dec;63(6):631-4.
50. Stephens MB, Beutler AI, O'Connor FG. Musculoskeletal injections: a review of the evidence. *Am Fam Physician*. 2008 Oct 15;78(8):971-6.
51. Roche AJ, Calder JD. Achilles tendinopathy: A review of the current concepts of treatment. *Bone Joint J*. 2013 Oct;95-B(10):1299-307. doi: 10.1302/0301-620X.95B10.31881.
52. Smith J, Hurdle MF, Locketz AJ, Wisniewski SJ. Ultrasound-guided piriformis injection: technique description and verification. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Dec;87(12):1664-7.
53. Benzon HT, Katz JA, Benzon HA, Iqbal MS. Piriformis syndrome: anatomic considerations, a new injection technique, and a review of the literature. *Anesthesiology*. 2003 Jun;98(6):1442-8.
54. Misirlioglu TO, Akgun K, Palamar D, et al. Piriformis syndrome: comparison of the effectiveness of local anesthetic and corticosteroid injections: a double-blinded, randomized controlled study. *Pain Physician*. 2015 Mar-Apr;18(2):163-71.
55. Calvo-Alen J, Rua-Figueroa I, Erasquin C. Tratamiento de las bursitis anserina: infiltración local con corticoides frente a AINE: estudio prospectivo. *Rev Esp Reumatol*. 1993;(20):13-5.
56. Vega-Morales D, Esquivel-Valerio JA, Negrete-Lopez R, et al. Safety and efficacy of methylprednisolone infiltration in anserine syndrome treatment. *Reumatol Clin*. 2012 Mar-Apr;8(2):63-7. doi: 10.1016/j.reuma.2011.10.016. Epub 2012 Feb 7.
57. Kearney RS, Parsons N, Metcalfe D, Costa ML. Injection therapies for Achilles tendinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 26;5:CD010960. doi: 10.1002/14651858.CD010960.pub2.
58. Ang TW. The effectiveness of corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis. *Singapore Med J*. 2015 Aug;56(8):423-32. doi: 10.11622/smedj.2015118.
59. Kumai T, Muneta T, Tsuchiya A, et al. The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study. *J Orthop Sci*. 2014 Jul;19(4):603-11. doi: 10.1007/s00776-014-0579-2. Epub 2014 May 10.
60. Abate M, Schiavone C, Salini V. The Use of Hyaluronic Acid after Tendon Surgery and in Tendinopathies. *Biomed Res Int*. 2014;2014:783632. doi: 10.1155/2014/783632. Epub 2014 May 8.
61. 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. [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 (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-33-42>
62. Lopez RG, Jung HG. Achilles tendinosis: treatment options. *Clin Orthop Surg*. 2015 Mar;7(1):1-7. doi: 10.4055/cios.2015.7.1.1. Epub 2015 Feb 10.
63. Grambart ST. Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015 Jan;32(1):99-107. doi: 10.1016/j.cpm.2014.09.006.
64. Guelfi M, Pantalone A, Vanni D, et al. Long-term beneficial effects of platelet-rich plasma for non-insertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Surg*. 2015 Sep;21(3):178-81. doi: 10.1016/j.fas.2014.11.005. Epub 2014 Dec 11.
65. Monto R. Platelet-rich plasma efficacy versus corticosteroid injection treatment for chronic severe plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. 2014 Apr;35(4):313-8. doi: 10.1177/1071100713519778. Epub 2014 Jan 13.
66. Say F, Gürlü D, Inkaya E, Bülbül M. Comparison of platelet-rich plasma and steroid injection in the treatment of plantar fasciitis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014;48(6):667-72. doi: 10.3944/AOTT.2014.13.0142.
67. Dallaudiere B, Pesquer L, Meyer P, et al. Intratendinous injection of platelet-rich plasma under US guidance to treat tendinopathy: a long-term pilot study. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 May;25(5):717-23. doi: 10.1016/j.jvir.2014.01.026. Epub 2014 Mar 20.
68. Nourissat G, Ornetti P, Berenbaum F, et al. Does platelet-rich plasma deserve a role in the treatment of tendinopathy? *Joint Bone Spine*. 2015 Jul;82(4):230-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.004. Epub 2015 Apr 13.
69. Franceschi F, Papalia R, Franceschetti E, et al. Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciopathy: a systematic review. *Br Med Bull*. 2014 Dec;112(1):83-95. doi: 10.1093/bmb/ldu025. Epub 2014 Sep 19.
70. Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy – a systematic review. *Musculoskelet Surg*. 2015 Apr;99(1):1-9. doi: 10.1007/s12306-014-0340-1. Epub 2014 Oct 17.
71. Balasubramaniam U, Dissanayake R, Annabell L. Efficacy of platelet-rich plasma injections in pain associated with chronic tendinopathy: A systematic review. *Phys Sportsmed*. 2015 Jul;43(3):253-61. doi: 10.1080/00913847.2015.1005544. Epub 2015 Jan 20.
72. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, et al. One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2011 Aug;39(8):1623-9. doi: 10.1177/0363546511404877. Epub 2011 May 21.
73. Yin M, Ye J, Yao M, et al. Is extracorporeal shock wave therapy clinical efficacy for relief of chronic, recalcitrant plantar fasciitis? A systematic review and meta-analysis of randomized placebo or active-treatment controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Aug;95(8):1585-93. doi: 10.1016/j.apmr.2014.01.033. Epub 2014 Mar 21.

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.

Остеоартроз суставов кистей. Дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями суставов и тактика лечения

Олюнин Ю.А.

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

Обычно остеоартроз (ОА) избирательно поражает определенные группы суставов, и одной из классических его локализаций являются суставы кистей (СК). ОА СК широко распространен в популяции. В практике ревматологов поражение СК при ОА встречается в 38% случаев. Принято выделять три основных варианта ОА СК. Это ОА межфаланговых СК, который может сопровождаться или не сопровождаться формированием узелков, ОА I запястно-пястного сустава и эрозивный ОА. При этом частота клинически манифестных форм колеблется от 2,0 до 6,2%, а у пожилых людей — от 4,7 до 20,4%. Для уменьшения боли, являющейся основным проявлением болезни, наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Риск возникновения связанных с НПВП нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) существенно уменьшается при использовании препаратов, воздействующих преимущественно на циклооксигеназу 2. К их числу относится, в частности, нимесулид. НР в отношении ЖКТ могут быть также существенно ограничены за счет использования НПВП, оказывающих, помимо противовоспалительного, собственно гастропротективное действие. Разработанный недавно НПВП амтолметин гуацил, подавляя боль и воспалительные изменения, одновременно оказывает защитное влияние на слизистую оболочку ЖКТ, повышая в ней содержание окиси азота.

Ключевые слова: остеоартроз; суставы кисти; воспалительные заболевания суставов; дифференциальная диагностика; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Остеоартроз суставов кистей. Дифференциальная диагностика с воспалительными заболеваниями суставов и тактика лечения. Современная ревматология. 2015;9(4):77-82.

Hand osteoarthritis: Differential diagnosis with inflammatory joint diseases and treatment policy

Olyunin Yu.A.

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

Osteoarthritis (OA) usually affects certain joint groups selectively and the hand joints (HJ) are one of its classical locations. Hand OA is widespread in the population. In their practice rheumatologists encounter HJ injury in OA in 38% of cases. It is conventional to identify three main types of hand OA. These are 1) interphalangeal OA that may or may not be accompanied by nodulation; 2) first carpometacarpal OA; and 3) erosive OA. At the same time, the rate of clinical forms ranges from 2.0 to 6.2%; it is 4.7 to 20.4% in the elderly. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are most commonly used to relieve pain that is the main manifestation of the disease. The risk for NSAID-related adverse gastrointestinal (GI) events is substantially reduced by the drugs that exert their effects mainly on cyclooxygenase 2. These include nimesulide in particular. Undesirable GI effects may be also considerably minimized by using NSAIDs that have both their gastroprotective and antiinflammatory activities. By suppressing pain and inflammatory changes, the recently designed NSAID amtolmetin guacil simultaneously exerts a protective effect on the GI mucosa, by elevating its nitric oxide levels.

Key words: osteoarthritis; hand joints; joint inflammatory diseases; differential diagnosis; treatment; nonsteroidal inflammatory drugs.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Hand osteoarthritis: Differential diagnosis with inflammatory joint diseases and treatment policy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):77-82.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-77-82>

Остеоартроз (ОА) — одна из наиболее значимых общемедицинских проблем. Согласно современным представлениям, ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [1]. Характерное для ОА стойкое поражение суставов часто приводит к выраженной функциональной недостаточности

и серьезному нарушению социальной адаптации больных [2]. При этом высокая распространенность ОА и постоянный рост заболеваемости в развитых странах обуславливают большую нагрузку на здравоохранение и экономику [3].

Обычно ОА избирательно поражает определенные группы суставов, и одной из классических его локализаций явля-

ются суставы кистей (СК). Они очень часто поражаются и при хронических артритах, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у этих пациентов. Не все СК при ОА поражаются одинаково. Наиболее часто вовлекаются дистальные межфаланговые суставы (ДМФС), реже – проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) и запястно-пястный сустав I пальца (I ЗППС). Еще реже встречаются изменения пястно-фаланговых суставов (ПФС) [4].

ОА СК часто бывает полиартикулярным и симметричным (с обеих сторон вовлекаются одни и те же группы суставов). Реже встречается поражение трех суставов одного пальца, когда изменения локализуются, например в межфаланговом, ПФЛ и I ЗППС. Принято выделять три основных варианта ОА СК: ОА межфаланговых СК, который может сопровождаться или не сопровождаться формированием узелков; ОА I ЗППС и эрозивный ОА (ЭОА).

Наиболее типичным объективным признаком *ОА межфаланговых СК* является формирование плотных наощупь узелков, связанное с пролиферацией тканей в области ДМФС (узелки Гебердена) и ПМФС (узелки Бушара). Они могут длительное время оставаться безболезненными, но часто сопровождаются болью, скованностью и функциональной недостаточностью. При рентгенологическом исследовании у таких пациентов могут быть обнаружены сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, формирование остеофитов эрозивные изменения.

ОА СК широко распространен в популяции. В практике ревматологов поражение СК при ОА встречается в 38% случаев [5]. Частота выявления рентгенологических признаков заболевания у пожилых людей достигает 81%. У лиц старше 60 лет узелки Гебердена могут быть обнаружены примерно в 60% случаев, узелки Бушара – в 30%. При этом частота клинически манифестных форм, соответствующих диагностическим критериям, в разных географических зонах у взрослых пациентов колеблется от 2,0 до 6,2%, а в пожилом возрасте – от 4,7 до 20,4% [6].

Основным клиническим проявлением ОА СК является боль [7]. Обычно она усиливается после физической нагрузки и уменьшается в покое. Ее интенсивность значительно варьирует. С помощью УЗИ могут быть обнаружены признаки синовита, вызывающего боль. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных ОА СК, помимо синовита, выявляются изменения костного мозга, которые служат предикторами прогрессирования структурных изменений. Авторы, изучавшие зависимость боли от степени структурных нарушений получили неоднозначные результаты. Имеются сообщения о наличии слабой зависимости между рентгенологическими изменениями и клинической симптоматикой. Другие авторы наблюдали отчетливую ассоциацию между структурными нарушениями и болью, а также зависимость боли от генетических и психосоциальных факторов.

Структурные изменения при ОА СК обычно прогрессируют медленно. При повторной рентгенографии СК отчетливая динамика может быть обнаружена через 18–24 мес. При обследовании с интервалом в 10 лет в 90% случаев выявляется прогрессирование остеофитов и в 74% случаев – увеличение сужения суставных щелей. Через 3–8 лет после начала наблюдения у 50% больных ОА СК отмечается усиление боли и функциональной недостаточности, тогда как примерно в 25% случаев симптоматика уменьшается [8].

Развитие *ОА I ЗППС* сопровождается локальной болью, болезненностью при движениях и пальпации, деформацией и нарушением функции сустава. При рентгенографии выявляются сужение суставной щели, субхондральный склероз, формирование остеофитов, кистовидные просветления костной ткани. Максимальная интенсивность боли и функциональных нарушений у больных ОА СК наблюдается при наличии сочетанного поражения I ЗППС и межфаланговых суставов. При этом вовлечение I ЗППС характеризовалось более выраженными болью и функциональной недостаточностью, чем поражение других СК.

При обследовании пациентов старше 30 лет рентгенологические признаки ОА I ЗППС выявляются у 7% мужчин и 17% женщин [9]. После 55 лет частота таких изменений увеличивается до 36%. Симптоматический ОА I ЗППС обнаружен у 1,9% пациентов старше 60 и у 4,1% старше 70 лет. В некоторых исследованиях наличие гипермобильности существенно повышало риск возникновения ОА I ЗППС, однако в других работах эти данные не подтвердились [10, 11]. Это расхождение может быть связано с использованием разных определений гипермобильности и с генетическими различиями исследованных популяций. К факторам риска развития ОА I ЗППС относят также ожирение и чрезмерную нагрузку на сустав. Отмечалась семейная агрегация заболевания.

ЭОА – редкий вариант заболевания, который, как правило, характеризуется агрессивным течением [12]. В возрастной группе старше 55 лет ЭОА встречается у 2,8% пациентов. Его частота у больных с симптоматическим ОА СК составляет 25%. Эрозии обычно формируются в ДМФС, реже – в ПМФС. Они выявляются также в I ЗППС. Развитие ЭОА связывают с наследственной предрасположенностью. ЭОА имеет более тяжелое течение и сопровождается более значительными функциональными нарушениями, чем неэрозивный вариант ОА. ЭОА может сопровождаться формированием изменений, которые встречаются и при неэрозивном ОА, таких как латеральные подвывихи, узелки Гебердена и Бушара. Некоторые деформации – нестабильность и анкилозы ДМФС и ПМФС – встречаются почти исключительно при ЭОА.

Классические рентгенологические признаки ЭОА формируются в результате пролиферации и эрозивных изменений. При этом наличие эрозий является обязательным условием для подтверждения диагноза ЭОА, а костная пролиферация может быть слабо выраженной или даже отсутствовать. Формирование эрозий обычно начинается в центральной зоне проксимального отдела сустава, в которой образуется четко отграниченный дефект (рис. 1, а, б). Как правило, ему обычно предшествует сужение суставной щели. Развитие костной деструкции может также приводить к формированию изменений в виде зубьев пилы, что является наиболее частой причиной анкилоза у таких пациентов. Сужение суставных щелей и эрозии костей могут выявляться уже в ранней стадии ЭОА, еще до развития костной пролиферации, ведущей к образованию узелков Гебердена и Бушара.

В настоящее время существуют два метода диагностики ОА СК. В 1990 г. были опубликованы классификационные критерии ОА СК, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR) [13]. Они определяют наиболее характерные проявления болезни и их локализацию, а также при-

знак, указывающий на отсутствие воспалительного заболевания суставов. К числу наиболее характерных проявлений авторы критериев относят боль и скованность в СК, образование плотных узелков, а также деформацию СК (изменение оси сустава).

Выделяются две группы суставов (по 10 суставов в каждой), вовлечение которых наиболее типично для ОА СК. Первая группа обозначается как «10 избранных суставов». В нее входят ДМФС и ПМФС II и III пальцев, а также I ЗППС обеих кистей. Вторая группа включает все ДМФС. При этом ДМФС II и III пальцев входят как в первую, так и во вторую группу. В качестве признака, позволяющего исключить наличие воспалительного заболевания суставов, используется число припухших ПФС. Оно должно быть <3. Диагноз ОА СК может быть подтвержден при выявлении у больного 3 обязательных и 1 дополнительного критерия. *Обязательными критериями* являются наличие боли или скованности в СК, плотных узелков в области ≥ 2 из 10 избранных суставов, число припухших ПФС <3. *Дополнительными критериями* являются наличие плотных узелков в области ДМФС (узелки Гебердена) и деформация ≥ 2 из 10 избранных суставов. Выявление узелков Гебердена в области II и III ДМФС позволяет зафиксировать наличие сразу 2 критериев (одного обязательного и одного дополнительного).

Критерии ACR имеют очень высокую чувствительность и специфичность – соответственно 92 и 98%. Несмотря на это они не позволяют решить все диагностические проблемы, возникающие в повседневной практике. Поэтому EULAR была создана группа экспертов, которая подготовила рекомендации по диагностике ОА СК для практикующих врачей [14]. Авторы отмечают, что в основу этого метода диагностики была положена более значительная доказательная база, чем та, что была использована при разработке критериев ACR. В отличие от них рекомендации EULAR учитывают не только типичные признаки ОА СК, но и другие аспекты, связанные с заболеванием. При этом в каждом конкретном случае врач должен принять во внимание наличие у больного соответствующих факторов риска, данные анамнеза, изменения, обнаруженные при объективном, инструментальном и лабораторном обследовании. Изучение имеющихся факторов риска позволяет определить, относится ли пациент к категории высокого риска развития ОА СК. В число таких факторов риска включены женский пол, возраст старше 40 лет, наличие ОА у родственников, ожирение, повышенная минеральная плотность костей, увеличение силы мышц предплечья, нарушение стабильности суставов, перенесенные травмы кисти, а также повышенная нагрузка на суставы, связанная с профессиональной или непрофессиональной деятельностью.

В отличие от критериев ACR рекомендации EULAR не выделяют обязательных для установления диагноза признаков. При этом характерные клинические проявления болезни в них описаны более конкретно. Так, в критериях ACR одним из обязательных условий подтверждения диагноза является просто наличие боли или скованности, а в рекомендациях EULAR подчеркивается, что при ОА СК боль возникает обычно после физической нагрузки, а скованность, которая отмечается по утрам и после периода покоя, в отличие от воспалительных заболеваний суставов, является кратковременной. Эти симптомы часто бывают непостоянными и обычно локализируются в ДМФС, ПМФС, I ЗППС, II и III ПФС. Авторы отмечают, что при наличии таких проявлений у людей



Рис. 1. Эрозии суставов при ОА: в виде крыльев чайки (а), в виде зубьев пилы (стрелка, б)

старше 40 лет диагноз ОА СК можно считать достаточно обоснованным.

Эксперты EULAR относят к числу типичных объективных признаков ОА СК узелки Гебердена и Бушара, а также другие костные разрастания, сопровождающиеся или не сопровождающиеся деформациями (например, латеральными подвывихами межфаланговых суставов, подвывихом и приведением I ЗППС), которые имеют типичную локализацию (ДМФС, ПМФС, I ЗППС, II и III ПФС). При этом функциональная недостаточность, связанная с ОА СК может быть такой же тяжелой, как и при ревматоидном артрите (РА). В целом типичная симптоматика ОА СК существенно отличается от характерных проявлений артрита. Однако в ранней стадии болезни клиническая картина может быть недостаточно типичной. Кроме того, у пациента с ОА СК может развиваться воспалительное заболевание суставов. Поэтому в ряде случаев диагностика может вызывать определенные затруднения.

Авторы отмечают, что каждый из трех основных вариантов ОА СК (ОА межфаланговых СК, ОА I ЗППС и ЭОА) может быть клинически манифестным или бессимптомным. При этом в отличие от остальных вариантов ЭОА обычно характеризуется острым началом, наличием выраженных артралгий, парестезий, функциональных нарушений, объективных признаков воспаления (скованность, припухлость мягких тканей, гиперемия кожи, незначительное повышение уровня СРБ). ЭОА имеет худший прогноз, чем неэрозивный ОА СК. При проведении дифференциальной диагностики у больных с подозрением на ОА СК следует исключить псориатический артрит (ПсА), ревматоидный артрит (РА), подагру и гемохроматоз. В каждом конкретном случае заключение должно быть сделано по совокупности симптомов.

Эрозии при ЭОА могут возникать до появления типичных для ОА СК узелков. При этом, как правило, наблюдается образование центральной эрозии в проксимальном отделе сустава в сочетании со склеротическими изменениями дистальной фаланги, что приводит к появлению на рентгеновском снимке контуров, напоминающих крылья чайки (см. рис. 1, а). Для ПсА более характерно формирование краевых эрозий дистальной фаланги, сопровождающихся периостальной реакцией (рис. 2). Изменения, возникающие при этом в области основания дистальной фаланги, по форме похожи на мышинные уши.

ОБЗОРЫ

Наконец, эрозии при РА имеют обычно краевую локализацию (рис. 3), формируются на фоне околосуставного остеопороза, сочетаются с продолжительной утренней скованностью, повышением уровня острофазовых показателей и ревматоидного фактора. При этом изменения локализуются в ПМФС и ПФС. Артрит при подагре развивается на фоне повышения уровня мочевой кислоты в крови. При гемохроматозе обычно поражаются ПФС и лучезапястные суставы.

Существующие в настоящее время рекомендации по лечению ОА предусматривают комплексный подход с использованием различных средств, позволяющих сдерживать прогрессирование болезни, уменьшать боль и компенсировать имеющиеся функциональные нарушения. К числу факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ОА СК, относятся профессиональная нагрузка на кисть, наследственная предрасположенность, ожирение и гипермобильность. Действие некоторых из этих факторов может быть модифицировано. Однако пока нет убедительных данных о том, в какой степени такое вмешательство может повлиять на течение болезни. Известно, например, что снижение массы тела благоприятно сказывается на ОА коленных суставов, но сможем ли мы получить аналогичный эффект при ОА СК, неизвестно.

Лечение ОА предусматривает обязательное обучение больного. Он должен получить информацию о характере своего заболевания, существующих на сегодняшний день медикаментозных и немедикаментозных методах лечения, факторах риска и способах их коррекции. Хороший эффект дает использование специальных приспособлений (ортезов), облегчающих выполнение повседневных действий. Существуют ортезы для кисти, позволяющие стабилизировать пораженные суставы и существенно уменьшить интенсивность боли. Наиболее широко применяются разные модификации ортезов для I ЗППС. Некоторые ортезы фиксируют только I ЗППС, другие захватывают также I ПФС. Общепринятых рекомендаций по их использованию нет. Одни авторы предлагают применять ортезы только днем, другие — только ночью, третьи считают, что их нужно одевать при выполнении соответствующих действий или при появлении боли. В контролируемых исследованиях наблюдалось достоверное уменьшение боли при использовании ортезов для I ЗППС [15]. Разработаны также ортезы для ДМФС, которые показали обнадеживающие результаты в клинических исследованиях [16]. Однако их эффективность недостаточно изучена.



Рис. 2. Эрозии при ПСА



Рис. 3. Эрозии при РА

Важным компонентом лечения ОА СК являются занятия лечебной физкультурой. Показаны упражнения, направленные на повышение силы мышц предплечий и увеличение объема движений в СК. Они позволяют улучшить пинцетный хват и увеличить силу сжатия кисти, а также способствуют стабилизации I ЗППС и увеличению объема движений в нем.

В большинстве рекомендаций в качестве препарата выбора для лечения ОА предлагается парацетамол, который является слабым анальгетиком, но считается сравнительно безопасным средством. Ассоциация ревматологов России (АРР) рекомендует использовать его при наличии слабой или умеренной боли [17]. Однако применение парацетамола может сопровождаться нежелательными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и существенным повышением уровня печеночных ферментов. Он также является наиболее частой причиной лекарственного поражения печени, связанного в основном с непреднамеренной передозировкой.

При недостаточной эффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления показано лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Их назначают также при наличии сильной боли. К сожалению, эти медикаменты нередко вызывают НР, среди которых наибольшие опасения вызывают осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, которые, как правило, возникают у лиц, предрасположенных к данной патологии. Поэтому при назначении НПВП необходимо учитывать соответствующие факторы риска [18].

Как терапевтическое действие, так и НР НПВП связаны с их влиянием на две изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ1 и ЦОГ2. Риск возникновения НР со стороны ЖКТ существенно уменьшается при использовании препаратов, воздействующих преимущественно на ЦОГ2. К их числу относится, в частности, нимесулид¹, который обычно назначают в дозе 100 мг 1–2 раза в сутки. Характерной чертой препарата является его быстродействие. Отчетливый обезболивающий эффект может быть достигнут уже через 30 мин после приема нимесулида внутрь благодаря особенностям его фармакокинетики. К этому времени концентрация препарата в крови уже достигает 50% пиковой и в дальнейшем нарастает, достигая максимума через 1–3 ч, когда отмечается наиболее выраженное анальгетиче-

¹Найз® и др.

ское действие [19]. Высокая эффективность нимесулида была доказана как при ОА, так и при хроническом артрите [19, 20]. Яркий обезболивающий эффект препарата сочетается с хорошей переносимостью. Так, по результатам анализа сообщений о серьезных НР, лечение нимесулидом сопровождалось возникновением нарушений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем назначение таких препаратов, как диклофенак, кетопрофен и пироксикам [21].

НР со стороны ЖКТ могут быть также существенно ограничены при использовании НПВП, оказывающих, помимо противовоспалительного, собственно гастропротективное действие. Появившийся недавно НПВП амтолметин гуацил (АМГ)², подавляя боль и воспаление, одновременно оказывает защитное влияние на слизистую оболочку ЖКТ, повышая в ней содержание окиси азота. Ее протективное действие связано с усилением кровотока, стимуляцией репарации эпителиоцитов, подавлением хемотаксиса нейтрофилов и свободнорадикальных процессов [22]. Препарат назначают натошак, обычно в дозе 600 мг 2 раза в день. В контролируемых испытаниях АМГ не уступал по эффективности неселективным НПВП, но гораздо реже вызывал НР и был сопоставим по переносимости с селективным ЦОГ2-ингибитором целекоксибом [23, 24].

В комплексной терапии ОА также могут быть использованы медленнодействующие симптоматические средства — глюкозамин и хондроитина сульфат. По данным контролируемых исследований, они достоверно превосходили по эффективности плацебо [25].

В контролируемых исследованиях была показана эффективность диациреина и неомыляемых соединений авокадо и сои в лечении ОА [26, 27]. Однако доказательная база для этих препаратов пока довольно ограничена. Недавно опубликованы материалы 3-летнего изучения эффективности стронция ранелата у больных ОА [28]: препарат обеспечивал не только уменьшение артралгий, но и существенное замедление прогрессирования структурных изменений. Однако

Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) недавно ограничило применение стронция ранелата из-за возможного кардиоваскулярного риска, в настоящее время препарат рекомендован только для лечения тяжелого остеопороза [29].

Довольно эффективным средством являются также локальные аппликации НПВП. Больные обычно хорошо переносят такое лечение, а его эффективность может быть сопоставима с назначением НПВП внутрь [30]. Существенный анальгетический эффект может быть получен и при использовании местнораздражающих факторов, таких как капсаицин [31]. Он вызывает раздражение чувствительных рецепторов и повышение их чувствительности, что приводит к обратимой дегенерации нерва и снижению чувствительности. При ОА СК капсаицин, назначавшийся в виде локальных аппликаций, достоверно превосходил по эффективности плацебо.

При недостаточной эффективности указанных выше лекарственных средств назначают НПВП внутрь, что обычно позволяет существенно уменьшить интенсивность боли. Однако нередко при этом наблюдаются НР, вероятность которых особенно высока в пожилом возрасте и при наличии сопутствующей патологии ЖКТ и кардиоваскулярных нарушений [32]. У таких пациентов НПВП лучше использовать в минимальных эффективных дозах и по возможности короткими курсами. При наличии заболеваний ЖКТ следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ2.

Учитывая значительную роль воспаления в развитии ОА СК, у таких пациентов изучалась также эффективность препаратов, которые обычно используются для лечения хронических артритов. В частности, оценивалась эффективность системной терапии глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, метотрексатом, адалимумабом. В некоторых из этих работ были получены обнадеживающие результаты. Однако имеющихся данных пока недостаточно для широкого применения такой терапии [33].

²Найзилат.®

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247-50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-247-250>
- Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67-70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-276>
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10-2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10-2. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-702>
- Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):682-7.
- Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Алексеева ЛИ. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2012;6(4):66-70. [Galushko EA, Erdes ShF, Alekseeva LI. Osteoarthritis in outpatient practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):66-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-766>
- Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis — a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Nov 22;8(1):22-31. doi: 10.1038/nrrheum.2011.170.
- Балабанова РМ. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению. Современная ревматология. 2014;8(2):103-6. [Balabanova RM. Pain type in osteoarthritis. Approaches to treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):103-6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-103-106>
- Botha-Scheepers S, Riyazi N, Watt I, et al. Progression of hand osteoarthritis over 2 years: a clinical and radiological follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1260-4.

О Б З О Р Ы

- doi: 10.1136/ard.2008.087981.
Epub 2008 Aug 26.
9. Naara MM, Heliövaara M, Kröger H, et al. Osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb. Prevalence and associations with disability and mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Jul;86-A(7):1452-7.
10. Jonsson H, Eliasson GJ, Jonsson A, et al. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 May;17(5):592-5. doi: 10.1016/j.joca.2008.10.002. Epub 2008 Oct 17.
11. Kraus VB, Li YJ, Martin ER, et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2178-83.
12. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Oct;18(5):739-58.
13. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601-10.
14. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):8-17. doi: 10.1136/ard.2007.084772. Epub 2008 Feb 4.
15. Gomes Carreira AC, Jones A, Natour J. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study. *J Rehabil Med*. 2010 May;42(5):469-74. doi: 10.2340/16501977-0542.
16. Ikeda M, Ishii T, Kobayashi Y, et al. Custom-made splint treatment for osteoarthritis of the distal interphalangeal joints. *J Hand Surg Am*. 2010 Apr;35(4):589-93. doi: 10.1016/j.jhsa.2010.01.012.
17. <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec14.pdf>
18. 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>
19. Лучихина ЕЛ. Нимесулид при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(2):75–82. [Luchikhina EL. Nimesulide in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):75–82. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-75-82>
20. Omololu B, Alonge TO, Ogunlade SO, Aduroja OO. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthrosis of the hip and knee joints. *West Afr J Med*. 2005 Apr-Jun;24(2):128-33.
21. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90.
22. Каратеев АЕ. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметин гуацил. Современная ревматология. 2014;8(2):83-9. [Karateev AE. On the way toward designing next-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs: amtolmetin guacil. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):83-9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-83-89>
23. Tavella A, Ursini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of amtolmetin guacil, a new NSAID, compared with diclofenac in aged patients with osteoarticular diseases. *Clin Ter*. 1997 Nov;148(11):543-8.
24. Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):809-18.
25. Алексеева ЛИ. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Guidelines for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.)].
26. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;8(4):90-5. [Karateev AE. Diacerein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):90-5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-90-95>
27. Чичасова НВ, Алексеева ЛИ, Бадочкин ВВ, Шостак НА. Опыт применения неомыляемых соединений авокадо и бобов сои (Пласкледин) в лечении остеоартроза различной локализации. Русский медицинский журнал. 2014;(7):524-31. [Chichasova NV, Alekseeva LI, Badochkin VV, Shostak NA. Experience of application of unsaponifiable compounds of avocado and soybeans (Piascledine) in the treatment of osteoarthritis of various localization. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(7):524-31. (In Russ.)].
28. Никитинская ОА. Стронция ранелат – препарат для лечения остеоартроза. Современная ревматология. 2013;7(1):77-81. [Nikitinskaya OA. Strontium ranelate is a drug to treat osteoarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):77-81. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2373>
29. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126
30. Барскова ВГ, Ильина АЕ. Место локальной терапии в ревматологии. В фокусе – гель кетопрофен. Современная ревматология. 2008;2(3):74-7. [Barskova VG, Il'ina AE. Place of topical therapy in rheumatology. Ketoprofen gel is a focus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3):74-7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2008-494>
31. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Применение локальных средств в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2008;16(24):1622-5. [Alekseeva LI, Kashevarova NG. The use of local drugs in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(24):1622-5. (In Russ.)].
32. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 168 p.]
33. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis: nonpharmacological and pharmacological treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):242-51. doi: 10.1038/nrrheum.2013.214. Epub 2014 Jan 28.

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

Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита

Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Антоненко Д.В., Смирнова А.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина
84404, Украина, Донецкая область, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27

Обзор посвящен современным фармакологическим подходам к лечению псориатического артрита (ПсА). Приведены данные о распространенности псориаза и псориатического поражения суставов, нередко являющегося причиной ранней инвалидизации больных. Подходы к оценке эффективности препаратов даны на основании разработанных и используемых критериев, с учетом стандартизированной оценки динамики суставного поражения ревматических заболеваний и, в частности, ПсА. Представлена краткая информация о механизме действия препаратов, приведены результаты клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность различных лекарственных средств при ПсА. Обзор охватывает опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, сульфасалазин), а также перспективную группу генно-инженерных биологических препаратов. Особое внимание уделено результатам применения ингибиторов фактора некроза опухоли (этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, адалимумаб), ингибиторов интерлейкинов (устекинумаб, бродалумаб) и ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (апемиласт).

Ключевые слова: псориатический артрит; лечение; метотрексат; лефлуномид; этанерцепт; инфликсимаб; адалимумаб; устекинумаб; апемиласт.

Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин; taradin@inbox.ru

Для ссылки: Тарадин ГГ, Ватутин НТ, Антоненко ДВ, Смирнова АС. Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита (обзор литературы). Современная ревматология. 2015;9(4):83-91.

Current views on the pharmacotherapy of psoriatic arthritis

Taradin G.G., Vatutin N.T., Antonenko D.V., Smirnova A.S.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine
27, Kirov St., Krasnyi Liman, Donetsk Region 84404, Ukraine

The review deals with current pharmacological approaches to treating psoriatic arthritis (PsA). It gives data on the prevalence of psoriasis and psoriatic joint injury that is a common cause of early patient disability. Approaches to evaluating the efficacy of drugs are given on the basis of developed and used criteria with regard to the standardized assessment of the dynamics of joint injury in rheumatic diseases and PSA in particular. The review gives brief information on the mechanism of drug actions and the results of clinical trials evaluating the efficacy and safety of different medicaments in PsA. It also covers the experience in using nonsteroidal antiinflammatory drugs, glucocorticoids, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, cyclosporine, leflunomide, sulfasalazine), and also a promising group of biologicals. Particular emphasis is placed on the results of using tumor necrosis factor inhibitors (etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, adalimumab), interleukin inhibitors (ustekinumab, brodalumab), and phosphodiesterase 4 inhibitors (apremilast).

Keywords: psoriatic arthritis; treatment; methotrexate; leflunomide; etanercept; infliximab; adalimumab; ustekinumab; apremilast.

Contact: Gennady Gennadyevich Taradin; taradin@inbox.ru

For reference: Taradin GG, Vatutin NT, Antonenko DV, Smirnova AS. Current views on the pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):83-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-83-91>

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое серонегативное воспалительное заболевание суставов, ассоциирующееся с кожным псориазом [1–3]. Диагностика ПсА нередко затруднена вследствие того, что у части больных преобладают не классические признаки «истинного артрита», а проявления вертебрального поражения, тендинита, энтезита или дактилита. При этом, если псориатическая природа суставного процесса не диагностируется своевременно, то, соответственно, не предпринимаются адекватные мероприятия по лечению больного, что приводит к прогрессирующему поражению суставов и ранней инвалидизации.

Считается, что псориазом страдает примерно от 0,3 до 4,8% населения [4, 5]. Среди больных псориазом диапазон распространения ПсА достаточно широк: по сообщениям разных авторов, он варьирует от 5 до 30% [6, 7]. Рандомизированный телефонный опрос 27 220 жителей США выявил, что в общей популяции встречаемость ПсА составила 0,25%, а среди больных, страдающих псориазом, – 11% [8]. В 2009 г. в Германии проведено обследование 1511 пациентов с бляшечной формой псориаза, выявившее наличие ПсА у 20,6% больных, при этом лишь в 3% случаев суставная патология была диагностирована впервые [9].

До настоящего времени вопрос эффективного и безопасного лечения ПсА остается открытым. Определенную роль в этом играет неясность этиопатогенетических механизмов артрита. В лечении ПсА препаратом первой линии длительное время считался метотрексат (МТ), однако в свете недавних исследований его эффективность стала оспариваться. К тому же появляется все больше сведений о его серьезных нежелательных реакциях (НР). В связи с этим проводятся исследования, направленные на изучение особенностей патогенеза ПсА, позволяющие выяснить возможности разработки таргетной терапии. На основании полученных результатов можно с оптимизмом смотреть на возможность внедрения в широкую клиническую практику и так называемых биологических препаратов, уже сейчас занимающих важное место в лечении ПсА.

Настоящий обзор посвящен современным подходам к фармакотерапии ПсА на основе анализа последних исследований. Представлены данные об эффективности и безопасности основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при этом заболевании.

Критерии оценки эффективности режимов лечения

Подходы к оценке воздействия на суставной процесс при псориазе сформировались главным образом в течение последнего десятилетия; это было продиктовано необходимостью разработки достоверных критериев мониторинга заболевания при серьезных клинических исследованиях. Этот подход обоснован растущим интересом к принципу целевого лечения при ведении больных ревматическими заболеваниями. Иными словами, целью лечения любого хронического воспалительного заболевания становится достижение минимальной активности или полной его ремиссии и минимизации повреждения органа или системы, что в свою очередь требует количественной оценки степени тяжести патологического процесса с помощью достоверных показателей [10].

Традиционно активность псориазического процесса оценивается по PASI (Psoriasis Area and Severity Index), а для объективизации эффективности терапии ПсА наиболее приемлемыми являются Критерии ответа псориазического артрита (The Psoriatic Arthritis Response Criteria – PSARC) и критерии Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) [10–12]. Боль в суставах и активность ПсА оцениваются больным и врачом с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [13].

В соответствии с критериями оценки PSARC улучшение должно быть достигнуто по крайней мере по 2 из 4 показателей, при этом один из них – число болезненных суставов (ЧБС, из 68) или число припухших суставов (ЧПС, из 66) – должен уменьшиться как минимум на 30%. Оценка активности заболевания врачом и больным должна снизиться не менее чем на 1 единицу по 5-балльной шкале Likert. Более того, не должно быть ухудшения ни по одному из 4 показателей.

Критерии ACR20/50/70 изначально разработаны для оценки эффекта терапии при ревматоидном артрите. Обозначения «ACR20», «ACR50» и «ACR70» подразумевают снижение ЧБС и ЧПС на 20, 50 и 70% соответственно, а также снижение на соответствующий уровень по крайней мере 3 из 5 признаков [13]:

1) суставной боли (по субъективной оценке пациента по ВАШ);

2) активности заболевания (по мнению пациента по ВАШ);

3) активности заболевания (по мнению врача по ВАШ);

4) HAQ-DI (опросник оценки здоровья и индекса инвалидизации);

5) величины острофазовых показателей (по лабораторным тестам – СОЭ и/или СРБ).

Оценка минимальной активности заболевания проводится с помощью метода, предложенного в 2010 г. L. Coates и соавт. [14]. Для констатации минимальной активности заболевания при ПсА требуется достижение по крайней мере 5 из следующих 7 критериев: ЧБС (0–68) ≤ 1 ; ЧПС (0–66) ≤ 1 ; PASI ≤ 1 ; площадь кожного псориаза $\leq 3\%$ площади поверхности тела (BSA); оценка суставной боли пациентом по ВАШ ≤ 15 мм; общая оценка больным активности заболевания ≤ 20 мм; HAQ (0–3) $\leq 0,5$ и число болезненных энтезисов ≤ 1 (0–13 по индексу MASES) [14, 15].

Для анализа динамики радиографических изменений в суставах широко применяется модифицированный индекс Шарпа. При субъективной или врачебной оценке состояния больного используется также определение индекса активности заболевания – DAS28, рассчитываемого при заполнении анкеты в письменном или онлайн-режиме с учетом типа, числа пораженных суставов, наличия их отечности и болезненности [12].

Общие принципы лечения ПсА

За последние годы лечение ПсА существенно изменилось, несмотря на отсутствие достаточной информации об этиологии и четкого понимания патогенеза заболевания. Вместе с тем предположение, что провоспалительные цитокины могут играть важную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании артрита, привело к поиску новых терапевтических методов. Хотя псориазическое поражение кожи и суставов имеет много общих патогенетических аспектов, сами тонкие механизмы, приводящие к их проявлениям, могут различаться, подтверждением чего служат нередкие различия в эффективности разных методов лечения кожных и суставных поражений. ПсА сам по себе является гетерогенным процессом по широкому спектру фенотипических проявлений вовлеченности суставов и видам внесуставной патологии (дактилит, энтезит) [16].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что эффективная терапия уменьшает не только выраженность болевых ощущений и отечность тканей у больных ПсА, но и прогрессирование повреждения суставов. В связи с этим при подозрении на наличие у больного такого артрита необходима своевременная консультация ревматолога. Обычно ведение больного ПсА представляет комплексную задачу, включающую полноценную ревматологическую и дерматологическую помощь, реабилитационную терапию, физиотерапевтическое лечение и психотерапию [3].

Лекарственная терапия ПсА предполагает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК), БПВП, включая небиологические и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Из числа БПВП при лечении ПсА используются, в частности, МТ, сульфасалазин (СУЛЬФ), циклоспорин (ЦС) и др. [17]. ГИБП представлены ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина

(ИЛ)12/17/23 и селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) [4, 5, 16–19].

НПВП. На практике НПВП обычно назначаются в качестве начальной терапии, но ограниченное количество контролируемых исследований пока не позволяет говорить об их эффективности в предупреждении прогрессирования суставного поражения [16]. Из препаратов этой группы чаще других используются индометацин, нимесулид, ацетеметацин, диклофенак и целекоксиб, причем их влияние на клинические проявления ПсА примерно одинаково [20].

На фоне использования нимесулида в дозах 200 и 400 мг/сут отмечены существенное улучшение общего самочувствия, а также уменьшение боли, утренней скованности, индексов болезненности и отечности суставов к концу 4-й недели лечения [21]. Результаты 12-недельного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования целекоксиба при активном ПсА также свидетельствуют об уменьшении симптомов артрита на фоне терапии уже к концу 2-й недели, причем одинаковым при назначении двух доз (200 и 400 мг) [22].

В целом НПВП имеют преимущество в сравнении с группой плацебо (ПЛ) при оценке болезненности и отечности суставов, однако они не оказывают влияния на кожные проявления псориаза (оцениваемые по шкале PASI) и СОЭ. Имеются даже сообщения об усугублении кожных проявлений при применении неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 [23].

Несмотря на предположение об отсутствии модифицирующего действия НПВП на заболевание, согласно мнению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), их следует использовать в качестве средств первой линии, хотя подчеркивается, что «данные в отношении применения НПВП при ПсА слишком ограничены» [16]. Безусловно, при их использовании следует также учитывать и риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений. В связи с этим при ПсА эксперты советуют назначать минимальные дозы НПВП и на короткий срок [16].

ГК. Внутрисуставные инъекции ГК могут использоваться в качестве дополнительной терапии при локализованном процессе (олигоартрит, энтезит или дактилит). Следует остерегаться применения системных стероидов, так как имеются сообщения о рецидивах обострений кожных проявлений псориаза на фоне их приема. По информации Национальной базы данных Германии, на практике системные ГК в малых дозах ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон) используются при лечении ПсА почти у 30% больных, однако пока не получено доказательств их эффективности при этом заболевании на основании серьезных клинических исследований [16, 20]. Тем не менее рабочая группа EULAR считает возможным осторожное применение системных ГК при ПсА, учитывая вероятность кожных обострений и высокий риск НР [16]. Видимо, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности системных ГК на основании результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ).

БПВП. После НПВП МТ (в инъекционной и таблетированной формах) является, пожалуй, самым популярным препаратом при лечении ПсА. Так, в исследовании, в

котором использовались классификационные критерии CASPAR для ПсА, из группы БПВП МТ лидировал по частоте назначения (у 39% больных) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [24].

Наиболее крупным контролируемым исследованием, посвященным оценке МТ при лечении ПсА, является МІРА (Methotrexate In Psoriatic Arthritis), проведенное в Великобритании и некоторых странах Европы [25]. В исследование продолжительностью 5 лет был включен 221 больной ПсА; пациенты были распределены на две группы: получавшие МТ и ПЛ (109 и 112 больных соответственно). В группах не было статистически значимых различий по критериям PSARC, PASI75, СОЭ, уровню СРБ, интенсивности боли (по ВАШ) и индексу HAQ-DI. Статистические различия были отмечены в общей оценке состояния больным и врачом и среднем индексе PASI, хотя логистический регрессионный анализ не выявил существенных различий в обеих группах. Авторы исследования делают вывод, что МТ не уменьшает выраженность синовита и, таким образом, не относится к БПВП при ПсА, а обладает «пограничными» симптом-модифицирующими свойствами.

A. Vaganaukaite и соавт. [26] провели в России открытое РКИ, сравнивающее эффективность монотерапии МТ и его комбинации с инфликсимабом (ИНФ) у 115 больных ПсА с продолжительностью заболевания 2,8–3,7 года. Спустя 16 нед лечения ответ, оцениваемый по ACR20, был достигнут в 86,3% случаев в группе получавших МТ и ИНФ и в 66,7% случаев при монотерапии МТ ($p=0,021$). Существенные различия выявлены при оценке результатов по индексу ACR50 и ACR70: улучшены клинической картины в группе с комбинацией препаратов отмечено у 72,5 и 49% больных соответственно, в то время как среди пациентов, принимавших исключительно МТ, эти показатели были ниже и составили 39,6 и 18,8%.

В недавнем анализе результатов восьми нерандомизированных исследований применения МТ при ПсА A. Seronis и A. Kavanaugh [27] пришли к выводу, что на фоне приема этого препарата у больных отмечаются улучшения со стороны пораженных кожи и суставов (уменьшение боли, утренней скованности), а также снижение уровня острофазовых показателей, и это подтверждает мнение, что имеется подгруппа больных, четко отвечающих на лечение МТ.

Проведенные контролируемые исследования терапии МТ при ПсА не представили убедительных данных о его эффективности, тем не менее был отмечен положительный результат по ряду клинических критериев. В частности, на фоне приема МТ практически всегда наблюдался умеренный эффект при кожных проявлениях псориазического процесса. Однако в настоящий момент отсутствуют убедительные доказательства влияния этого препарата на энтезит, дактилит и спондилит. Считается оправданным назначение МТ в комбинации с ингибиторами ФНО α , хотя остается не ясным, является ли при этом благоприятный эффект следствием прямого действия МТ или косвенного, посредством ингибирования образования антител, вызванного введением ГИБП [24].

Из-за риска токсического поражения печени при терапии МТ у больных следует тщательно мониторировать уровень трансаминаз, особенно у употребляющих алкоголь, страдающих ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, не-

алкогольным стеатогепатитом, а также при сопутствующем лечении потенциально гепатотоксичными препаратами. Кроме изменений со стороны печени, наиболее серьезными осложнениями терапии МТ являются миелосупрессия, поражение почек, нервной системы и фиброз легких [28].

СУЛЬФ. Точный механизм действия препарата до конца не известен; предполагается, что он избирательно накапливается в соединительной ткани кишечника с высвобождением, в частности, 5-аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспалительной активностью [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на протяжении 8 нед изучалась эффективность СУЛЬФ: 10 пациентов получали препарат, 14 – ПЛ. В ходе исследования у пациентов, получавших СУЛЬФ, отмечались улучшение со стороны суставов, общего состояния, уменьшение утренней скованности и выраженности кожных проявлений [30].

К настоящему времени проведено 7 РКИ, посвященных оценке монотерапии СУЛЬФ по сравнению с ПЛ, симптоматическим лечением НПВП, анальгетиками или преднизолоном (≤ 5 мг/сут) [20]. Выполнены также открытое исследование и исследование «случай-контроль». В целом СУЛЬФ был эффективен при лечении периферического артрита и поражения позвоночника, а также оказывал благоприятное действие на кожные проявления псориаза. В некоторых исследованиях не выявлено существенной разницы между СУЛЬФ и ПЛ при лечении дактилита и энтезита. По результатам небольшого исследования «случай-контроль», лечение СУЛЬФ не способствовало предупреждению рентгенологического прогрессирования заболевания.

Примерно у 1/3 больных, принимавших СУЛЬФ, отмечались НР, в частности нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея), головная боль, головокружение и повышение уровня печеночных ферментов.

ЦС. Относится к группе иммунодепрессантов, обратимо подавляющих продукцию ИЛ2 и фактора роста Т-клеток, что приводит к угнетению их дифференцировки и пролиферации.

Есть данные, полученные в РКИ, что у больных ПСА ЦС в суточной дозе 3 мг/кг был эффективнее ПЛ и симптоматических препаратов (НПВП, анальгетики и/или преднизолон) при лечении поражения позвоночника и периферических суставов. При этом не получено прямых рентгенологических доказательств уменьшения прогрессирования суставного поражения [20].

В нерандомизированном клиническом исследовании у 170 больных ПСА, ранее рефрактерных к монотерапии МТ, сравнивался эффект ЦС, адалимумаба (АДА) и их комбинации [31]. Одна группа больных получала ЦС (2,5–3,75 мг/кг/сут, $n=57$), вторая – АДА (40 мг/нед, $n=58$), а третья – комбинацию этих препаратов ($n=55$). Спустя год лечения улучшение по оценке PSARC составило 65% в группе ЦС, 85% – в группе АДА и 95% – в группе комбинированной терапии. Ответ по ACR50 был достигнут у 36; 69 и 87% больных соответственно. Таким образом, комбинация ЦС и АДА оказалась эффективным и безопасным методом лечения активного ПСА у больных, ранее рефрактерных к монотерапии МТ.

Наиболее серьезными НР ЦС являются нефротоксичность и артериальная гипертензия [32]. В связи с этим популярность ЦС при лечении ПСА в последнее время стала сни-

жаться из-за необходимости тщательно отслеживать возможность развития этих осложнений, особенно при назначении дозы >3 мг/кг/сут [33]. Пациенты, принимающие ЦС, также подвержены риску возникновения плоскоклеточного рака кожи. При приеме препарата у 15% пациентов наблюдалось повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови и у 3% – гиперхолестеринемия, причем эти изменения в липидном профиле исчезали сразу же после прекращения терапии [17]. Кроме того, лечение ЦС может осложняться головной болью (15% случаев), парестезиями (7%), гипертрихозом (6%) и мышечно-скелетными болями (5%) [17, 34].

Лефлуномид (ЛЕФ). Препарат оказывает антипролиферативный и противовоспалительный эффект за счет действия активного метаболита, ингибирующего фермент дегидроорат дегидрогеназу.

Недавно опубликованы результаты проспективного мультицентрового исследования клинической эффективности ЛЕФ у 514 больных ПСА [35]. Состояние больных оценивали перед лечением, спустя 12 и 24 нед. Терапия ЛЕФ привела к положительному ответу по критериям PSARC у 80% больных после 12 нед лечения и у 86% спустя 24 нед. Примечательно, что ЛЕФ был эффективен даже у пациентов с длительным течением заболевания, рефрактерных к другим БПВП, а степень улучшения была сравнима вне зависимости от того, получали ли они ранее БПВП. В дополнение к существенной положительной динамике периферического артрита лечение ЛЕФ привело и к значительному улучшению общего состояния, включая уменьшение слабости, болевого синдрома, кожных проявлений, дактилита и поражения ногтей.

Отмечена неплохая переносимость препарата: лишь 12,3% больных были вынуждены прервать терапию, в то время как количество НР при лечении МТ и ингибиторами ФНО α , по данным M.S. Heiberg и соавт. [36], составило соответственно 17,1 и 18,6%. Наиболее частыми НР при лечении ЛЕФ являлись диарея, алопеция, артериальная гипертензия, кожный зуд и повышение уровня печеночных ферментов. Исследователи резюмируют, что ЛЕФ является эффективным препаратом с благоприятным профилем безопасности, способным уменьшать суставные, кожные и другие проявления заболевания, может рассматриваться как средство оптимальной терапии ПСА.

ГИБП. В последние годы эти препараты заняли ведущее место в лечении многочисленных аутоиммунных заболеваний, в том числе ПСА. Появились рекомендации по их применению у пациентов, у которых терапия синтетическими БПВП не дала положительных результатов или вызвала серьезные НР. Считается, что терапию ГИБП следует обсуждать, если предварительное базисное лечение было неэффективным в течение планируемого срока приема лекарственного средства (обычно 3–6 мес) и не была достигнута расчетная минимальная активность заболевания [16].

Этанерцепт (ЭТЦ). Это первый ингибитор ФНО α , одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 2002 г. для лечения псориаза и ПСА [7]. Он обладает способностью связываться с растворимыми и трансмембранными молекулами ФНО α и нейтрализовать их. Кроме того, препарат нарушает миграцию нейтрофилов, созревание и миграцию дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым

системную продукцию провоспалительных цитокинов и последующие их эффекты.

Эффективность ЭТЦ была доказана при лечении ПсА в нескольких краткосрочных (до 24 нед) исследованиях при умеренном и тяжелом течении заболевания [3, 7]. По результатам продленного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, при назначении препарата 169 пациентам в дозе 25 мг 2 раза в неделю сроком до 48 нед критерий ACR20 был достигнут в 64% случаев [37]. По критериям PSARC и PASI уровень клинического улучшения составил 84 и 62% соответственно. Кроме того, по сравнению с группой больных, получавших ПЛ, отмечено замедление рентгенологического прогрессирования суставного поражения. Длительное лечение ЭТЦ больных ПсА приводило к уменьшению рентгенологических признаков прогрессирования суставного поражения.

ЭТЦ хорошо переносится больными даже в течение длительного периода лечения. Из НР изредка отмечаются появление реакции в месте инъекции препарата, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, базальноклеточная карцинома и депрессия [7].

Инфликсимаб (ИНФ). Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела (мАТ), которые блокируют растворимые и связанные с цитоплазматической мембраной молекулы ФНО α [4]. При лечении ПсА препарат можно комбинировать с МТ, обычно используется доза 5 мг/кг внутривенно в начале лечения, на 2-й, 6-й неделях, а затем через каждые 8 нед.

Эффективность ИНФ оценивалась в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 200 пациентов с ПсА по критериям ACR20, PSARC, PASI, а также выраженности дактилита и энтезопатии. На 14-й неделе терапии 58% пациентов, получавших ИНФ, и 11% получавших ПЛ достигли критерия ACR20, а по критериям PSARC улучшение отмечено у 77% больных из группы ИНФ и 27% из группы ПЛ. К тому же в этом исследовании выявлено положительное влияние ИНФ на качество жизни пациентов и их физическую активность [38].

В исследовании N. Woolacott и соавт. [39] после 16 нед терапии ИНФ отмечена существенная разница в достижении индексов оценки заболевания по сравнению с группой ПЛ. Так, 65% больных достигли ACR20 (9,6% в группе ПЛ), ACR50 – 46,2% (0%) и ACR70 – 28,8% (0%). Индекс PSARC к концу лечения составил 75%.

Тем не менее FDA полагает, что прием препарата может усугублять сердечную недостаточность у пациентов, страдающих нарушением функции сердца, а также способствовать возникновению туберкулеза, гистоплазмоза, листериоза и пневмоцистоза. Также установлено, что ИНФ вызывает повышение уровня трансаминаз по сравнению с ПЛ. Вместе с тем в исследовании С. Antoni и соавт. [38] после 24 нед лечения больных ПсА ИНФ не отмечено возникновения оппортунистических инфекций, нарушений функции сердца, демиелинизации, аутоиммунных реакций или анафилаксии.

Голimumаб (ГЛМ). Препарат представляет собой человеческие мАТ к ФНО α . В исследовании А. Kavanaugh и соавт. [40] отмечены эффективность и в целом хорошая переносимость ГЛМ, вводимого подкожно каждые 4 нед в течение полугода. К 14-й неделе лечения терапевтический эффект ACR20 был достигнут у 51% больных, получавших препарат

в дозе 50 мг, и у 41% – в дозе 100 мг в сравнении с 9% в группе ПЛ. Значительное улучшение было отмечено также по индексам ACR50 и ACR70 у пациентов, принимавших ГЛМ, по сравнению с группой ПЛ. Различия в изменении самочувствия и клинического статуса в группах больных, принимавших 50 и 100 мг препарата, были незначительными вне зависимости от того, проводилось ли ранее лечение МТ. На фоне терапии ГЛМ у пациентов отмечались существенное улучшение физической активности, качества жизни, связанного со здоровьем, и уменьшение выраженности энтезита.

При изучении профиля безопасности НР отмечены у 65% больных, получавших ГЛМ (59% в группе ПЛ). Из наиболее частых регистрировались назофарингит и инфекция верхних дыхательных путей (у 9% больных). Серьезные осложнения (злокачественные новообразования) выявлены у 2% пациентов (по сравнению с 6% в группе ПЛ): в 2 случаях – базальноклеточная карцинома и в 1 – рак предстательной железы.

ЦертOLIзумаба пэгoл (ЦЗП). Пэгилированный Fab-9-фрагмент гуманизированного антитела к ФНО α [18]. Если АДА, ЭТЦ и ИНФ содержат Fc-регион на IgG1, что может приводить к антитело-зависимой, клеточно-опосредованной и комплемент-зависимой цитотоксичности, у ЦЗП, не содержащего Fc-региона, эти виды цитотоксичности отсутствуют.

К настоящему времени опубликованы данные исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности ЦЗП у большой группы больных ПсА [41]; 409 пациентов были разделены на три группы: получающие ПЛ, ЦЗП в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед и ЦЗП в дозе 400 мг 1 раз в 4 нед. Спустя 12 нед лечения ответ по ACR20 был существенно выше в группах, получавших препарат в режимах 200 мг 1 раз в 2 нед и 400 мг 1 раз в 4 нед, чем среди пациентов группы ПЛ (58,0 и 51,9% в сравнении с 24,3% соответственно; $p < 0,001$), причем улучшение наблюдалось уже на 1-й неделе терапии. Отмечен также более выраженный положительный эффект по критериям PSARC на 24-й неделе лечения в группах больных, получавших препарат в режиме 200 мг 1 раз в 2 нед и 400 мг 1 раз в 4 нед, чем среди пациентов группы ПЛ (78,3; 77,0 и 33,1% соответственно; $p < 0,001$). Кроме этих результатов, отмечалось улучшение кожных проявлений, энтезита, дактилита и поражения ногтей.

Наиболее частыми НР были диарея (3,6% больных, получавших ЦЗП, в сравнении с 2,9% группы ПЛ) и головная боль (3,6 и 1,5% соответственно). Из распространенных инфекционных осложнений отмечались назофарингит (8,7 и 7,4% соответственно) и инфекции верхних дыхательных путей (7,8 и 5,1% соответственно). В целом большинство НР расценивались как легкие или умеренные. Среди 273 больных, принимавших ЦЗП в течение 24 нед, констатированы два летальных исхода: в одном случае – внезапная смерть вследствие неизвестной причины, в другом – вследствие инфаркта миокарда [41].

Адалimumаб (АДА). Полностью человеческие мАТ, направленные против ФНО α , применяются при лечении иммуноопосредованных заболеваний [42].

Имеются сообщения об эффективности АДА и при ПсА. Так, в частности, к концу 48-й недели терапии препаратом у 151 больного улучшение, оцениваемое по индексам

ACR20/50/70, было отмечено в 56; 44 и 30% случаев соответственно [43]. Кроме того, выявлена положительная динамика показателей рентгенологического поражения суставов по сравнению с группой ПЛ.

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании — ADEPT, выполненном P.J. Mease и соавт. [44]. Сообщается, что максимальные показатели ACR/20/50/70 были отмечены к 60–72-й неделе терапии АДА, вводимым подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Исследователи отмечают, что АДА обладает клинической и рентгенологической эффективностью вне зависимости от того, получал ли больной ранее МТ [43]. Подчеркиваются хорошая переносимость препарата и низкая частота НР, типичные для всей группы ингибиторов ФНО α . Интересно, что не выявлено клинически значимых различий в частоте и характере НР в первые 48 нед лечения и к концу 104-й недели. Среди наиболее частых НР за 2-летний период наблюдения отмечались инфекции верхних дыхательных путей (в 21,5% случаев), назофарингит (17,4%) и синусит (10,7%) [42, 44].

Устекинумаб (УСТ). Относительно недавно в клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность препаратов, имеющих мишенью p40-субъединицу двух цитокинов ИЛ12 и ИЛ23 — УСТ, бриакинумаба и бродалумаба. Результаты 12-недельной терапии свидетельствуют, что у больных псориазом, получавших УСТ или бриакинумаб, отмечался лучший клинический ответ, чем при лечении ЭТЦ [5]. Вполне вероятно, что эти препараты могут составить конкуренцию ингибиторам ФНО α , если будут доказаны их эффективность и хорошая переносимость в долгосрочном периоде.

Установлено, что ИЛ12, ИЛ17 и ИЛ23 играют основную роль в иммунопатогенезе ПсА, вызывая в свою очередь продукцию провоспалительных цитокинов и ускоряя остеолиз и дегградацию хряща [45].

УСТ представляет собой полностью человеческие мАТ (IgG1 κ), направленные против субъединицы p40 ИЛ12 и одновременно ИЛ23 [46]. В 2009 г. были опубликованы результаты второй фазы двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования УСТ, которые выявили существенное улучшение кожных и суставных проявлений у больных псориазом [47]. Пациенты с активным ПсА были распределены на две группы: 76 из них в первые 4 нед получали УСТ (в среднем в дозе 63 мг), а затем, на 12-й и 16-й неделях, — ПЛ; вторая группа состояла из 70 пациентов, которые получали ПЛ в первые 4 нед и далее — УСТ (63 мг) на 12-й и 16-й неделях.

К 12-й неделе 42,1% больных, получавших УСТ, достигли уровня ответа ACR20 по сравнению с 14,3% в группе ПЛ. Более того, у 50% больных в группе УСТ было отмечено уменьшение выраженности утренней скованности по сравнению с отсутствием эффекта в группе ПЛ. В ходе исследования был сделан вывод, что УСТ способствует уменьшению клинических проявлений ПсА [47].

В 2013 г. на ежегодном собрании Американской ассоциации ревматологов были представлены данные третьей фазы двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности УСТ при лечении ПсА. В исследовании участвовали пациенты с активным ПсА (ЧБС ≥ 5 , ЧПС ≥ 5 , уровень СРБ $\geq 3,0$ мг/л), которые были разделены на три группы: получавшие УСТ в дозе 45 мг (205 больных), в дозе 90 мг (204) и ПЛ (206) [48].

В первой группе на 24-й неделе лечения критерия ACR20 достигли 87 (42,4%) пациентов, во второй группе — 101 (49,5%) пациент по сравнению с 47 (22,8%) больными в группе ПЛ. Положительная динамика сохранялась и на 52-й неделе. На 16-й неделе терапии число пациентов с НР в группах УСТ и ПЛ было одинаково — 171 (41,8%) из 409 в двух группах УСТ, против 86 (40,0%) из 205 в группе ПЛ. Таким образом, в ходе исследования была доказана эффективность УСТ по сравнению с ПЛ, оцениваемая по критериям: ACR20/50/70, DAS28, PASI, HAQ-DI и т. д. [48].

На основании ряда исследований продемонстрировано, что УСТ в целом хорошо переносится больными псориазом и ПсА. Наиболее частыми НР являются инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, фаринголарингеальная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы и лимфопения, со стороны нервной системы — головная боль и головокружение. Достаточно редко встречались такие осложнения, как диарея, боль в спине, миалгия и эритема в местах инъекций.

Апремиласт. В настоящее время находятся в разработке низкомолекулярные препараты, направленные на коррекцию альтернативных патогенетических механизмов псориазического процесса, в частности ингибиторы ФДЭ4. Фосфодиэстеразы представляют собой семейство ферментов, которые избирательно гидролизуют и расщепляют циклический аденозина монофосфат (цАМФ). Один из 11 субтипов фосфодиэстеразы, ФДЭ4, широко экспрессирован на многочисленных типах клеток, включая клетки гемопоэтического ряда, нервной системы, кератиноциты, эндотелиальные и мышечные клетки [49]. ФДЭ4 регулирует иммунные и воспалительные процессы с помощью контроля внутриклеточного уровня цАМФ и дальнейших процессов пути протеинкиназы А [50]. В свою очередь при изменении продукции ряда ключевых воспалительных цитокинов миелоидными и лимфоидными клетками происходит изменение иммунного ответа ФДЭ4, что предполагает перспективность изучения роли специфических ингибиторов фермента в патогенезе различных заболеваний.

Ингибитор ФДЭ4 апремиласт, одобренный FDA в марте 2014 г., представляет собой низкомолекулярный препарат, повышающий уровень внутриклеточного цАМФ, что в конце концов ведет к подавлению секреции ФНО α [5]. Кроме того, апремиласт ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивает экспрессию противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ10 [51, 52].

Уже опубликованы данные второй и третьей стадий клинического изучения апремиласта у внушительного контингента больных ПсА. В исследовании PALACE (Psoriatic Arthritis Long-Term Assessment of Clinical Efficacy) изучались клиническая эффективность и безопасность апремиласта у больных ПсА [51]. Исследование проводилось у 500 больных, рандомизированных в три группы: получавшие препарат по 30 мг 2 раза в сутки, по 20 мг 2 раза в сутки и ПЛ. Первичным критерием эффективности являлось достижение ACR20, вторичными — оценка индексов ACR50/70, качества жизни, обусловленного здоровьем. К 16-й неделе терапии выявлена существенная эффективность в достижении ACR20 в подгруппах больных, получавших апремиласт 20 мг 2 раза в сутки (31%) и 30 мг 2 раза в сутки (40%) по сравнению с ПЛ (19%; $p < 0,001$). Значительный прогресс был отмечен и в отношении увеличения физической активности

О Б З О Р Ы

Эффективность традиционных БПВП и ГИБП при лечении ПсА

Препарат	клинические проявления и симптомы	Доказательства положительного воздействия (+/–)			поражение позвоночника
		рентгенологические признаки поражения/прогрессирования	энтезит	дактилит	
МТ	–	Неубедительные	Неустановленные	Неустановленные	–
СУЛЬФ	+	–	–	–	–
ЛЕФ	+	Неустановленные	Неустановленные	Неустановленные	–
ЦС	+	«	«	«	–
ГИБП					
Анти-ФНОα-антитела:					
ЭТЦ	+	+	+	+	Неустановленные
ИНФ	+	+	+	+	«
АДА	+	+	Неубедительные	Неубедительные	«
ГЛМ	+	+	+	+	«
ЦЗП	+	+	+	+	«
Анти-ИЛ12/23-антитела					
УСТ	+	+	+	+	«

Примечание. Адаптировано из P.J. Mease и A.W. Armstrong [35].

больных и уменьшения кожных проявлений псориаза. Препарат хорошо переносился больными, а из наиболее частых НР отмечались желудочно-кишечные расстройства, редко являвшиеся причиной прерывания терапии. Примечательно, что в PALACE-4 не выявлено оппортунистических инфекций, включая туберкулез, злокачественные новообразования, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Из наиболее частых НР, помимо тошноты и диареи, регистрировались инфекции верхних дыхательных путей и головная боль [5, 51, 53].

Бродалумаб. Препарат представляет собой человеческое мАТ против рецептора-А ИЛ17. Бродалумаб, разработанный компанией Amgen Inc. (США), пока не одобрен FDA и не представлен торговой маркой. Сообщается о результатах второй фазы исследования бродалумаба у больных ПсА. Пациенты (n=168) были разделены на три подгруппы: 57 получали препарат подкожно в дозе 140 мг, 56 – 280 мг и 55 – ПЛ в 1-й день, спустя неделю, на 2, 4, 6, 8 и 10-й неделях терапии [54]. Спустя 12 нед лечения пациенты, получавшие 140 и 280 мг бродалумаба, имели более высокий индекс ACR20, чем в группе ПЛ (37 и 39% по сравнению с 18% соответственно). Индекс достижения ACR50 был идентичен для обеих групп (14%), находившихся на лечении бродалумабом, по сравнению с 4% в группе ПЛ. К 12-й неделе серьезные НР были от-

мечены у 3% больных в группах бродалумаба и у 2% в группе ПЛ. Авторы полагают, что при лечении ПсА рецепторы-А ИЛ17 являются потенциально важными мишенями, блокируя которые удастся подавить патогенетические звенья псориазического процесса, что приводит к клиническому улучшению кожных и суставных проявлений [54].

В таблице представлены некоторые препараты с учетом их эффективности при выраженности тех или иных клинических проявлений ПсА [35]. Следует отметить, что у различных блокаторов ФНО α отмечена сравнимая эффективность в уменьшении суставных проявлений. Однако в некоторых исследованиях наблюдается разница в проценте улучшения кожного поражения и других клинических проявлений. К сожалению, остается много вопросов, касающихся эффективности различных ГИБП, включая маркеры прогнозирования ответа на препарат, стратегий после неэффективного терапевтического ответа на тот или иной биологический агент.

Таким образом, в последние годы достигнут осязаемый прогресс в разработке и внедрении эффективных лекарственных средств, позволяющих контролировать симптомы ПСА, предупреждать структурное поражение суставов, нормализовать или улучшать их функцию, а также существенно улучшать качество жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl. II: ii14-ii17.

doi: 10.1136/ard.2004.032482.

2. Мельниченко АБ, Кочергин НГ, Белоусова ТА. Псориазический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия.

Клиническая дерматология и венерология. 2010;(5):17-24 [Mel'nichenko AB, Kochergin NG, Belousova TA. Psoriatic arthritis: the clinical picture, diagnosis and

- therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;(5):17-24 (In Russ.).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. P. 1-65.
 4. Day MS, Nam D, Goodman S, et al. Psoriatic Arthritis. *J Am Acad Orthop Sur*. 2012;20:28-37. doi: 10.5435/JAAOS-20-01-028.
 5. Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:201-10. doi: 10.2147/DDDT.S32713.
 6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheumatol*. 2009;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
 7. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics*. 2014;8:169-82.
 8. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population in the USA. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.e1-573.e13. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.046.
 9. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.
 10. Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:iii37-iii40.
 11. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(112):2013-20. doi: 10.1002/art.1780391210.
 12. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(S11):S64-S85. doi: 10.1002/acr.20577.
 13. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii49-ii54. doi: 10.1136/ard.2004.034165.
 14. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053.
 15. Heuft-Dorenbosch L, Spoorberg A, van Tubergen A. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
 16. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350.
 17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:451-85. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
 18. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol*. 2010;160:810-20. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x.
 19. Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:414-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202641.
 20. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systemic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319-26. doi: 10.1136/ard.2011.150995.
 21. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
 22. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:164-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
 23. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii74-ii77. doi: 10.1136/ard.2004.030783.
 24. Mease PJ. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(Suppl 1):S41-5.
 25. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001.
 26. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):541-8. doi: 10.1136/ard.2011.152223.
 27. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S132-7.
 28. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3:123-5. doi:10.4172/2157-7609.1000125.
 29. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41. doi: 10.1007/s40265-014-0191-y.
 30. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22(5):894-8.
 31. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2466-74. doi: 10.3899/jrheum.110242.
 32. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999;20:437-49. doi: 10.2165/00002018-199920050-00004.
 33. Huynh DQ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology*. 2014;263:1-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu237.
 34. Villasenor-Park J, Wheeler D, Grandinetti L. Psoriasis: evolving treatment for a complex disease. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(6):413-23. doi: 10.3949/ccjm.79a.11133.
 35. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(3):464-70. doi: 10.1002/acr.21848.
 36. Heiberg MS, Kaufmann C, Rodevand E, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1038-42. doi: 10.1136/ard.2006.064808.
 37. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33(4):712-21.
 38. 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;64:1150-7. doi: 10.1136/ard.2004.032268.
 39. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):1-239. doi: 10.3310/hta10310.
 40. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403.
 41. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind

О Б З О Р Ы

- randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.
42. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
43. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476-88. doi: 10.1002/art.22379.
44. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767.
45. Spadaro A, Montepaone M, Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy.* 2014;6(5):515-8. doi: 10.2217/imt.14.39.
46. Krueger G, Langley R, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356:580-92. doi: 10.1056/NEJMoa062382.
47. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9.
48. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
49. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:481-511. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.150444.
50. Page CP, Spina D. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;204:391-414. doi: 10.1007/978-3-642-17969-3_17.
51. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
52. Schafer PH, Partona A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014;26:2016-29. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.05.014.
53. Cauli A, Porru G, Piga M, et al. Clinical potential of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotargets Ther.* 2014;3:91-6. doi: 10.2147/ITT.S40199.
54. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1315231.

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.

Неонатальная волчанка

Кошелева Н.М., Алекберова З.С.

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

Неонатальная волчанка (НВ) — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых часто страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и проявляющийся двумя основными признаками: поражением кожи и сердца. В статье приводятся данные из истории описания синдрома, современные представления о его патогенезе, рассмотрены клинические проявления заболевания, как типичные, так и более редкие; представлены подходы к терапии и профилактике НВ.

Ключевые слова: неонатальная волчанка; Ro/SSA- и La/SSB-антитела; поражение кожи; врожденная блокада сердца.

Контакты: Надежда Михайловна Кошелева; nadkosheleva@yandex.ru

Для ссылки: Кошелева НМ, Алекберова ЗС. Неонатальная волчанка. Современная ревматология. 2015;9(4):92-97.

Neonatal lupus

Kosheleva N.M., Alekberova Z.S.

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

Neonatal lupus (NL) is a syndrome diagnosed in neonatal infants, whose mothers frequently suffer from autoimmune rheumatic diseases, manifested by two major signs: skin lesion and cardiac lesion. The paper gives data from the history of a description of the syndrome, as well as current ideas on its pathogenesis, considers both typical and rarer clinical manifestations of the disease, and presents approaches to NL therapy and prevention.

Keywords: neonatal lupus; anti-Ro/SSA and anti-La/SSB-antibodies; skin lesion; congenital heart block.

Contact: Nadezhda Mikhailovna Kosheleva; nadkosheleva@yandex.ru

For reference: Kosheleva NM, Alekberova ZS. Neonatal lupus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):92-97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-92-97>

Неонатальная волчанка (НВ) — симптомокомплекс, диагностируемый у новорожденных, матери которых часто страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями (РЗ), и проявляющийся двумя основными признаками: поражением кожи и сердца.

В последнее десятилетие интерес к НВ существенно возрос в связи с улучшением прогноза ряда РЗ [1] и расширением возможности планирования беременности у пациенток с этими болезнями, что определяет необходимость рассмотрения двух аспектов проблемы: степени влияния болезни матери на развитие плода и риска передачи заболевания ребенку.

Из истории вопроса. НВ как самостоятельная нозологическая единица впервые была описана в 1954 г. С.Н. Mc Cuiston и Е.Р. Schock [2], наблюдавшими своеобразный кожный синдром у новорожденных, у матерей которых была системная красная волчанка (СКВ).

Последующее изучение НВ установило и другой характерный ее симптом — поражение сердца, преимущественно проявляющееся его врожденной блокадой (ВБС). ВБС описывалась и ранее: так, в 1901 г. L. Morquio представил одно из первых сообщений о ВБС, проявлявшейся слабым пульсом, пароксизмами синкопальных состояний и внезапной смертью детей. Он же первым описал семью, в которой 5 из 8 детей имели данную патологию. Но лишь в 1966 г. D. Hull и соавт. [3] обратили внимание на связь ВБС плода с СКВ матери. Позднее было отмечено, что ВБС может быть у младенцев, рожденных пациентками не только с СКВ, но и с другими явными и субклиническими формами РЗ.

В 1960 г. G. Wallgren и E. Agorio [4] впервые установили роль материнских иммунологических нарушений в развитии врожденной полной поперечной блокады (ВППБ) сердца, которую они наблюдали у трех младенцев от трех беременностей одной матери.

Дальнейшее изучение пошло по пути определения серологических маркеров НВ и уточнения их патогенетической значимости. В 1981 г. одновременно несколько групп ученых обнаружили у пораженных младенцев и их матерей антитела к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеинов, названных Ro/SSA- и La/SSB-антителами, реже — к U1 RNP-антигену, причем у детей титры антител были эквивалентными или несколько меньшими, чем у их матерей [5, 6]. Повторное исследование сывороток детей через 6 мес показало отсутствие или значительное снижение титров антител к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам, подтверждая тем самым их пассивный трансплацентарный перенос.

Дальнейшие исследования продемонстрировали почти универсальную ассоциацию НВ с одним или обоими из этих аутоантител [5, 7, 8]. Приблизительно в 50% случаев НВ Ro/SSA- и La/SSB-антитела присутствуют одновременно. Антитела к Ro-антигенам неоднородны и представлены полипептидами с молекулярной массой 60 и 52 кДа, при этом патогенетический потенциал в основном связан с последним антигеном [9].

Таким образом, НВ является человеческой моделью пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания. В его основе лежит трансплацентарный перенос в плодную циркуляцию материнских антител, которые обуславливают

тканевые повреждения у плода и новорожденного. Многие вопросы патогенеза НВ остаются до конца не изученными.

Матери детей с НВ. Как указывалось выше, матери младенцев с НВ в 20–30% случаев имеют какое-либо РЗ, наиболее часто это СКВ и болезнь Шёгрена, реже — ревматоидный артрит, смешанное или другое заболевание соединительной ткани [10].

Примерно у половины матерей во время беременности основное заболевание протекает клинически асимптомно. По данным А.В. McCune и соавт. [8], НВ может предшествовать развитию соединительнотканного заболевания у матери, которое может развернуться через несколько месяцев или лет после рождения младенца с НВ. В ряде случаев болезнь у матерей в период беременности проявляется только нарушением сердечного ритма или признаками ранее перенесенного миокардита [11, 12].

Данные об исходах других беременностей у матерей детей с НВ противоречивы. J.S. Scott и соавт. [5] обсуждают повышенный риск спонтанных аборт и мертворождений у них, тогда как А.В. McCune и соавт. [8], исследовав 53 беременности у 21 матери детей с ВБС, показали, что частота плодных потерь у этих матерей не отличается от таковой в популяции.

Почти все матери детей с НВ позитивны по Ro/SSA- и/или La/SSB-антителам (из них 40% имеют клинические признаки СКВ или болезни Шёгрена), тогда как позитивность по этим антителам среди здоровых беременных женщин — менее 1% [13].

Присутствие Ro/SSA- и La/SSB-антител у больных СКВ нередко обуславливает определенные особенности органных поражений. Например, хорошо известна их ассоциация с вариантом СКВ, протекающим по типу подострой кожной красной волчанки, и с синдромом Шёгрена [14]. D.W. Boulware и M.T. Hedgpeth [15] отметили большую встречаемость поражения легких у больных СКВ, позитивных по антителам к Ro/SSA.

Патогенез НВ. Патогенетические механизмы действия Ro/SSA- и La/SSB-антител при НВ до конца не изучены. J.V. Harley и соавт. [16] описали близнецов, из которых только у одного отмечалось развитие ВППБ сердца, а титры Ro/SSA-антител у него были в 3 раза ниже, чем у здорового близнеца. Вероятно, указанные антитела — только один из факторов, необходимых для формирования НВ, их абсолютные титры не связывают с риском развития НВ. В исследовании E. Jaeggi и соавт. [17], наблюдавших 186 позитивных по антителам к Ro/SSA и La/SSB матерей, включая 59 клинически асимптомных, было показано, что кардиальные проявления НВ ассоциируются с умеренными (≥ 50 ед/мл, 15% случаев) или высокими (≥ 100 ед/мл, 85% случаев) титрами Ro/SSA-антител у матерей.

Среди прочих причин развития НВ обсуждается роль внешнесредовых и наследственных факторов. Установлено, что риск появления НВ у Ro-позитивных новорожденных возрастает при наличии HLA-DR3- и -DR2-гаплотипа [14], а также гомозиготного C4A-дефицита [18] у матерей.

Исследования на кожном трансплантате человека и мышинных моделях волчанки позволили представить следующую схему развития НВ [19, 20]. Материнские антитела, взаимодействуя с Fc-рецептором трофобластной клеточной поверхности плаценты, с помощью специфических механизмов поглощаются в вакуолях эндочитов, активно и направленно транспортируются в эндосомы через клетку, ос-

вобождаются посредством экзоцитоза и передаются плоду через пупочный кровоток. Подобный механизм описан только для IgG, при этом IgG₁- и IgG₃-субклассы связываются на рецепторе более avidно, чем IgG₂, а IgG₄ связываются лишь в минимальной степени.

Имеются разночтения в точном времени начала транспорта антител. Обычно считают, что плодная концентрация IgG-антител минимальна (<100 мг/дл) в течение I триместра беременности, остается такой до 17-й недели, затем постепенно нарастает до 400 мг/дл к 24-й неделе и до 800 мг/дл к 32-й неделе, когда плацентарная передача антител становится более выраженной.

Материнские антитела, попадая в плодную циркуляцию и взаимодействуя с Ro/La-антигенами тканей плода, вызывают в них воспалительную реакцию. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличия воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [7, 21].

Причину избирательной тропности Ro/SSA- и La/SSB-антител к кардиальной ткани объясняют совпадением сердечного онтогенеза плода с увеличением трансплацентарного пассажа материнских аутоантител в плодную циркуляцию, что и определяет развитие ВППБ сердца.

В поражении кожи большое значение, как свидетельствуют экспериментальные данные, может иметь экспрессия на поверхности кератоцитов Ro-антигенов, которая наблюдается, в частности, при ультрафиолетовом облучении. Такие кератоциты являются высоко восприимчивыми к лимфоцит-опосредованной антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

Клинические проявления НВ. Выше отмечалось, что к основным синдромам НВ относят поражение кожи и сердца. Приблизительно в половине всех описанных случаев НВ представлена в виде изолированного кожного заболевания, а в другой половине наблюдений — как изолированная ВБС. В 10% случаев имелось сочетание этих синдромов. Редко НВ сопровождается другими проявлениями, чаще преходящего характера [22].

Спектр возможных клинических проявлений НВ следующий:

- преходящие кожные высыпания;
- поражение сердца:
 - миокардит с нарушением сердечного ритма, полная поперечная блокада сердца, перикардит;
- другие системные проявления:
 - гепатомегалия,
 - транзиторная печеночная дисфункция,
 - спленомегалия,
 - лимфаденопатия,
 - пневмонит,
 - тромбоцитопения,
 - гемолитическая анемия,
 - лейкопения;
- редкие проявления:
 - поражение ЦНС,
 - пятнистая хондродисплазия.

С увеличением числа наблюдений отмечено, что дети обоего пола одинаково подвержены развитию НВ. В более ранних сообщениях отмечалось, что НВ возникает преимущественно у девочек, а в поздних — что у мальчиков [10, 23].

Кожные высыпания присутствуют у 15–25% детей с НВ [24], появляются обычно в течение первых 2 мес жизни (но могут присутствовать и при рождении), нередко после инсоляции или ультрафиолетового облучения по поводу неонатальной желтухи. Сыпь локализуется на лице и верхних конечностях, представлена ограниченными округлыми пятнами или бляшками, нередко имеет сходство с подострой кожной волчанкой. Многие дети имеют сливную эритему вокруг глаз, получившую название «глаза совы» или «глазная маска» [25].

Гистологически определяются типичные для СКВ дегенеративные изменения в эпидермальном, базальном слое с лимфоцитарной инфильтрацией. Характерные иммунопатологические изменения в виде отложений IgG в эпидермисе продемонстрированы в экспериментальном исследовании L.A. Lee и соавт. [26]. Модель, воспроизводимая на кожном трансплантате человека, была аналогична той, что получена в экспериментах у голых мышей, которым систематически вводились очищенные Ro-антитела.

Поражение кожи обычно регрессирует в течение нескольких недель – полугодия жизни ребенка без какой-либо терапии, иногда сохраняется более длительно, оставляя в отдельных случаях гипопигментацию. Персистирующие телеангиэктазии отмечались в редких случаях [27].

У 1/3 детей с кожной НВ изменения кожи сопровождаются одним или несколькими внекожными проявлениями. У них встречаются поражение сердца, гепатобилиарной системы и гематологические нарушения.

Поражение сердца при НВ характеризуется фиброзирующим миокардитом и перикардальным выпотом [28], а также патологией проводящей системы в виде синусовой брадикардии, предсердной и желудочковой аритмии, блокады правой ножки пучка Гиса, преходящей блокады сердца или блокады 2-й степени [29–32]. R.L. Geggel и соавт. [33] описали больного НВ, у которого сердечная блокада 2-й степени, выявленная при рождении, прогрессировала до полной блокады сердца к 9-недельному возрасту.

Спектр зарегистрированных при НВ изменений сердца, проявляющихся в пре- и постнатальном периоде, очень широк [34]:

- электрофизиологические:
 - атриовентрикулярная блокада 1-й степени,
 - атриовентрикулярная блокада 2-й степени,
 - полная атриовентрикулярная блокада,
 - предсердная и желудочковая экстрасистолия (эктопический ритм),
 - трепетание предсердий,
 - узловая эктопическая тахикардия,
 - вентрикулярная тахикардия,
 - дисфункция синусового узла,
 - удлинение интервала Q–T;
- миокардиальные/функциональные:
 - миокардит,
 - миокардиопатия,
 - эндокардиофиброэластоз (диффузный или очаговый),
 - перикардит/перикардальный выпот;
- структурные (не все перечисленные дефекты, обнаруживаемые у плодов и новорожденных, связаны с материнскими аутоантителами):
 - предсердно-желудочковая клапанная дисплазия,

стеноз, регургитация, дисплазия, стеноз, регургитация полулунных клапанов, открытый артериальный проток, предсердные септальные дефекты, желудочковые септальные дефекты.

Приблизительно у 1–3% плодов и новорожденных от матерей, позитивных по Ro/SSA- и La/SSB-антителам, развивается ВППБ. При последующих беременностях риск этой патологии возрастает до 17–18% [35–37].

ВППБ – наиболее тяжелый вариант поражения сердца при НВ. ВППБ встречается редко (1:20 000 родов), при этом 3 из 4 пораженных младенцев не имеют никаких анатомических изменений сердца. В 25% случаев ВППБ сочетается с врожденным пороком сердца (незаращением аортального протока, септальными дефектами, открытым овальным отверстием, коарктацией аорты, гипоплазией правого желудочка, клапанными пороками и др.) [38].

ВППБ – потенциально фатальное осложнение, диагностируемое обычно в последние недели беременности, хотя первые признаки поражения сердца могут быть выявлены начиная с 17–22-й недели гестации. Так, редкий пульс определяется при выслушивании сердцебиения плода или кардиотокографии во время рутинного антенатального наблюдения за беременной во II триместре. Более определенный диагноз блокады сердца устанавливают после УЗИ плода, позволяющего обнаружить пороки развития сердца.

ВППБ формируется уже с 17-й недели гестации, возможно и более позднее возникновение ее симптомов. J.P. Vuon и соавт. [39] при мониторинге беременности появление признаков ВППБ отметили только на 24-й неделе гестации.

Приблизительно в 15–22% случаев ВППБ приводит к гибели плода [40], в 20–45% случаев возникает потребность в имплантации искусственного водителя ритма [41]. Смерть наступает обычно в неонатальном периоде и ассоциируется с тяжелым поражением сердца, в том числе с его пороками. В ряде случаев ВППБ остается относительно доброкачественной. Так, в обзоре J.M. Reid и соавт. [41] 2 из 35 пациентов с ВППБ достигли возраста 50 лет без необходимости имплантации водителя ритма.

Гистологическое исследование выявляет преимущественно эндомиокардиальный фиброз с облитерацией атриовентрикулярного узла.

Признаки системного заболевания, такие как НВ с симптомами поражения печени, селезенки, легких, гематологическими нарушениями, редки.

По данным R.J. Maddison [13], гепатомегалия при НВ встречается в 15% случаев, повышение уровней трансаминаз – в 5%. L.A. Lee и соавт. [42] по результатам анализа данных национального регистра США выделили три основных фенотипа поражения гепатобилиарной системы при НВ: 1) повреждение печени, возникающее до или вскоре после родов с гистологическими признаками накопления железа, так называемый «неонатальный гемохроматоз»; 2) холестаз с конъюгированной гипербилирубинемией и минимальным повышением уровня трансаминаз, преходящий, но иногда драматический, возникающий через несколько недель после родов, и 3) преходящее, от слабого до умеренного, повышение содержания трансаминаз в течение нескольких недель или месяцев после родов.

В 2003 г. J.S. Prendiville и соавт. [43] исследовали возможное поражение ЦНС, выполняя компьютерную томографию (КТ) и УЗИ мозга в 10 из 11 последовательных случаев НВ. Изменения на КТ были выявлены в 9 случаях, а при УЗИ — в 6. Наиболее частыми находками при проведении КТ были неспецифические изменения белого вещества головного мозга, кальцификация базального ядра, а также макроцефалия и «васкулопатия». Никаких клинических симптомов поражения ЦНС не было, и только у одного ребенка диагностирована макроцефалия. С.А. Vogos и соавт. [44] обследовали 87 младенцев, рожденных от позитивных по антителам к Ro/SSA матерей, 47 из новорожденных имели НВ. Если окружность головы младенца превышала 95-й перцентиль, выполняли КТ и УЗИ головного мозга. Пять из 47 детей с НВ и 2 из 40 здоровых младенцев имели гидроцефалию, одному из них потребовалось хирургическое вмешательство с наложением шунта. Самая высокая частота макроцефалии определялась у детей в возрасте 12–24 мес. С течением времени окружность головы становилась нормальной. Высокая частота гидроцефалии требует проведения дальнейших исследований для понимания генеза этой патологии.

Пятнистая хондродисплазия — редкое состояние, характеризующееся рентгенологически доказанной «зернистостью» эпифизов и/или позвоночника. Она обычно подвергается обратному развитию без терапии в течение первого года жизни. Этиологию данного состояния связывают с генетическими нарушениями, внутриутробной вирусной инфекцией, приемом матерью лекарств, включая дилантин, варфарин, и дефицитом витамина К у беременной [45]. Первые сообщения об ассоциации пятнистой хондродисплазии с НВ были представлены в 1993 г. D. Chitayat и соавт. [46]. В одном случае произошла внутриутробная смерть, и гистологическое исследование кости показало наличие маленьких фокусов, отражающих нарушение кальцификации при нормальной оссификации [45]. В настоящее время описано более 15 случаев пятнистой хондродисплазии, ассоциированной с материнскими аутоантителами, и ее связывают со скелетными проявлениями НВ [47].

Наиболее частым гематологическим признаком НВ является тромбоцитопения, встречающаяся в 10% случаев. I. Katayama и соавт. [48], изучавшие гематологические нарушения при НВ (тромбоцитопению и анемию), обсуждают возможную связь их с антикардиолипиновыми антителами, так как последние были выявлены в крови новорожденного с НВ. Описывались также нейтропения и панцитопения, но в большинстве случаев они были преходящими [49]. Лимфопения, частое проявление волчанки у взрослых, при НВ не наблюдается.

Системные нарушения представлены обычно небольшим набором органических изменений и, подобно кожным проявлениям, носят преходящий характер. Они, как правило, исчезают к 3-му месяцу жизни ребенка.

Подходы к терапии и профилактика НВ. Терапии НВ в большинстве случаев не требуется, симптоматика стихает по мере элиминации материнских антител из крови новорожденного, исключение составляет ВППБ. Профилактическое назначение детям медикаментозных средств также не рекомендуется.

Необходимость в дополнительной терапии беременных возникает при наличии у них ранее рожденных детей с НВ. J. Vuonp и соавт. [50] сообщили о применении высоких доз дексаметазона (как неинактивирующегося в плаценте и способного действовать на плод в активной форме). C.S. Barclay и соавт. [51] проводили во время беременности плазмаферез, на фоне которого отмечалось уменьшение признаков тяжелого плодного миокардита. R. Kaaja и соавт. [52] успешно использовали внутривенный гамма-глобулин и преднизолон в терапии беременной для профилактики НВ. H.V. Tran и соавт. [53] на экспериментальных моделях продемонстрировали уменьшение трансплацентарной передачи Ro/La-антител у мышей, получавших внутривенный иммуноглобулин. Данная терапия обеспечивала уменьшение количества IgG-апоптотных клеточных комплексов в сердце мышей по сравнению с контролем.

В недавнем контролируемом исследовании P.M. Izmirly и соавт. [54] показали, что назначение гидроксихлорохина беременным с СКВ, позитивным по Ro/SSA-антителам, снижает риск возникновения кардиальных нарушений у плодов и новорожденных.

Предупреждение тяжелых случаев НВ сводится к тщательному сбору анамнеза у беременной с целью выявления симптомов,стораживающих в отношении возможного развития соединительнотканного заболевания у нее и НВ у плода и новорожденного.

Беременные с СКВ и болезнью Шёгрена требуют особого обследования на предмет выявления у них Ro/La-антител, которые обнаруживаются соответственно у 30 и 60% больных, определяя более частую встречаемость НВ среди их плодов и новорожденных.

Беременность у Ro- и/или La-позитивных больных нуждается в строгом мониторинге с использованием повторного УЗИ (в том числе доплерометрии пупочных сосудов) после 17–18-й недели гестации для своевременной диагностики нарушений сердечной деятельности плода, определения дальнейшей тактики ведения беременных, своевременного их родоразрешения и при необходимости решения вопроса о терапевтическом и хирургическом лечении новорожденного (имплантации искусственного водителя ритма). В более тяжелых случаях возникает необходимость проведения плодного парацентеза и внутриматочной желудочковой стимуляции плода [55, 56].

Дети с ВППБ нуждаются в пожизненном кардиологическом наблюдении.

В заключение отметим, что, несмотря на определенные успехи в изучении НВ, многие вопросы, касающиеся расщепления процесса развития этого синдрома и его лечения, требуют дальнейших исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989 Jun;48(6):443-5. doi: 10.1136/ard.48.6.443.

2. McCuiston CH, Schoch EP. Jr. Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant; report of a case with subsequent development of acute systemic lupus

erythematosus in mother. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1954 Dec;70(6):782-5. doi: 10.1001/arch-derm.1954.01540240088009.

О Б З О Р Ы

3. Hull D, Binns BA, Joyce D. Congenital heart block and widespread fibrosis due to maternal lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 1966 Dec;41(220):688-90. doi: 10.1136/adc.41.220.688.
4. Wallgren G, Agorio E. Congenital complete A-V block in three siblings. *Acta Paediatr*. 1960 Jan;49:49-56. doi: 10.1111/j.1651-2227.1960.tb07703.x.
5. Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med*. 1983 Jul 28;309(4):209-12. doi: 10.1056/NEJM198307283090403.
6. Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM, et al. Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):667-72. doi: 10.1056/NEJM198609113151103.
7. Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN, et al. Maternal connective tissue disease and congenital heart block. Demonstration of immunoglobulin in cardiac tissue. *N Engl J Med*. 1985 Jan 10;312(2):98-100. doi: 10.1056/NEJM198501103120206.
8. McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1987 Apr;106(4):518-23. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-518.
9. Silverman E, Mamula M, Hardin JA, Laxer R. Importance of the immune response to the Ro/La particle in the development of congenital heart block and neonatal lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1991 Jan;18(1):120-4.
10. Esscher E, Scott JS. Congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1979 May 12;1(6173):1235-8. doi: 10.1136/bmj.1.6173.1235.
11. Bilazarian SD, Taylor AJ, Brezinski D, et al. High-grade atrioventricular heart block in an adult with systemic lupus erythematosus: the association of nuclear RNP (U1 RNP) antibodies, a case report, and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1170-4. doi: 10.1002/anr.1780320918.
12. Logar D, Kveder T, Rozman B, Dobovisek J. Possible association between anti-Ro antibodies and myocarditis or cardiac conduction defects in adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Aug;49(8):627-9. doi: 10.1136/ard.49.8.627.
13. Maddison PJ. The neonatal lupus syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1988 Apr-Jun;6(2):169-72.
14. Provost TT, Watson R, Gaither KK, Harley JB. The neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Rheumatol*. Suppl. 1987 Jun;14 Suppl 13:199-205.
15. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol*. 1989 Apr;16(4):479-81.
16. Harley JB, Kaine JL, Fox OF, et al. Ro (SS-A) antibody and antigen in a patient with congenital complete heart block. *Arthritis Rheum*. 1985 Dec;28(12):1321-5. doi: 10.1002/art.1780281202.
17. 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.
18. Jones JV, Jones E, Forsyth SJ, et al. Familial systemic lupus erythematosus: evidence for separate loci controlling C4 deficiency and formation of antibodies to DNA, nRNP, Ro and La. *J Rheumatol*. 1987 Apr;14(2):263-7.
19. Alexander E, Buyon JP, Provost TT, Guarnieri T. Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heart block in neonatal lupus syndrome, an experimental model. In vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies. *Arthritis Rheum*. 1992Feb;35(2):176-89. doi: 10.1002/art.1780350209.
20. Buyon J, Szer I. Passively acquired autoimmunity and the maternal fetal dyad in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 1986;9(2-3):283-304. doi: 10.1007/BF02099027.
21. Lee LA, Coulter S, Erner S, Chu H. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. *Am J Med*. 1987 Oct;83(4):793-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90918-1.
22. Lee LA. The clinical spectrum of neonatal lupus. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:107-10. doi: 10.1007/s00403-008-0896-4.
23. Lehman TJ, Reichlin M, Santner TJ, et al. Maternal antibodies to Ro (SS-A) are associated with both early onset of disease and male sex among children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989 Nov;32(11):1414-20. doi: 10.1002/anr.1780321110.
24. Lee LA, Weston WL. Cutaneous lupus erythematosus during the neonatal and childhood periods. *Lupus*. 1997;6(2):132-8. doi: 10.1177/096120339700600208.
25. Weston WL, Morrelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Am J Acad Dermatol*. 1999;40:675-81. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70146-5.
26. Lee LA, Gaither KK, Coulter SN, et al. Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) autoantibodies into human skin-grafted mice. *J Clin Invest*. 1989;83:1556-62. doi: 10.1172/JCI114052.
27. Thornton CM, Eichenfield LF, Shinall EA, et al. Cutaneous telangiectases in neonatal lupus erythematosus. *Am J Acad Dermatol*. 1995;33:19-25. doi: 10.1016/0190-9622(95)90004-7.
28. Fox R, Hawkins DF. Fetal-pericardial effusion in association with congenital heart block and maternal systemic lupus erythematosus. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Jul;97(7):638-40. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02555.x.
29. Fox R, Lumb MR, Hawkins DF. Persistent fetal sinus bradycardia associated with maternal anti-Ro antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Dec;97(12):1151-3. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02506.x.
30. Franco HL, Weston WL, Peebles C, et al. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Jan;4(1):67-72. doi: 10.1016/S0190-9622(81)70011-2.
31. McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB, Ruddy S. Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. *Circulation*. 1977 Jul;56(1):82-90. doi: 10.1161/01.CIR.56.1.82.
32. Stephensen O, Cleland WP, Hallidie-Smith K. Congenital complete heart block and persistent ductus arteriosus associated with maternal systemic lupus erythematosus. *Br Heart J*. 1981 Jul;46(1):104-6. doi: 10.1136/hrt.46.1.104.
33. Geggel RL, Tucker L, Szer I. Postnatal progression from second- to third-degree heart block in neonatal lupus syndrome. *J Pediatr*. 1988 Dec;113(6):1049-52. doi: 10.1016/S0022-3476(88)80581-X.
34. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010 Sep;72(3):189-97. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02437.x.
35. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):3091-7. doi: 10.1002/art.24768.
36. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intra-venous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1138-46. doi: 10.1002/art.27308.
37. 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.
38. Petri M, Watson R, Hochberg MC. Anti-Ro antibodies and neonatal lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):335-60.
39. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, et al. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1987

О Б З О Р Ы

- Jan;30(1):44-9. doi: 10.1002/art.1780300106.
40. Derksen RH. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheumatol Int*. 1991;11(3):121-5. doi: 10.1007/BF00304500.
41. Reid JM, Coleman EN, Doig W. Complete congenital heart block. Report of 35 cases. *Br Heart J*. 1982 Sep;48(3):236-9. doi: 10.1136/hrt.48.3.236.
42. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics*. 2002;109:E11. doi: 10.1542/peds.109.1.e11.
43. Prendiville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, et al. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:60-7. doi: 10/1046/j.1525-1470.2003.03014.x.
44. Boros CA, Spence D, Blaser S, Silverman ED. Hydrocephalus and macrocephaly: new manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;57:261-6. doi: 10.1002/art.22543.
45. Elcioglu N, Hall MC. Maternal systemic lupus erythematosus and chondrodysplasia punctata in two sibs: phenocopy or coincidence? *J Med Genet*. 1998;35:690-4. doi: 10.1136/jmg.35.8.690.
46. Chitayat D, Keating S, Zand DJ, et al. Chondrodysplasia punctata associated with maternal autoimmune diseases: expanding the spectrum from systemic lupus erythematosus (SLE) to mixed connective tissue disease (MCTD) and scleroderma report of eight cases. *Am J Med Genet A*. 2008 Dec 1;146A(23):3038-53. doi: 10.1002/ajmg.a.32554.
47. Shansker AL, Bernstein L, Herzog R. Chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease: a new case and review of the literature. *Pediatrics*. 2007;120:e436-41. doi: 10.1542/peds.2006-2997.
48. Katayama I, Kondo S, Kawana S, et al. Neonatal lupus erythematosus with a high anticardiolipin antibody titer. Unusual variant of neonatal lupus erythematosus or early-onset systemic lupus erythematosus? *J Am Acad Dermatol*. 1989 Sep;21(3 Pt 1):490-2. doi: 10.1016/S0190-9622(89)70213-9.
49. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol*. 2010;72:223-5. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x.
50. Buyon J, Roubey R, Swersky S, et al. Complete congenital heart block: risk of occurrence and therapeutic approach to prevention. *J Rheumatol*. 1988 Jul;15(7):1104-8.
51. Barclay CS, French MA, Ross LD, Sokol RJ. Successful pregnancy following steroid therapy and plasma exchange in a woman with anti-Ro (SS-A) antibodies. Case report. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Apr;94(4):369-71. doi: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb03107.x.
52. Kaaja R, Julkunen H, Ammälä P, et al. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1333-4. doi: 10.1016/S0002-9378(12)90755-3.
53. Tran HB, Ohlsson M, Beroukas D, et al. Subcellular redistribution of Ia/SSB autoantigen during physiologic apoptosis in the fetal mouse heart and conduction system: a clue to the pathogenesis of congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):202-8. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<202::AID-ART10062>3.0.CO;2-Y.
54. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):76-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268. Epub 2012 May 24.
55. Carpenter RJ Jr, Strasburger JF, Garson A Jr, et al. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6):1434-6. doi: 10.1016/S0735-1097(86)80319-9.
56. Martin TC, Arias F, Olander DS, et al. Successful management of congenital atrioventricular block associated with hydrops fetalis. *J Pediatr*. 1988 Jun;112(6):984-6. doi: 10.1016/S0022-3476(88)80231-2.

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

HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии

Демина А.Б., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, которое возникает, как правило, у лиц молодого возраста и может сопровождаться развитием серьезных осложнений, приводящих к инвалидности. В обзоре проанализированы данные отечественных и зарубежных исследований, касающиеся патогенеза HLA-B27-ассоциированного увеита, возникающего при различных заболеваниях из группы серонегативных спондилоартритов (SpA), а также обсуждаются современные терапевтические подходы при данном заболевании.

С конца XX в. отмечается бурный прогресс в изучении патогенеза HLA-B27-ассоциированного увеита и выявления генетических факторов, предрасполагающих к возникновению этой патологии. Продолжается изучение HLA-B27-антигена и его аллелей. Среди медиаторов воспаления наиболее исследованным является фактор некроза опухоли α (ФНО α), повышение уровня которого при ревматических заболеваниях в крови, синовиальной жидкости и жидких средах глаза доказано во многих работах как зарубежных, так и отечественных ученых. В связи с ключевой ролью данного цитокина в развитии воспаления в последние десятилетия созданы и успешно применяются препараты, подавляющие активность ФНО α , что приводит к частичной, а иногда и стойкой ремиссии.

Ключевые слова: HLA-B27-ассоциированный увеит; спондилоартрит; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Контакты: Анастасия Борисовна Демина; deminaab@yandex.ru

Для ссылки: Демина АБ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105.

HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy

Demina A.B., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

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

Uveitis is the inflammation of the uvea, which generally occurs in young people and may be accompanied by serious complications leading to disability. The review analyzes the data of Russian and foreign investigations on the pathogenesis of HLA-B27-associated uveitis occurring in different diseases from a group of seronegative spondyloarthritides (SpA) and also discusses current therapeutic approaches in this disease.

Since the late 20th century, there has been rapid progress in studying the pathogenesis of HLA-B27-associated uveitis and in identifying the genetic factors predisposing to this pathology. Investigations of HLA-B27 antigen and its alleles are being continued. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), the higher levels of which in blood, synovial fluid, and ocular fluid in rheumatic diseases has been proven in many works of both foreign and Russian scientists, is most studied among the inflammatory mediators. Due to the key role of this cytokine in the development of inflammation, drugs inhibiting TNF- α activity have been designed and successfully used in the past decade, which results in partial and occasionally stable remission.

Keywords: HLA-27-associated uveitis; spondyloarthritis; tumor necrosis factor- α inhibitors.

Contact: Anastasia Borisovna Demina; deminaab@yandex.ru

For reference: Demina AB, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):98-105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-98-105>

Патогенез

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, часто возникает у лиц молодого возраста и сопровождается развитием серьезных осложнений, которые могут приводить к длительной, а иногда и стойкой потере трудоспособности [1–3]. И хотя увеит известен очень давно, механизмы развития воспалительного процесса в глазу до конца не изучены. Этиологические факторы, приводящие к развитию увеита, могут быть различными. Экзогенный увеит возникает при проникновении инфекции со стороны поврежденной роговицы, склеры, глазницы. Причиной эндогенного увеита может быть гематогенный перенос инфекции или аутоиммунные механизмы. Увеит может быть идиопатическим, т. е.

протекать как самостоятельный процесс, или развиваться в рамках системных заболеваний. Иногда увеит оказывается первым проявлением указанных болезней и, соответственно, может иметь ключевое значение для диагностики [3].

В данном обзоре рассматриваются особенности патогенеза и терапии увеита, сочетающегося с заболеваниями из группы спондилоартритов (SpA). В эту группу входят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), недифференцированный спондилоартрит (НСпА). Для заболеваний этой группы характерно развитие острого переднего увеита со склонностью к частому рецидивированию.

По данным разных авторов, частота развития увеита в группе СпА в целом составляет примерно 20–60%. При АС он встречается в 20–40% случаев [4, 5]. При этом вероятность развития АС у больных увеитом составляет 15%. Она увеличивается до 30–50% у пациентов с острым передним увеитом и достигает 85–90%, если последний сочетается с наличием HLA-B27. Частота увеита составляет при ПсА 25,1%, при ВЗК 36,9%, при РеА 25,6% и при НСпА 13,2% [5, 6].

Патогенез СпА недостаточно изучен. Одним из основных факторов риска считается генетическая предрасположенность. Впервые связь между наличием HLA-B27, развитием СпА и острым увеитом описана в 70-х годах прошлого столетия [7–10].

А.Н. Rahi [11] обобщил данные литературы, описал различные патологические изменения глаз, ассоциированные с наличием HLA-B27, и предположил возможные механизмы их развития. В последующие десятилетия проводилось множество исследований, посвященных данной проблеме. В результате были сформированы две основные гипотезы о возможной роли HLA-B27 в развитии заболевания. Согласно первой, белок, кодируемый HLA-B27, имеет участки, сходные с эпитопами некоторых энтеробактерий (в частности *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Yersinia*), а также *Chlamidia trachomatis*. Считается, что при взаимодействии этих сходных участков с клеточными структурами в организме человека может возникать аутоиммунная реакция с появлением антител и цитотоксических CD4+Т-лимфоцитов к собственным тканям (феномен молекулярной мимикрии) [12–17].

Вторая гипотеза основана на предположении о дефекте сборки тяжелой цепи белковой молекулы HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Накопление в клетке конформационно измененных молекул этого белка приводит к внутриклеточному «стрессу» с избыточным синтезом провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, 8 и 17, интерферон (ИФН), фактор некроза опухоли α (ФНО α).

Однако эти гипотезы не позволяют объяснить, почему у части пациентов заболевание возникает при отсутствии HLA-B27 и не развивается при его наличии. Существует предположение, что развитие заболевания может объясняться существованием различных аллелей антигена В27. На сегодняшний день зарегистрировано около 100 подтипов HLA-B27, и их число быстро растет. Большинство из них отличаются друг от друга лишь несколькими аминокислотами, но считается, что этих отличий достаточно для изменения свойств молекулы пептида [12, 18, 19]. При исследовании различных популяционных групп было показано, что не все аллели ассоциированы с развитием заболевания, а наличие ряда из них может оказывать даже некоторый «протективный» эффект [19–24]. Как уже отмечалось, острый передний увеит развивается не у всех пациентов, страдающих СпА. Предрасположенность к возникновению увеита может объясняться также наличием того или иного аллеля у конкретного пациента. Так, китайскими учеными проведено исследование большой группы пациентов и показано, что у больных с дактилитом и увеитом чаще встречается субтип HLA-B*2705, чем HLA-B*2704 [25]. Более частая ассоциация HLA-B*2705 с развитием увеита у пациентов с АС была подтверждена и индийскими исследователями [26]. Поэтому в настоящее время одним из важнейших направлений исследований остается изучение HLA-B27, его

субтипов, их структуры, функции и роли в патогенезе HLA-B27-ассоциированных заболеваний.

Активно изучается и ассоциация HLA-B27 с другими антигенами I и II класса. Некоторые авторы предполагают, что при отсутствии HLA-B27 развитие заболевания может быть связано с так называемыми перекрестно реагирующими генами. Так, группой исследователей под руководством Л.И. Беневоленской в 1992 г. было показано, что у больных СпА развитие увеита ассоциируется с наличием не только HLA-B27, но и HLA-A2. Аналогичные результаты были получены Е.А. Дроздовой [27]. По данным П.М. Сапроненкова и В.П. Тюрина [28], при болезни Рейтера наличие В7 характерно для быстропрогрессирующего течения и возникновения иридоциклита. Ю.Н. Ковалёв [29] отмечает, что при болезни Рейтера сочетание HLA-B27 с HLA-B17 приводит к более частому развитию увеита. I.S.M. Monowarul и соавт. [30], F.M. Pimentel-Santos и соавт. [31] из дополнительных факторов риска развития острого увеита при АС отмечали сочетание антигенов HLA-DR8 и HLA-B27, обнаруженное у 65% пациентов с увеитом и лишь у 4,5% без увеита.

В 2006 г. Е.А. Дроздовой [27] впервые были получены данные о более низкой встречаемости антигенов А10, В5, В10 и В13 при увеите. Результаты исследования были расценены автором как свидетельство возможного «протективного» значения этих антигенов либо перераспределения аллелей В-локуса в сторону увеличения частоты обнаружения В27 у данной категории больных.

Безусловно, все приведенные данные требуют дальнейшего изучения, в связи с чем интерес к генетическим исследованиям в этом направлении остается достаточно высоким как в России, так и в мире.

В основе воспаления, развивающегося при различных ревматических заболеваниях, лежит сложный процесс, регуляция которого осуществляется большим числом медиаторов. Среди них важное место занимают цитокины – низкомолекулярные белки, обеспечивающие межклеточное взаимодействие. В настоящее время идентифицировано большое число различных цитокинов: колониестимулирующие факторы, факторы роста, ИЛ, хемокины, ФНО α и ИФН [32, 33]. Основная роль в развитии иммунного воспаления сегодня отводится Т-лимфоцитам, а именно CD4+Т-хелперным (Th) клеткам. Эти клетки имеют фундаментальное значение в регуляции антиген-специфического иммунного ответа. Иммунное воспаление начинается с активации «наивных» CD4+Th-клеток антигеном. Пептидный антиген, представленный на поверхности антиген-презентирующих клеток (дендритные клетки, В-клетки, макрофаги) в комплексе с молекулами HLA I класса, распознается посредством Т-клеточного рецептора. Для полной активации «наивных» Т-клеток требуется не только распознавание антигена, но и взаимодействие между костимуляторными лигандами, экспрессируемыми на антиген-презентирующих клетках, и соответствующими рецепторами, расположенными на поверхности Т-лимфоцитов, что значительно повышает активацию, пролиферацию и выживаемость Т-клеток и увеличивает продукцию ими цитокинов. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций CD4+Th-клеток человека, которые различаются в зависимости от профиля продуцируемых ими цитокинов. Считается, что при активации специфическим антигеном «наивные» CD4+Th-клетки пролиферируют и дифференцируются в

иммунные (эффektorные) Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты. Th1-клетки ответственны за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки поддерживают гуморальный иммунитет и развитие аллергических реакций, в то время как Th17-клетки обладают наиболее выраженным провоспалительным потенциалом и опосредуют многие аутоиммунные нарушения. Важной особенностью активации CD4+T-клеток является развитие иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ12, 6, 17, ИФН γ , ФНО α ,) над противовоспалительными (ИЛ4, 5, 13). Центральное место в развитии патологического процесса при СпА отводится ИЛ1, 6 и ФНО α [32]. На сегодняшний день ключевым медиатором иммуновоспалительного процесса при многих ревматических заболеваниях считается ФНО α [12, 32, 34]. ФНО α синтезируется различными клетками: моноцитами и макрофагами, а также нейтрофилами, тучными клетками, эозинофилами, клетками пигментного эпителия сетчатки, глиальными, мюллеровскими клетками. Стимулируют продукцию ФНО α различные цитотоксические агенты, ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, а также другие цитокины. Считается, что стимулированные клетки высвобождают хемокины, которые в свою очередь активируют факторы транскрипции в ядре, приводя к экспрессии трансмембранной формы молекулы ФНО α . Эта молекула связывается с рецептором ФНО α , инициируя каскад секреции эффektorных молекул, таких как молекулы адгезии, факторы роста и пролиферации, металлопротеиназы, иммуноглобулины. ФНО α является одним из наиболее значимых индукторов воспалительного процесса, играет ключевую роль в регуляции врожденного иммунитета, а также Th1-иммунного ответа против внутриклеточных бактерий и некоторых вирусных инфекций. У больных с различными формами артрита в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови отмечается увеличение концентрации ФНО α и растворимых рецепторов ФНО α , что приводит к повышенному образованию ИЛ1, 2, 6, 8, ИФН γ , хемокинов, оксида азота и коррелирует с клиническими признаками активности воспалительного процесса [32, 35, 36].

Важную роль в развитии воспаления играет также ИЛ6. Этот цитокин продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая T- и B-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ6 являются ИЛ1 и 2, ФНО α , ИФН и колониестимулирующие факторы. ИЛ6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток [32]. ИЛ6 стимулирует острофазовый воспалительный ответ, который связан с увеличением экспрессии гена ИЛ6 в печени и проявляется в повышении уровня белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А — SAA). ИЛ6 индуцирует выработку печеночного гепсидина, который, связываясь с ферропортином, ингибирует высвобождение железа макрофагами и, уменьшая абсорбцию железа из двенадцатиперстной кишки, приводит к анемии хронического заболевания. Под влиянием ИЛ6 повышается выработка лептина — гормона, способствующего формированию анорексии. Возникновение лихорадки и утренней скованности также связано с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которого приходится на ранние утренние часы [32, 37]. ИЛ6 оказывает влияние и

на патогенетические механизмы развития синовита, энтезита и увеита у больных СпА [38], что подтверждается появившимися в последнее время публикациями об эффективности применения тоцилизумаба — ТЦЗ (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6 из подкласса IgG1) у больных СпА [39–41].

Немаловажная роль в развитии воспалительного процесса отводится ИЛ2 — фактору пролиферации и созревания T-лимфоцитов, который играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Вырабатывается ИЛ2 активированными CD4+ T-лимфоцитами, трансформированными T- и B-клетками, лимфоцитарными активированными киллерами и естественными киллерами. Биологическая функция ИЛ2 заключается в стимуляции пролиферации T-лимфоцитов, индукции синтеза ими ИФН γ . ИЛ2 действует на T- и B-лимфоциты, связываясь с рецептором к ИЛ2. Во многих исследованиях отмечался высокий уровень таких рецепторов в крови пациентов, страдающих различными ревматическими заболеваниями, в том числе СпА в сочетании с увеитом [19].

В последние годы широко обсуждается вопрос о роли Th17-клеток в развитии воспалительного процесса в различных тканях при СпА, в том числе в сосудистой оболочке глаза [42–44]. В начале роль этих клеток была доказана в развитии коллаген-индуцированного артрита и других экспериментальных аутоиммунных заболеваний [45, 46]. Th17-лимфоциты дифференцируются из «наивных» CD4+Th-клеток под действием трансформирующего фактора роста (ТФР) β 1, ИЛ6 и 23 и отличаются селективной продукцией ИЛ17. А ИЛ17 в свою очередь индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ6. В дальнейших исследованиях было показано, что концентрация ИЛ17 повышена у больных СпА, позитивных по HLA-B27, как в крови, так и в синовиальной жидкости [47, 48].

Существенную роль в развитии воспалительного процесса в глазу может играть нарушение проницаемости гематофтальмического барьера [27, 49]. Особенности иммунного ответа могут быть обусловлены и анатомическим строением сосудистой оболочки, которая выполняет роль своеобразного лимфатического узла. По некоторым данным [27, 50, 51], она, как и радужка, содержит большое количество макрофагов, дендритных, тучных клеток и T-лимфоцитов, что при определенных условиях может способствовать развитию выраженного иммунного воспаления.

Важная роль ФНО α в развитии увеита вначале была доказана в экспериментальных исследованиях. ФНО α выявляется в ранней фазе эндотоксин-индуцированного увеита и активно участвует в патогенезе экспериментального аутоиммунного увеита у мышей и крыс [52–54]. Увеличение концентрации ФНО α у пациентов с острым увеитом было выявлено как в сыворотке крови, так и во внутриглазной жидкости, причем степень его концентрации коррелировала с риском рецидивирования увеита [27, 38, 53, 55, 56].

У больных увеитом обнаружено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ1 и близкий к нему по своим биологическим свойствам ИЛ6, при этом содержание ИЛ6 в глазных средах превышает его уровень в сыворотке крови [38]. При HLA-B27-ассоциированном увеите содержание ИЛ17 увеличено не только в крови, но и в глазной жидкости [57].

В настоящее время обсуждается роль в развитии острого увеита и других медиаторов воспаления: остеопонтина, молекул адгезии, хемокинов, «стрессорных» белков, Трег-клеток. Однако эти данные получены пока только в эксперименте и требуют дальнейшего изучения [12, 19, 42, 58].

Таким образом, генетическая детерминированность, вызывающая при определенных условиях дисбаланс в системе цитокинов, заключающийся в преобладании синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, и вовлечение других, пока недостаточно изученных факторов, приводят к развитию воспаления и повреждению тканей глаза, деструкции сосудистой стенки с развитием фибриноидного некроза, нарушением целостности сосудов микроциркуляторного русла и реологическим изменениям.

Терапия

В связи со сложностью патогенетических процессов, вызывающих воспаление сосудистой оболочки глаза, пациентам с увеитом необходимо комплексное лечение, направленное на подавление воспалительных реакций и коррекцию повреждений, возникающих в тканях глаза. Пациенты с увеитом любого генеза должны наблюдаться офтальмологом, который проводит локальную терапию данного заболевания. В связи с этим большинство схем терапии увеита разработано офтальмологами. Однако, когда увеит является одним из проявлений ревматического заболевания, задача подобрать системную терапию стоит перед ревматологом, при этом важно учитывать выраженность и частоту обострений увеита. Таким образом, проблема терапии увеита, ассоциированного с ревматической патологией, находится на стыке двух специальностей и продолжает быть актуальной как для офтальмологов, так и для ревматологов.

Терапия увеита может быть подразделена на симптоматическую и патогенетическую. Симптоматическое лечение включает препараты, способствующие расширению зрачка (*мидриатики*). Своевременное назначение мидриатиков особенно важно при остром переднем увеите, так как предотвращает образование передних и задних синехий, уменьшает проницаемость сосудов радужки и цилиарного тела, образование вторичной катаракты. Основным мидриатиком, применяемым при лечении увеита, является 1% раствор атропина сульфата. Вследствие выраженного полнокровия радужки при переднем увеите нередко не удается достичь максимального расширения зрачка, поэтому атропин часто назначают в сочетании с 0,1% раствором адреналина, который вызывает сужение сосудов и возбуждение дилатора зрачка [59, 60].

При назначении патогенетической терапии увеита в офтальмологии используется поэтапный подход [61]. На первом этапе назначают *глюкокортикоиды* (ГК). Впервые ГК для лечения воспаления глаз применил американский офтальмолог D.M. Gordon в 1964 г., но и сегодня эти препараты остаются основой лечения неинфекционного увеита [62, 63]. Результатом взаимодействия ГК с цитоплазматическими рецепторами клетки-мишени являются угнетение экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии, «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и 1), рецепторов эндотелина, ингибция представления (презентирования) антигенов макрофагами Т-лимфоцитам, снижение синтеза ИЛ2, ИФН γ [35]. Полагают также, что в зависимости от дозы эф-

фекты ГК могут реализовываться на разных уровнях. В соответствии с тяжестью течения и формой увеита ГК могут вводиться локально в виде инстилляций и периокулярных инъекций или системно [27, 63].

Анализируя многолетний опыт применения ГК, большинство исследователей пришли к выводу, что при местном использовании противовоспалительные свойства ГК заметно доминируют над потенциальным иммуносупрессивным эффектом. ГК, предназначенные для локального применения, обычно используются в лечении воспалительных процессов, ограниченных передним отрезком увеаретинального тракта, т. е. острого переднего увеита, типичного для АС и других СпА. При назначении этих препаратов в начале заболевания воспаление во многих случаях удается полностью купировать [62, 63]. При системном использовании ГК иммуносупрессивный эффект явно преобладает над противовоспалительным. Прямыми показаниями к системному применению ГК служат задний увеит, который нечасто, но встречается при СпА, хотя при одностороннем поражении иногда оказывается достаточно пара- или ретробульбарных инъекций ГК. Двустороннее, угрожающее зрению поражение задних отделов глаза является показанием для системной терапии ГК. Назначают преднизолон внутрь по 1 мг/кг в течение 1 мес с последующим снижением дозы [60, 63]. Внедрение в практику пролонгированных форм ГК, в частности бетаметазона, позволило уменьшить частоту внутриглазных инъекций и улучшить контроль за активностью заболевания, поскольку терапевтическое действие данной формы ГК продолжается до 30–35 дней [64]. В настоящее время перспективным направлением считается методика введения в стекловидное тело суспензии ГК или рассасывающихся склеральных имплантатов, содержащих ГК, что обеспечивает усиление местного действия препарата и исключает побочные системные эффекты. Продолжительность эффекта после введения препарата в стекловидное тело может составлять, по данным разных авторов, от 5 до 19 мес. Однако достаточно высок (около 52%) риск повышения внутриглазного давления, которое может продолжаться от 6 нед до 6 мес и обычно купируется медикаментозно [65, 66].

С 80-х годов XX в. в офтальмологии используется пульс-терапия в 3-кратным внутривенным капельным введением 500–1000 мг метилпреднизолона и последующим переходом на поддерживающий прием ГК. Этот метод применяется в основном для лечения задних генерализованных форм увеита [62, 67].

При лечении увеита также местно в виде инстилляций могут быть использованы *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). Эффективность НПВП, по некоторым данным, сравнима с таковой инстилляций ГК [68]. Другие авторы считают, что системное применение НПВП в лечение острого увеита малоэффективно, но может использоваться для предотвращения рецидивов, особенно при HLA-B27-ассоциированных формах [69].

Препаратами второго ряда для лечения тяжелых форм увеита в офтальмологической практике считаются цитостатические агенты. Эти препараты могут применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с низкими дозами ГК [63, 70, 71].

Циклоспорин А (ЦСА) применяется в офтальмологии в дозе 3–5 мг/кг. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении тяжелого заднего увеита и панувеита, часто реци-

дивергентного переднего увеита [71, 72]. Механизм действия препарата заключается в супрессорном влиянии на раннюю и предраннюю стадии активации Т-клеток. В комплексе с соответствующими рецепторами он подавляет активность кальцийнейрина, следствием чего является резкое падение уровня секреции ИЛ2, играющего важную роль в патогенезе эндогенного увеита [72]. Однако, по мнению некоторых авторов, доза ЦСА, необходимая для эффективного подавления эндогенного увеита, слишком токсична. Среди побочных эффектов наиболее неблагоприятными являются нарушение функции печени и почек, повышение артериального давления [63]. Также описаны гипертрихоз, гиперплазия слизистой оболочки полости рта, гингивит, желудочно-кишечные расстройства. Попытки использования более низких доз не приводили к желаемому результату. Поэтому ЦСА чаще всего используется в комбинации с преднизолоном. Однако даже при такой схеме лечения нередко возникают неблагоприятные реакции [72].

При неэффективности ГК и ЦСА используются цитостатические препараты третьей линии: метотрексат – МТ (7,5–25 мг/нед) [73], азатиоприн (1–3 мг/кг/сут) [74], циклофосфан (200 мг/нед) [75], хлорамбуцил (0,1 мг/кг/сут), лефлуномид (20 мг/сут) [64]. Наиболее эффективным и безопасным считается МТ. Его эффективность при изолированном эндогенном увеите составляет 76,2%, при увеите, ассоциированном с системными заболеваниями, – 50% [73, 76]. По данным Е.А. Дроздовой [27], у 73,3% больных, получавших МТ (7,5–15 мг/нед), ремиссия часто рецидивирующего переднего увеита сохранялась в течение 3 лет, что достоверно больше, чем при назначении других противорецидивных препаратов.

Для лечения неинфекционного увеита с успехом применялись также азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфан, лефлуномид, микофенолата мофетил. Однако их эффективность в лечении HLA-B27-ассоциированного переднего увеита не изучена. Назначение этих препаратов наиболее обосновано при заднем увеите и пануевите [63, 74, 75].

При рецидивирующем течении переднего HLA-B 27-ассоциированного увеита (более 3 атак в год или 2 атаки за последние 3 мес) положительный эффект, по некоторым данным, оказывает сульфасалазин (СУЛЬФ). Так, в исследовании S. Munoz-Fernandez и соавт. [77], длительный прием СУЛЬФ способствовал достоверному уменьшению числа обострений увеита у пациентов с АС. Однако, по данным Е.А. Дроздовой [27], у больных, получавших в качестве базисной терапии только СУЛЬФ, за 3 года выявлено снижение остроты зрения.

Как было отмечено, подавляющее большинство используемых в настоящее время иммуносупрессивных препаратов являются токсичными. Так, дозы, которые обеспечивают стойкую ремиссию, вызывают многочисленные неблагоприятные реакции, а меньшие дозы не дают желаемого эффекта. В связи с этим исследования, направленные на разработку оптимальных схем терапии эндогенного увеита, продолжают как в России, так и за рубежом.

В последнее время для лечения эндогенного увеита с успехом применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь ингибиторы ФНО α (и ФНО α), такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) [78, 79].

В последние годы было проведено несколько сравнительных исследований влияния этих препаратов на течение

рецидивирующего увеита у пациентов с АС. Одно из первых исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности ИНФ и ЭТЦ, проведено J. Braun и соавт. [80]. В этой работе показано, что применение как ИНФ, так и ЭТЦ значительно снизило число рецидивов увеита по сравнению с плацебо у больных АС. При этом ИНФ более значимо превосходил плацебо, чем ЭТЦ. Обострения увеита у пациентов, получавших ИНФ, возникали несколько реже, чем при назначении ЭТЦ (3,4 и 7,9 на 100 пациентов–лет соответственно), однако это различие было недостоверным ($p=0,08$). Авторы сделали вывод, что антицитокиновая терапия существенно снижает частоту обострений переднего увеита при АС, причем ИНФ в этом отношении превосходит ЭТЦ. S. Guignard и соавт. [81] также отмечали сокращение числа рецидивов острого увеита у больных СпА при назначении иФНО α . В это исследование было включено 46 пациентов со СпА и увеитом, 33 из них получали антитела к ФНО α : ИНФ ($n=25$) и АДА ($n=8$), а 13 – растворимые рецепторы ФНО α (ЭТЦ). В целом применение иФНО α снизило частоту рецидивов увеита с 51,8 до 21,4/100 пациентов-лет ($p=0,03$). Однако на фоне терапии ЭТЦ число обострений увеита оставалось неизменным. Оно значительно сократилось лишь после лечения антителами к ФНО α с 47,4 до 9,0/100 пациентов-лет при назначении ИНФ ($p=0,008$) и с 60,5 до 0/100 пациентов-лет при использовании АДА ($p=0,04$) [81]. Еще в одном открытом исследовании применение АДА обеспечило сокращение числа рецидивов увеита у 1250 больных АС с 15 до 7,4/100 пациентов-лет после 12 нед лечения ($p<0,001$) [82].

Похожие данные получены S. Hale и S. Lightman [83] у пациентов с передним и задним хроническим увеитом, при котором ИНФ оказался более эффективным, чем ЭТЦ. В то же время авторы подчеркивают, что оба препарата, несомненно, способны значительно улучшить состояние и прогноз у пациентов с увеитом.

В 2014 г. G. Levy-Clarke и соавт. [84] опубликовали результаты анализа около 400 публикаций, посвященных терапии увеита различными ГИБП. Авторы отмечают, что официальные рекомендации по применению этих препаратов при увеите, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, пока не разработаны. Основной целью данного обзора явилось формирование предварительных рекомендаций для практикующих врачей. В настоящее время Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) официально зарегистрированы пять иФНО α : ИНФ, АДА, ЭТЦ, голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП). ГЛМ и ЦЗП зарегистрированы недавно, пока не накоплен достаточный опыт их использования при увеите, что не позволяет сформулировать соответствующие рекомендации. Что касается ИНФ и АДА, то авторы настоятельно рекомендуют (strong recommendation) применять эти препараты у пациентов с хроническим HLA-B27-ассоциированным увеитом при неэффективности ГК (высокая степень доказательности). Кроме того, по усмотрению врача (discretionary recommendation) допускается их применение у отдельных пациентов с HLA-B27-ассоциированным увеитом, который сопровождается значительным ухудшением зрения или угрозой его полной потери, а также у пациентов с острым увеитом в сочетании с ГК. В большинстве представленных в обзоре исследований препараты вводили в стандартной дозе, рекомендуемой

О Б З О Р Ы

для лечения СпА: ИНФ по 5 мг/кг внутривенно капельно по схеме, АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Отдельные исследователи, например Y. El-Shabrawi и J. Hermann [85], назначали нескольким пациентам с острым активным увеитом ИНФ в дозе 10 мг/кг, что приводило к разрешению острого воспаления в среднем через 8 ± 12 дней. ЭТЦ в данных рекомендациях не рассматривается, поскольку, как упоминалось выше, при увеите он был менее эффективен, чем ИНФ и АДА [86].

Большинство авторов считают, что иФНО α имеют вполне удовлетворительную переносимость и сопоставимы по этому показателю с базисными противовоспалительными препаратами. Тем не менее неблагоприятные реакции, в том числе серьезные, особенно при лечении ИНФ, наблюдаются не так уж редко. Наиболее тяжелыми и распространенными являются инфузионные реакции и инфекции, в частности туберкулез [86]. Е.В. Suhler и соавт. [87] показали, что из 23 пациентов с увеитом, получивших 3 инфузии ИНФ по стандартной схеме, у 18 лечение оказалось эффективным, но неблагоприятные реакции той или иной степени тяжести выявлены у 21. На фоне применения ЭТЦ наблюдались случаи возникновения воспалительных заболеваний глаз de novo, в том числе увеита, склерита, миозита орбиты, в то время как другие проявления СпА находились вне обострения [88, 89].

За последние годы в клинической практике появились новые иФНО α и препараты, подавляющие синтез других медиаторов воспалительного процесса. В литературе уже есть сообщения об эффективности применения ГЛМ (полностью человеческие антитела к ФНО α), а также ТЦЗ (гу-

манизированные антитела к рецепторам ИЛ6) у пациентов с HLA-B27-ассоциированным увеитом [90, 91].

Хотя эффективность и перспективность использования иФНО α доказана многими исследованиями, существуют определенные сложности, ограничивающие внедрение этих препаратов в повседневную лечебную практику. Е. Esterberg и N.R. Acharya [92] провели опрос 45 специалистов, занимающихся лечением пациентов с увеитом не менее 10 лет. Оценивались частота применения различных иммуносупрессивных агентов, их сравнительная эффективность, безопасность и доступность для использования в широкой клинической практике. Наиболее часто на начальном этапе лечения переднего (85%), среднего (57%) и заднего увеита или панuveита (37%) использовался МТ; микофенолата мофетил оказался препаратом выбора для лечения среднего (35%) и заднего увеита или панuveита (42%); азатиоприн назначался редко в связи с его низкой эффективностью; ограничением для назначения ЦСА и циклофосфида была плохая переносимость, редкое назначение ГИБП авторы связывают с такими факторами, как цена, переносимость и сложности организационного характера при получении этих препаратов.

Таким образом, сегодня можно говорить о значительных успехах, достигнутых в изучении патогенеза, а также в терапии такого сложного заболевания, как HLA-B27-ассоциированный увеит. Однако, учитывая по-прежнему высокую частоту возникновения увеита при СпА, трудности подбора терапии и ведения таких пациентов в повседневной клинической практике, дальнейшее изучение данной проблемы остается актуальной задачей современной ревматологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gran OT, Skomvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul;36(7):766-71.
- Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jul;80(4):263-70.
- Зайцева НС, Качельсон ЛА. Увеиты. Москва: Медицина; 1984. 318 с. [Zaitseva NS, Katsnel'son LA. *Uveity* [Uveitis]. Moscow: Meditsina; 1984. 318 p.]
- Edmunds L, Elswood J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1991 Jan;18(1):50-2.
- Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):771-84, ix.
- Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):524-7.
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet.* 1973 Apr 28;1(7809):904-7.
- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet.* 1973 Nov 3;302(7836):994-6.
- Ehlers N, Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye KE, Lamm LU. Letter: HL-A27 in acute and chronic uveitis. *Lancet.* 1974 Jan 19;1(7847):99.
- Woodrow JC, Mapstone R, Anderson J, Usher N. HL-A27 and anterior uveitis. *Tissue Antigens.* 1975 Sep;6(3):116-20.
- Rahi AH. HLA and eye disease. *Br J Ophthalmol.* 1979 May;63(5):283-92.
- Ревматология: национальное руководство. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. С. 333-4. [*Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National Guide]. Nasonov EL, editor. Moscow: Geotar-Media; 2008. P. 333-4.]
- Breban M, Hacquard-Bouder C, Falgarone G. Animal models of HLA-B27-associated diseases. *Curr Mol Med.* 2004 Feb;4(1):31-40.
- Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med.* 1993 Nov 1;178(5):1607-16.
- Breban M, Fernandez-Sueiro JL, Richardson JA, et al. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 1996 Jan 15;156(2):794-803.
- Taurog JD, Maika S, Satumtira N, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunol Rev.* 1999 Jun;169:209-23.
- Hacquard-Bouder C, Falgarone G, Bosquet A, et al. Defective Costimulatory Function Is a Striking Feature of Antigen-Presenting Cells in an HLA-B27-Transgenic Rat Model of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1624-35.
- Fabian H, Huser H, Loll B, et al. HLA-B27 Heavy Chains Distinguished by a Micropolymorphism Exhibit Differential Flexibility. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):978-87. doi: 10.1002/art.27316.
- Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing Spondylitis: From Cells to Genes. *Int J Inflamm.* 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653. Epub 2013 Jul 21.
- Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997 Jun;24(6):1111-4.
- Lin J, Lu H, Feng C. Ankylosing spondylitis and heterogeneity of HLA-B27 in Chinese. *Chin Med J (Engl).* 1996 Apr;109(4):313-6.
- Kanga U, Mehra NK, Larrea CL, et al. Seronegative spondyloarthropathies and HLA-B27 subtypes: a study in Asian Indians. *Clin Rheumatol.* 1996 Jan;15 Suppl 1:13-8.
- Nasution AR, Mardjuadi A, Suryadhana NG, et al. Higher relative risk of

О Б З О Р Ы

- spondyloarthropathies among B27 positive Indonesian Chinese than native Indonesians. *J Rheumatol*. 1993 Jun;20(6):988-90.
24. Van Gaalen FA. Does HLA-B*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Feb;15(1):8-12. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01676.x. Epub 2011 Oct 18.
25. Qi J, Li Q, Lin Z, et al. Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B*2705 than patients with HLA-B*2704 in the Chinese population. *Tissue Antigens*. 2013 Dec;82(6):380-6. doi: 10.1111/tan.12254.
26. Chavan H, Samant R, Deshpande A, Mankeshwar R. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2011 Oct;14(4):369-74. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01635.x. Epub 2011 Sep 19.
27. Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение (диссертация на соискание доктора медицинских наук). Уральская государственная Академия Дополнительного Образования; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis and treatment (diss. doct. med. sci.). Ural'skaya gosudarstvennaya Akademiya Dopolnitel'nogo Obrazovaniya; 2006.]
28. Сапроненков ПМ, Тюрин ВП. Современные направления диагностики и лечения анкилозирующего спондилоартрита. Военно-медицинский журнал. 1990;(7):52-5. [Sapronenkov PM, Tyurin VP. Modern trends in diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis. *Voенно-медицинский журнал*. 1990;(7):52-5. (In Russ.)].
29. Ковалёв ЮН. Прогнозирование течения болезни Рейтера с помощью антигенов гистосовместимости. Ревматология. 1989;(12):33-6. [Kovalev YuN. Prognosis of Reiter's disease by using antigens of histocompatibility. *Revmatologiya*. 1989;(12):33-6. (In Russ.)].
30. Monowarul Islam SM, Numaga J, Fujino Y, et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in Ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):547-50.
31. Pimentel-Santos FM, Matos M, Ligeiro D, et al. HLA alleles and HLA-B27 haplotypes associated with susceptibility and severity of ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Tissue Antigens*. 2013 Dec;82(6):374-9. doi: 10.1111/tan.12238.
32. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenie revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
33. Ярилин АА. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 1997;(5):7-13. [Yarilin AA. The system of cytokines and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologiya*. 1997;(5):7-13. (In Russ.)].
34. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 49 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 49 p.]
35. Насонова ВА, Насонов ЕЛ, редакторы. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. 800 с. [Nasonova VA, Nasonov EL, editors. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. 800 p.]
36. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Jun-Aug;14(3-4):185-91.
37. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233-42. Epub 2002 May 9.
38. Santos Lacombe M, Marcos MartTn C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum interleukin-6 in patients with uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2001 Jun;76(6):345-50.
39. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y, et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1762-4. doi: 10.1002/art.24899.
40. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, et al. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):625-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
41. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1527. doi: 10.3899/jrheum.110265.
42. ZouW, Wu Z, Xiang X, et al. The expression and significance of T helper cell subsets and regulatory T cells CD4 (+)CD 25 (+) in peripheral blood of patients with human leukocyte antigen B27-positive acute anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Apr;252(4):665-72. doi: 10.1007/s00417-014-2567-9. Epub 2014 Jan 31.
43. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794.
44. Yermenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 24;13(3):115. doi: 10.1186/ar3351.
45. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:821-52.
46. Jiang G, Ke Y, Sun D, et al. Reactivation of Uveitogenic T Cells by Retinal Astrocytes Derived from Experimental Autoimmune Uveitis-Prone B10RIII Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jan;49(1):282-9. doi: 10.1167/iovs.07-0371.
47. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011 Feb 15;186(4):2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653. Epub 2011 Jan 19.
48. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):28-37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016. Epub 2013 Aug 19.
49. Zierhut M1, Feltkamp B, Forrester J, et al. Immunology of the eye and the joint. *Immunol Today*. 1994 Jun;15(6):249-51.
50. Butler TL, McMenamin PG. Resident and infiltrating immune cells in the uveal tract in the early and late stages of experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Oct;37(11):2195-210.
51. Prendergast RA, Iliff CE, Coskuncan NM, et al. T cell traffic and the inflammatory response in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Apr;39(5):754-62.
52. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, et al. The role of tumor necrosis factor- α in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Oct;35(11):3884-9.
53. Martin T, Smith J, Rosenbaum J. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):337-41.
54. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF- α) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004 Nov;23(6):617-37.
55. Слепова ОС, Быковская ГН, Катаргина ТА и др. Нарушение продукции и баланса цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз. Цитокины и воспаление. 2002;(2):59-61. [Slepova OS, Bykovskaya GN, Katargina TA, et al. The impaired production and balance of cytokines in inflammatory diseases of the eye. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002;(2):59-61. (In Russ.)].
56. Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, Dick AD. Systemic CD4+ T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004 Mar;88(3):412-6.
57. El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin Immunol*. 2011 May;139(2):177-84. doi: 10.1016/j.clim.2011.01.014. Epub 2011 Jan 31.
58. Commodaro AG, Bueno V, Belfort R, Rizzo LV. Autoimmune uveitis: the associated proinflammatory molecules and the search

- for immunoregulation. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):205-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.10.002. Epub 2010 Oct 17.
59. Ермакова НА. Классификация и клиническая оценка увеитов. Клиническая офтальмология. 2003;3(4):146-9. [Ermakova NA. Classification and clinical assessment of uveitis. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2003;3(4):146-9. (In Russ.)].
60. Третьяк ЕБ, Ефремов ИН, Рябцева АА и др. Традиционные схемы терапии аутоиммунных увеитов с использованием препаратов широкого спектра действия. Клиническая офтальмология. 2002;3(5):169-72. [Tret'yak EB, Efremov IN, Ryabtseva AA, et al. Traditional therapies for autoimmune uveitis with the use of drugs of wide spectrum of action. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002;3(5):169-72. (In Russ.)].
61. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, et al. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013 Feb;12(1):38-45.
62. Годзенко АА. Антицитокиновая терапия увеитов при ревматических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):10-4. [Godzenko AA. Anticytokine therapy of uveitis in rheumatic diseases. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):10-4. (In Russ.)].
63. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014 Feb 15;8:67-81. doi: 10.2147/BTT.S41477. eCollection 2014.
64. Моисеенко ОМ. Эффективность дипроспана при лечении увеитов. Новое в офтальмологии. 2003;(2):32-3. [Moiseenko OM. The effectiveness of diprosan in the treatment of uveitis. *Novoe v oftalmologii*. 2003;(2):32-3. (In Russ.)].
65. Lambiase A, Abdolrahimzadeh S, Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2014 Mar;50(3):239-49. doi: 10.1358/dot.2014.50.3.2103755.
66. Kapoor KG, Wagner NG, Wagner AL. The Sustained-Release Dexamethasone Implant: Expanding Indications in Vitreoretinal Disease. *Semin Ophthalmol*. 2015 Aug 21:1-7. [Epub ahead of print].
67. Кацнельсон ЛА, Танковский ВЭ. Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата; 2003. 286 с. [Katsnel'son LA, Tankovskii VE. *Uveity (klinika, lechenie)* [Uveitis (clinic, treatment)]. Moscow: 4-i filial Voenizdata; 2003. 286 p.]
68. Islam NI, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ Clin Evid*. 2010 Apr 8;2010. pii: 0705.
69. Foster CS, Vitale AT, editors. Diagnosis and treatment of uveitis. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. 900 p.
70. Androudi S, Brazitikos P, Iaccheri B, et al. Outcomes of early and late immunomodulatory treatment in patients with HLA-B27-associated chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Dec;241(12):1000-5. Epub 2003 Nov 7.
71. Катаргина ЛА, Архипова ЛТ. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада; 2004. 77 с. [Katargina LA, Arkhipova LT. *Uveity: patogeneiticheskaya immunosupressivnaya terapiya* [Uveitis: pathogenic and immunosuppressive therapy]. Tver': Triada; 2004. 77 p.]
72. Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):576-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010. Epub 2010 Jan 19.
73. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2188-98.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.020. Epub 2009 Sep 12.
74. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):500-509.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.05.008. Epub 2009 Jul 1.
75. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):356-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.060. Epub 2009 Dec 6.
76. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology*. 2001 Jun;108(6):1134-9.
77. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1277-9.
78. Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, et al. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthritis related uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):470.
79. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep;48(9):1029-35. doi: 10.1093/rheumatology/kep146. Epub 2009 Jun 26.
80. Braun J, Baraliakos X, Listing J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2447-51.
81. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
82. Rudwaleit M, Røedevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585. Epub 2008 Jul 28.
83. Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis. *Cytokine*. 2006 Feb 21;33(4):231-7. Epub 2006 Mar 15.
84. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ophthalmology. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
85. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002 Dec;109(12):2342-6.
86. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая Медицина; 2009. 302 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2009. 302 p.]
87. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):903-12.
88. Taban M, Dupps WJ, Mandell B. Etanercept-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Jun;14(3):145-50.
89. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005. Epub 2011 Aug 20.
90. Miseroocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):320-1. Epub 2013 Jan 18.
91. Wendling D, Dernis E, Prati C, et al. Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2284. doi: 10.3899/jrheum.110170.
92. Esterberg E, Acharya NR. Corticosteroid-sparing therapy: practice patterns among uveitis specialists. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012 Mar;2(1):21-8. doi: 10.1007/s12348-011-0047-5. Epub 2011 Nov 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.

Ответ на «Комментарии к статье “Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?”», опубликованные в журнале «Современная ревматология»

Ребров А.П., Гайдукова И.З.

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

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Ребров АП, Гайдукова ИЗ. Ответ на «Комментарии к статье “Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?”», опубликованные в журнале «Современная ревматология». Современная ревматология. 2015;9(4):106-107.

Reply to «Comments to the paper “Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?”» published in the journal «Sovremennaya Revmatologiya»

Rebrov A.P., Gaidukova I.Z.

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

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Rebrov AP., Gaidukova IZ. Reply to «Comments to the paper “Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?”» published in the journal «Sovremennaya Revmatologiya». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):106-107.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-106-107>

В первом номере журнала «Современная ревматология» за 2015 г. была опубликована статья И.З. Гайдуковой, А.И. Акуловой, А.В. Апаркиной, А.П. Реброва «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?». В ответ на публикацию статьи в третьем номере журнала вышли комментарии профессора Ш.Ф. Эрдеца. О чем свидетельствует этот факт? На наш взгляд, это отражает несколько позитивных моментов. Во-первых, это свидетельствует о том, что статьи, публикуемые в журнале «Современная ревматология», читают, и не просто читают, а изучают и анализируют. Во-вторых, у коллег появляется желание высказаться на страницах журнала, что говорит об их неравнодушном отношении к существующим проблемам современной ревматологии. Другое дело, что такие желания, к сожалению, возникают пока еще редко. В-третьих, развертывание дискуссии с целью достижения истины (аподиктическая дискуссия по Аристотелю), а авторы статьи именно на такое содержание дискуссии и рассчитывали, позволяет обсудить самые острые проблемы, существующие в настоящее время. При этом желательно, чтобы и форма, и содержание комментариев укладывались в логику именно аподиктической дискуссии, а не становились проявлением диалектической или софистической дискуссий. Сегодня, при быстром накоплении новых данных о спондилоартритах, становится очевидной необходимость проведения широкого заинтересованного обсуждения существующей терминологии, классификационных и/или диагностических критериев, формулировки диагноза и т. д. Это чрезвычайно важно и с научной точки зрения: какие паци-

енты, с какими формами патологии включались в клинические исследования, насколько когорты пациентов в разных протоколах были сопоставимы, насколько полученные результаты лечения могут быть распространены на других пациентов? Это имеет и большое практическое значение: как формулировать диагноз, присваивать шифр заболеванию, проводить статистический учет пациентов? На наш взгляд, опубликованная статья должна была вызвать ответную реакцию коллег — мы ожидали реакцию конструктивного характера в виде предложения провести специальные исследования (проекты, протоколы, научные программы), направленные на решение или хотя бы продвижение по пути понимания существующих проблем. К сожалению, пока таких проектов и предложений не выдвинуто. А опубликованные комментарии к нашей статье определяют необходимость и позволяют авторам, в свою очередь, дать некоторые ответные комментарии.

Во-первых, обращаем внимание коллег, что авторы статьи никогда «не путали» понятия диагностических и классификационных критериев, неоднократно подчеркивая в статье важность понимания задач, стоящих перед разными видами критериев.

Во-вторых, хотим отметить, что в комментариях вывод авторов статьи («Большинство пациентов со СпА соответствуют ≥ 2 классификационным критериям, что часто дает возможность у одного и того же пациента констатировать наличие ≥ 2 нозологических форм») заменен на другую фразу («В настоящий момент большинство пациентов со СпА соответствуют ≥ 2 классификационным критериям, что поз-

Д И С К У С С И Я

воляет у одного и того же пациента констатировать ≥ 2 нозологических форм»), что, с нашей точки зрения, делает утверждение более категоричным и искажает его первоначальную суть.

В-третьих, авторы статьи действительно считают спондилоартриты группой заболеваний, а не единой нозологической формой, что важно для понимания мнения и позиции авторов.

В-четвертых, авторы полагают, что замечания, сделанные в комментариях по поводу неточности в названии отдельных заболеваний, некорректны в условиях переходного периода, когда очевидно, что такая нозологическая форма, как «нерентгенологический аксиальный спондилоартрит», уже существует, а изменения в МКБ-10 еще не проведены. Для четкости понимания того, о каких больных идет речь, в статье представлены подробная характеристика пациентов, критерии, применявшиеся для постановки того или иного диагноза, и то, как диагнозы были зашифрованы согласно МКБ-10.

В-пятых, в статье была показана возможность одновременного применения разных критериев у одного пациента с целью демонстрации того, что в руках врачей имеется много инструментов, позволяющих четко и своевременно отграничить спондилоартриты от дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, но при этом отсутствуют

инструменты, позволяющие осуществить дальнейшую дифференциальную диагностику уже внутри группы заболеваний. Сегодня в реальной клинической практике постановка диагноза псориатического артрита или анкилозирующего спондилита у части пациентов целиком зависит от убеждений конкретного врача, а между тем речь идет о разных заболеваниях с разным способом кодирования согласно МКБ-10, разным жизненным прогнозом, разной коморбидностью и разной тактикой ведения пациентов.

Опубликованные комментарии к нашей статье являются дополнительным подтверждением основной мысли самой статьи – в современных условиях при возможности своевременной диагностики спондилоартрита(ов) отсутствует единообразие взглядов и подходов к последующей формулировке диагноза, к восприятию пациента, а следовательно, существует необходимость в разработке диагностических критериев для отдельных спондилоартритов. На взгляд авторов статьи, следующим, более продуктивным шагом в разворачивающейся дискуссии будет подготовка национальных рекомендаций, которые позволят всем специалистам работать в условиях единого понимания и единой трактовки существующих терминов, подходов к диагностике и лечению пациентов со спондилоартритами.

Благодарим коллег за проявленный интерес к нашей публикации!

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.



Ревматология

«РЕВМАТОЛОГИЯ» – газета профессионального сообщества ревматологов: <http://gzt.ima-press.ru>

Сегодня ревматология добилась огромных успехов. Появляются новые научные подходы и методы лечения, которые позволяют проводить эффективную терапию ревматических заболеваний. Наиболее яркие события и достижения в области ревматологии находят отражение на страницах газеты «Ревматология», которая издается с 2012 г. под эгидой Ассоциации ревматологов России.

Газета «Ревматология» – издание профессионального сообщества ревматологов, главный редактор газеты – академик РАН Е.Л. Насонов, заместитель главного редактора – д.м.н. Л.Н. Денисов, шеф-редактор – Т.А. Гойдина.

Благодаря газете происходит обмен самой свежей информацией: публикуются последние постановления Правительства и Минздрава России в области медицины и ревматологии, протоколы совещаний профильных комиссий Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология», рекомендации и стандарты лечения, информация о школах, посвященных различным аспектам ревматических заболеваний, конгрессах, съездах, симпозиумах, новости науки, интервью. Авторы – научные сотрудники и врачи-ревматологи – делятся на страницах газеты опытом работы, вспоминают своих учителей и коллег. Специалисты, принимавшие уча-

стие в работе важнейших ревматологических мероприятий в разных странах мира и в России, представляют обзоры этих событий, подмечая все самое новое и интересное. Представители пациентских ассоциаций и объединений рассказывают о своих проблемах.

Страница для пациента – «Ревматолог и Я» – ориентирована и на пациента, и на врача, которые совместно борются с болезнью. Здесь много полезных советов и рекомендаций как для больных, так и для специалистов.

За 4 года своего существования газета стала неотъемлемой частью профессиональной жизни ревматологов.

Теперь газету можно прочитать сайте: <http://gzt.ima-press.ru>