

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**

2016, том 10, № 1

Современная
ревматология.
2016;10(1):1–71

Отпечатано
в типографии
«Деком»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ИСТОРИЯ РОССИЙСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Павлов В.П.

50-летний юбилей ревмоортопедии: история, достижения и взгляд в будущее	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Елисеев М.С., Желябина О.В., Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Владимиров С.А.,
Корсакова Ю.О., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой	7
---	---

Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И.,
Раденска-Лоповок С.Г., Карпова Ю.А.

Идиопатический панникулит Вебера—Крисчена: клинические аспекты	15
--	----

Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е.

Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование	21
---	----

Шелепина Т.А., Кузьмина Н.Н.

Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом	26
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Гайдукова И.З.,
Новикова А.Н., Карпова Д.В., Шляхто Е.В.

Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления	31
--	----

Демидова Н.В., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.

Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай)	37
--	----

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Каратеев Д.Е.

Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии?	41
---	----

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

Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы	48
--	----

НОВОЕ В РЕВМАТОЛОГИИ

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.?	52
--	----

ОБЗОРЫ

Соловьева Е.С., Асеева Е.А., Лисицына Т.А., Попкова Т.В.,
Соловьев С.К., Насонов Е.Л.

Необратимые органные повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC	56
--	----

Эрдес Ш.Ф., Подряднова М.В.

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом	63
---	----

Бадюкин В.В.

Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза	67
---	----

C O N T E N T S

HISTORY OF RUSSIAN RHEUMATOLOGY

Pavlov V.P.

The 50 th anniversary of orthopedic rheumatology: History, advances, and future outlook	4
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Markelova E.I., Novikova D.S.,

Vladimirov S.A., Korsakova Yu.O., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout	7
--	---

Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I.,

Radenska-Lopovok S.G., Karpova Yu.A.

Weber-Christian disease (idiopathic panniculitis): Clinical aspects	15
---	----

Luchikhina L.V., Karateev D.E.

Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial	21
---	----

Shelepina T.A., Kuzmina N.N.

Experience with conservative rehabilitation in patients with juvenile chronic arthritis	26
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Myachikova V.Yu., Maslyansky A.L., Gaydukova I.Z.,

Novikova A.N., Karpova D.V., Shlyakhto E.V.

Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation	31
---	----

Demidova N.V., Luchikhina E.L., Karateev D.E.

The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case	37
---	----

DEBATABLE PROBLEMS OF RHEUMATOLOGY

Karateev D.E.

How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission?	41
---	----

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

Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem	48
--	----

NOVELTY IN RHEUMATOLOGY

Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015?	52
--	----

REVIEWS

Solovyeva E.S., Aseeva E.A., Lisitsyna T.A.,

Popkova T.V., Solovyev S.K., Nasonov E.L.

Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index	56
--	----

Erdes Sh.F., Podryadnova M.V.

Impact of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors on the working ability of patients with ankylosing spondylitis	63
--	----

Badokin V.V.

The place and value of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis	67
--	----

Если я видел дальше других, то потому, что стоял на плечах гигантов.

Исаак Ньютон

Дорогие друзья!

Первый номер 2016 г. мы открываем новой рубрикой — «История российской ревматологии» — и статьей одного из наиболее уважаемых отечественных хирургов-ортопедов, основоположника российской ревмоортопедии профессора Вадима Петровича Павлова. То, что первая статья первого номера посвящена истории нашей специальности, я считаю важным и симптоматичным. Это не просто дань уважения нашим учителям, посвятившим свою жизнь одной из самых гуманных профессий и выбравшим в ней одно из самых сложных направлений, связанное с лечением ревматических болезней. То, что сделано нашими предшественниками, — это действительно основа современных достижений.

Статья В.П. Павлова — краткое изложение его лекции, прочитанной в прошлом году на всероссийской конференции, поэтому сохранила в значительной степени живость и наглядность устной речи. И, читая ее, очень явно представляешь, с какими колоссальными трудностями сталкивались первые врачи-энтузиасты, такие как Вадим Петрович, когда практически в одиночку, основываясь поначалу только на данных зарубежной литературы, а затем тяжким трудом приобретая свой собственный опыт, налаживали в нашей стране пионерские методы лечения больных, от которых другие клиники отказывались. Нам хорошо известно, что с подобными проблемами сталкивались и ревматологи-терапевты, когда начинали разрабатывать методы лечения системной красной волчанки, ревматоидного артрита и других тяжелых заболеваний. В.П. Павлов подчеркивает огромное значение прозрачности и организационных способностей руководителей Института ревматологии — академиков А.И. Нестерова, В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова — для успешного развития такого технически сложного, требующего передового оснащения направления, как ревмоортопедия.

Я уверен, что на страницах журнала мы еще не раз обратимся к истории российской ревматологии, чтобы новые поколения терапевтов и хирургов имели перед собой образцы предприимчивости, настойчивости в достижении целей и трудолюбия, которые показывают нам наши великие предшественники.

Главный редактор журнала «Современная ревматология», д.м.н. Д.Е. Каратеев

50-летний юбилей ревмоортопедии: история, достижения и взгляд в будущее¹

Павлов В.П.

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

Отражена 50-летняя история развития ревмоортопедии в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой. Автор статьи стоял у истоков создания отделения ревмоортопедии института. Ревмоортопедия в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, начинавшаяся с двух коек в терапевтическом отделении городской больницы, за 50 лет выросла в 30-коечное ревмоортопедическое отделение с операционным блоком с тремя операционными залами, перевязочной, гипсовой, залом лечебной физкультуры. Уровень ревмоортопедической хирургической помощи, которую получают пациенты института, полностью соответствует ее уровню в ведущих специализированных клиниках Европы.

Ключевые слова: ревмоортопедия; Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; ревмоортопедическое отделение.

Контакты: Вадим Петрович Павлов; pavlov_irramn@mail.ru

Для ссылки: Павлов В.П. 50-летний юбилей ревмоортопедии: история, достижения и взгляд в будущее. Современная ревматология. 2016;10(1):4–6.

The 50th anniversary of orthopedic rheumatology: History, advances, and future outlook

Pavlov V.P.

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

The paper presents the 50th history of orthopedic rheumatology at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The author was one of the founders of the Department of Orthopedic Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, which started out at the department of internal medicine of a city hospital with two beds, being increased up to a 30-bed department with an operational unit and three surgical suites, a dressing ward, a plastering room, and exercise therapy hall. The level of orthopedic rheumatologic surgical care received by the Institute's patients completely corresponds to that in Europe's leading specialized clinics.

¹ Статья основана на материалах лекции, прочитанной на Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онко-ревматологии». Казань, 27–29 мая 2015 г.

Keywords: *orthopedic rheumatology; V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Department of Orthopedic rheumatology.*

Contact: *Vadim Petrovich Pavlov; pavlov_irramn@mail.ru*

For reference: *Pavlov VP. The 50th anniversary of orthopedic rheumatology: History, advances, and future outlook. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):4–6.*

DOI: *<http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-4-6>*

Академик Анатолий Иннокентьевич Нестеров, организатор Института ревматизма (ныне — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»), запланировал в составе клинического отдела четыре структурные единицы: три из них — это отделения, которые были быстро созданы и успешно функционировали с момента открытия Института в 1958 г., а четвертая — новое направление в ревматологии, которое еще предстояло организовать и внедрить в реальную клиническую практику. Идея этого направления заключалась в разработке принципов хирургического и ортопедического лечения больных с ревматическими заболеваниями. Об этом я узнал из беседы с Анатолием Иннокентьевичем, которая состоялась в марте 1960 г. Он рассказал тогда, что приглашал для этой работы травматологов из разных лечебных учреждений, но они отказались от сотрудничества. Анатолий Иннокентьевич предупредил, что если я соглашусь возглавить новое направление, то смена специальности (а я был полостным хирургом) может оказаться очень болезненной. «Вы должны тщательно все продумать, — сказал он — Даю вам три дня на размышление».

Но последующие события приняли совершенно неожиданный оборот. Анатолий Иннокентьевич вызвал меня уже на следующий день и спросил, принял ли я решение. Услышав в ответ, что у меня есть сомнения, да еще и прописка в Москве временная, сказал: «Я подписал приказ о зачислении вас на работу. Выход — завтра с паспортом. Будете работать в должности врача-ревматолога под руководством профессора Маргариты Георгиевны Астапенко». На следующий день я уже был сотрудником отделения инфектарtritов (ревматоидный артрит — РА) Института ревматизма.

Академик А.И. Нестеров шел на серьезный риск, поручив общему хирургу реализацию своей идеи, целесообразнее было бы пригласить травматолога, а еще лучше — традиционного ортопеда, ведь у этих специалистов совершенно иной менталитет. В мою программу Анатолий Иннокентьевич включил обучение основам ревматологии. Работая под руководством блестящего клинициста профессора М.Г. Астапенко, через полтора года я уже мог самостоятельно вести стационарных больных инфектарtritом (РА), назначать и корректировать антиревматическую медикаментозную терапию.

В конце 1961 г. академик А.И. Нестеров договорился с горздравотделом о выделении двух коек в терапевтическом отделении ГКБ №13 Москвы для хирургических больных РА. По совету Анатолия Иннокентьевича, я обратился с вопросом о выделении коек в Центральный институт травматологии и ортопедии к профессору М.И. Пановой и в Госпиталь инвалидов Отечественной войны к профессору В.Д. Чаклину, после чего убедился в крайне настороженном отношении травматологов-ортопедов к хирургическому лечению больных ревматологического профиля. Приходилось начинать фактически на ровном месте. В качестве первого шага были проработаны несколько статей зарубежных авторов по данной проблеме. Первые хирургические вмешательства сопровождались значительными сложностями. Первая операция — артрорез лучезапястного сустава у больной РА с высокой активностью заболевания — была выполнена в конце 1961 г. Артро-

дез оказался несостоятельным из-за погрешностей фиксации. Затем последовала серия неудач — это внутрисуставное кровоотечение после синовэктомии, рубцовая тугоподвижность после длительной фиксации оперированного сустава, рецидивы артрита оперированного сустава у пациентов с РА.

Академик А.И. Нестеров взял проблему под личный контроль и несколько раз приезжал в ГКБ №13 на обходы оперированных больных. Он видел наши неудачи, но не комментировал их и на мои вопросы просто отвечал: «Читать надо больше зарубежной литературы...» Было прочитано и переведено на русский язык множество зарубежных источников, прежде чем мы начали внедрять передовые по тому времени методики, в частности реддрессацию суставов в раннем послеоперационном периоде, с положительными функциональными результатами. В тот день, когда была намечена еще одна реддрессация, приехал Анатолий Иннокентьевич. Мы продемонстрировали ему эту методику. Он остался очень доволен, и я впервые заметил, что он улыбался.

В течение следующего года был набран клинический материал — 20 оперированных пациентов с РА после синовэктомии коленного сустава; по результатам этой работы сделан доклад на Ученом совете института. Анатолий Иннокентьевич был удовлетворен: «Вот теперь мы услышали, что упорный артрит коленного сустава у больных инфектарtritом можно с успехом лечить хирургическим методом».

В 1964 г. на базе ГКБ №13 был открыт артроцентр при Институте ревматизма под руководством профессора М.Г. Астапенко, были выделены ставки для новых сотрудников, в хирургическое отделение поступили два ассистента, а также анестезиолог и методист по лечебной физкультуре — так было положено начало нового направления в ревматологии, получившего название «ревмоортопедия».

По мере освоения типовых ревмоортопедических операций на основе собственного опыта и сотрудничества с зарубежными клиниками (Финляндия) проводилась научная работа, которая включала: разработку показаний и противопоказаний к различного рода операциям; создание послеоперационной восстановительной программы; выявление осложнений и их профилактики; создание критериев оценки отдаленных результатов хирургического лечения. В теоретическом плане стояла задача определения клинико-морфологических признаков рецидива артрита оперированного сустава. В течение ближайших 3–4 лет были подготовлены диссертации, посвященные проблеме восстановительных мероприятий в послеоперационном периоде (Н.С. Ульянова), а также взаимосвязи результатов хирургического лечения с морфологическими изменениями в регенерированной синовиальной оболочке коленного сустава при РА (М.Г. Трофимова). Был разработан собственный вариант задней капсулотомии при сгибательных контрактурах коленного сустава, эта операция внедрена в клиническую практику и используется и по сей день.

В итоге за 6 лет (с 1963 по 1968 г.) был набран и обработан клинический материал, ставший основой для докторской диссертации (В.П. Павлов), которая в 1968 г. прошла апробацию в Институте ревматизма, а в 1970 г. была защи-

шена на Ученом совете АМН СССР. Были выявлены особенности рецидива артрита оперированного сустава при РА, разработана собственная концепция рецидивирования артрита оперированного сустава при РА, опубликованная в *Scandinavian Journal of Rheumatology*. Необходимо отметить, что американские исследователи отвергли синовэктомию коленного сустава как метод лечения упорного артрита из-за 100% рецидивирования оперированного сустава при РА. Мы изучили 10-летние отдаленные результаты ранней синовэктомии коленного сустава у больных РА. В это исследование включились европейские и японские ревмоортопеды. Оказалось, что в 60% случаев у участников мультицентрового исследования хорошие отдаленные результаты сохранялись до 10 лет, а у отдельных пациентов — и до 40 лет. Таким образом, эта операция стала методом хирургического лечения упорного артрита коленного сустава при РА. Мы освоили также эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием отечественного имплантата (К.М. Сиваш), но эта операция не нашла широкого применения из-за серьезных недоработок конструкции эндопротеза и осложнений.

Операции проводились не только при РА, но и при других ревматических заболеваниях. О развитии научных исследований можно судить по значительному количеству публикаций, кандидатских и докторских диссертаций. Все наши оригинальные разработки были защищены авторскими свидетельствами и патентами.

Важным этапом стала организация работы ревмоортопедического отделения в новом здании на Каширском шоссе. Научно-исследовательский институт ревматологии сделал весомый подарок здравоохранению Москвы — после нашего переезда в новое здание городу досталось прекрасное ортопедическое отделение с обученным персоналом и отлаженной системой ревмоортопедического лечения москвичей и жителей Подмоскovie.

На организацию лаборатории ревмоортопедии и хирургического отделения в новом здании Научно-исследовательского института ревматологии потребовалось полтора года. За это время были приведены в рабочее состояние все структуры, прежде всего операционный блок. Из-за недостаточного финансирования приходилось использовать списанное оборудование из других больниц. В отделение пришли новые сотрудники (врачи, средний и младший медицинский персонал), которых обучили принципам работы в ортопедо-хирургическом отделении.

Первая операция в новом здании института была проведена в 1988 г., и уже через 2 года удалось достичь того же уровня ревмоортопедических операций, как в ортопедическом отделении ГКБ №13. В трудные 90-е годы стали уходить сотрудники, хирургическая активность существенно снизилась. Но благодаря действиям директора института академика В.А. Насоновой удавалось решать организационные и кадровые проблемы. В настоящее время в нашем отделении работают 14 сотрудников, практически ежедневно выполняются высокотехнологичные операции, в том числе эндопротезирование, при поражениях крупных и мелких суставов при РА и других ревматических заболеваниях.

Большое внимание уделяет отделению нынешний директор института академик РАН Е.Л. Насонов, который организовал реконструкцию операционного блока с учетом

требований к высокоасептическим современным операционным. Сегодня мы располагаем тремя операционными залами, в которых одновременно производятся по две-три операции, или до 6–8 операций в один операционный день, и около 450 операций в год.

Консервативная ревмоортопедия — составная часть реабилитации больных с ревматическими заболеваниями. Широко используются методы профилактики порочных формирований элементов опорно-двигательного аппарата с помощью лечебной физкультуры, лонгет, брейсов, аппаратных устройств. Особую роль отводят ортезированию для лечения формирующихся или уже сформировавшихся суставных деформаций и порочных установок позвоночника. Академик В.А. Насонова придавала большое значение развитию ортезирования. Она добилась организации в институте ортезной мастерской во главе с квалифицированным специалистом и соответствующим штатом сотрудников. Мы получили авторское свидетельство на собственную конструкцию наколенника и внедрили его в промышленное производство. Наряду с практической помощью пациентам была развернута и научная работа в этом направлении: опубликовано 15 статей и тезисов по проблемам консервативной ревмоортопедии, защищена кандидатская диссертация на тему ортезирования (А.О. Арсеньев).

Хотелось бы сказать и о том, как мы видим будущее ревмоортопедии. В значительной степени это — развитие методик малоинвазивной хирургии. Академик В.А. Насонова неоднократно говорила о значении артроскопической синовэктомии коленного сустава при ревматических заболеваниях. И сегодня мы развиваем это направление: М.М. Липина овладела методикой артроскопической синовэктомии, набрала клинический материал и защитила кандидатскую диссертацию. При этом 9-летнее наблюдение пациентов с РА после тотальной артроскопической синовэктомии коленного сустава показало, что в 80% случаев достигнуты хорошие результаты. Артроскопическая синовэктомия использована также при лечении артрита локтевого сустава у пациентов с РА, получены вполне удовлетворительные результаты, о чем свидетельствуют данные диссертационной работы А.А. Роскидайло. Думается, что в будущем артроскопическая синовэктомия как метод выбора раннего хирургического лечения стойких артритов, синовитов коленного сустава при РА займет подобающее место благодаря преимуществам перед открытой синовэктомией. Мы планируем внедрение артроскопической синовэктомии мелких суставов, что позволит расширить хирургическое лечение больных РА в амбулаторных условиях.

Таким образом, ревмоортопедия в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, начинавшаяся с двух коек в терапевтическом отделении городской больницы, за 50 лет выросла в 30-коечное ревмоортопедическое отделение с операционным блоком с тремя операционными залами, перевязочной, гипсовой, залом лечебной физкультуры. Мы сотрудничаем с ревмоортопедическими клиниками Германии, Испании, Венгрии, Чехии, Словакии, Польши. Уровень ревмоортопедической хирургической помощи, которую получают пациенты нашего института, полностью соответствует ее уровню в ведущих специализированных клиниках Европы.

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

Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой

Елисеев М.С., Желябина О.В., Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Владимиров С.А., Корсакова Ю.О.,
Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

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

Предполагается, что ингибирование интерлейкина (ИЛ) 1 β может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако механизм этого влияния изучен недостаточно.

Цель исследования — оценить влияние терапии канакинумабом на параметры структурно-функциональных свойств сосудистого русла, жесткости сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование 20 больных хронической тофусной подагрой в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Среди пациентов было 17 (85%) мужчин и 3 (15%) женщины. Всем больным однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. Определение уровня высокочувствительного СРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления (АД), дуплексное сканирование сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа — КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте — СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции; уровень вЧСРБ измеряли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом, концентрацию ИЛ6 определяли с использованием технологии xMAP (Human Grp I Cytokine 27-plex panel) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США). Антигипертензивная, липидснижающая терапия во время исследования не изменялась. Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft/Inc., США).

Результаты. Медиана толщины КИМ при исследовании общей сонной артерии, исходно составлявшая 0,83 [0,71; 0,94] мм, к концу исследования снизилась до 0,74 [0,69; 0,84] мм ($p=0,022$). Медиана СПВА, имевшая исходное значение 14,12 [10; 17] м/с, к концу исследования снизилась до 13,1 [11; 14] м/с, но статистически недостоверно ($p=0,79$). Уменьшение СПВА относительно исходного уровня к концу исследования зарегистрировано у 13 (65%) пациентов: у 7 из них к концу исследования не было ни одного припухшего сустава и лишь у 5 уровень СРБ был >5 мг/л, что достоверно реже, чем у пациентов без положительной динамики этого индекса: у 6 (86%) из 7 ($p=0,043$). Через 14 и 120 дней динамика СПВА прямо коррелировала с изменением сыровоточного уровня СРБ ($p=0,012$ и $p=0,047$ соответственно), через 14 дней — с изменением сыровоточного уровня ИЛ6 ($p=0,003$). По результатам суточного мониторирования АД у пациентов до, через 14 и 120 дней после инъекции достоверного изменения АД не отмечалось. Средний уровень общего холестерина и триглицеридов не изменился.

Выводы. Ингибитор ИЛ1 β канакинумаб может положительно влиять на толщину КИМ и параметры артериальной жесткости. Влияние канакинумаба на структурно-функциональные свойства сосудистого русла зависит от выраженности противовоспалительного эффекта.

Ключевые слова: подагра; ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб; кардиоваскулярные заболевания; атеросклероз; артериальная жесткость.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Владимиров СА, Корсакова ЮО, Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7–14.

Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout

Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Markelova E.I., Novikova D.S., Vladimirov S.A., Korsakova Yu.O., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

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

It is suggested that interleukin (IL)-1 β inhibition may promote a reduction in the risk of cardiovascular diseases; however, the mechanism of this impact has not been adequately investigated.

Objective: to evaluate the impact of canakinumab therapy on the structural and functional properties of the vascular bed and the stiffness of the vessel wall.

Patients and methods. An open-labeled prospective study was conducted in 20 patients with chronic tophaceous gout at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Among the patients, there were 17 (85%) men and 3 (15%) women. All the patients received a single subcutaneous injection of canakinumab 150 mg. Estimation of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and IL-6 levels, 24-hour blood pressure (BP) monitoring, duplex scanning of the carotid arteries (intimamedia thickness (IMT)), and determination of central artery stiffness (aortic pulse wave velocity (APWW), m/sec) were done before and 14 and 120 days after drug administration; the level of hs-CRP was quan-

titatively measured using a high-sensitivity immunoturbidimetric assay and the concentration of IL-6 was determined by xMAP technology (Human Grp I Cytokine 27-plex panel on a BioPlex-200 analyzer (Bio-Rad, USA). Antihypertensive lipidlowering therapy was not changed during the investigation. Statistical analysis was carried out using a package of applied Statistica 10.0 programs (StatSoft/Inc., USA).

Results. Examination of the common carotid artery indicated that the median IMT that was 0.83 [0.71; 0.94] mm at baseline decreased to 0.74 [0.69; 0.84] mm by the end of the investigation ($p = 0.022$). The median APWV that was 14.12 [10; 17] m/sec at baseline dropped to 13.1 [11; 14] by the end of the investigation, but statistically insignificantly ($p = 0.79$). By the end of the investigation, there was a reduction in APWV as related to the baseline level in 13 (65%) patients: 7 of them had not one swollen joint and only 5 patients had a CRP level of > 5 mg/l, which was significantly less frequently than that in patients without positive changes in this index: in 6 (86%) of the 7 patients ($p = 0.043$). There was a direct correlation of changes in APW with those in serum CRP levels ($p = 0.012$ and $p = 0.047$, respectively) after 14 and 120 days and with those in serum IL-6 concentrations following 14 days ($p = 0.003$). 24-hour BP monitoring showed no significant BP change in the patients after 14 and 120 days after injection. The mean level of total cholesterol and triglycerides remained unchanged.

Conclusion. The IL-6 inhibitor canakinumab can have a positive effect on IMT and arterial stiffness. The effect of the drug on the structural and functional properties of the vascular bed is due to the magnitude of its anti-inflammatory activity.

Keywords: gout; interleukin-1 inhibitor canakinumab; cardiovascular diseases; atherosclerosis; arterial stiffness.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-7-14>

Значение сердечно-сосудистых заболеваний при подагре хорошо известно. Доказано, что именно кардиоваскулярные заболевания являются основной причиной смерти больных подагрой, у которых сердечно-сосудистая смертность превышает таковую в популяции [1–3].

При подагре высок риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности, почечной недостаточности, что может предопределять высокие показатели сердечно-сосудистой смертности у этих больных [4–7]. Вполне обоснованно и имеет под собой реальную доказательную базу мнение, что, помимо традиционных факторов риска, одной из важнейших причин этой ассоциации может быть свойственное подагре воспаление [8–10]. Есть данные, что активация иммунного ответа при подагре происходит благодаря взаимодействию кристаллов моноурата натрия с Toll-подобными рецепторами, что приводит в выработку провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β и (опосредованно) ИЛ6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , имеющих высокий проатерогенный потенциал [11, 12]. В опытах *in vivo* было показано, что генетическая инактивация и фармакологическое ингибирование ИЛ1 β способны уменьшить образование атеросклеротических бляшек в пределах корня аорты и торакоабдоминальной аорты, что указывает на проатерогенный потенциал ИЛ1 β и возможность борьбы с ним [13, 14]. Кроме того, повышенный уровень мочевой кислоты (МК) при подагре приводит к высвобождению миелопероксидазы из нейтрофилов, является посредником эндотелиальной дисфункции и воспаления и индуцирует окислительный стресс путем активации ксантиноксидазы, что также может играть роль в развитии атеросклеротического поражения и создавать риск сердечно-сосудистой смерти, особенно при хроническом воспалении [15–18].

Появляются первые данные о том, что уратснижающая терапия может уменьшать риск развития ИМ у больных подагрой [19], а проводимая пациентам с подагрой противовоспалительная терапия может иметь различный потенциал в отношении этого риска. Например, ретроспективный анализ показал, что у пациентов с подагрой прием колхицина отождествлялся с достоверно меньшей частотой ИМ при меньшем сыновоточном уровне высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) [20].

Предполагается, что антиатеросклеротическим действием могут обладать препараты, стойко ингибирующие ИЛ1 β [21], в частности канакинумаб — один из наиболее эффективных на сегодня препаратов для купирования подагрического артрита и профилактики его обострений [22]. В настоящее время проводятся проспективные исследования возможности применения препаратов, оказывающих противовоспалительное действие (канакинумаб, метотрексат — МТ), на отдаленные исходы сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Так, предварительные данные применения канакинумаба у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском показали, что его применение сопровождается значительным снижением сыновоточного уровня СРБ, ИЛ6, фибриногена, а также некоторым улучшением показателей обмена глюкозы [24]. Однако неизвестно, как противовоспалительное действие препарата связано с непосредственным влиянием на параметры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, в частности упругоэластические свойства сосудистого русла.

Цель исследования — оценить влияние терапии канакинумабом на структурно-функциональные свойства сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки.

Пациенты и методы. Проведено открытое проспективное исследование влияния короткого курса терапии канакинумабом у 20 больных хронической тофусной подагрой на показатели структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Среди обследованных было 17 (85%) мужчин и 3 (15%) женщины. Исследование было проведено в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с ноября 2013 г. по март 2014 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Критерии включения: подтверждение диагноза подагры посредством выявления кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержанием тофусов методом поляризационной микроскопии (микроскоп Olympus CX31-P); возраст старше 18 лет; неэффективность предшествующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП; постоянный прием >4 нед) или наличие абсолютных и/или относительных противопоказа-

ний к приему НПВП, колхицина и глюкокортикоидов (ГК); стабильные дозы принимаемых >3 мес препаратов (антигипертензивные, противодиабетические, липидснижающие).

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

Всем больным, включенным в исследование, однократно вводили канакинумаб 150 мг подкожно. За 1 день до инъекции больные прекращали прием НПВП или/и колхицина. Дополнительные инъекции канакинумаба, ГК в течение исследования не проводились. Все пациенты были обследованы до, на 14-й и 120-й дни после инъекции. Осмотр больного включал оценку клинических проявлений заболевания (число припухших суставов — ЧПС, наличие подкожных тофусов).

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливали в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. [25]. Сердечно-сосудистые катастрофы, такие как острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, острые артериальные тромбозы, были диагностированы на основании медицинской документации, консультаций кардиолога.

Лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, вчСРБ) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции; уровень вчСРБ измеряли количественно высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Концентрацию ИЛ6 в сыворотке крови определяли с использованием технологии xMAP (Human Grp I Cytokine 27-plex panel) на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, США).

У всех больных регистрировали электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях на кардиографе Fukuda (Япония). Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) с помощью портативной системы МнСДП (BPLab, Россия). Мониторирование осуществляли с интервалом в 15 мин днем и 30 мин ночью в течение 24–26 ч, с исключением из анализа установочных измерений. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили с использованием трехканального монитора («Астрокард», ЗАО «Медитек», Россия). Комплексное эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid 7 (США), ESAOTE TWICE (Италия) по стандартному протоколу с использованием следующих методик: двухмерная эхокардиограмма (ЭхоКГ), М-режим, доплеровская ЭхоКГ (режим импульсного и постоянно-волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока.

С целью диагностики субклинического атеросклероза пациентам выполняли ультразвуковую доплерографию сонных артерий. Исследование проводили на ультразвуко-

вой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Проявлением субклинического атеросклероза считали увеличение комплекса интима-медиа (КИМ) >0,9 мм; критериями наличия атеросклеротической бляшки в сонных артериях — локальное утолщение участка сонной артерии >50% по сравнению с окружающими участками или утолщение участка КИМ сонной артерии >1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [26].

Оценка скорости пульсовой волны в аорте (СПВА) проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии на артериографе Tensio Clinic TL1 (Tensio Med, Венгрия), все параметры рассчитывались автоматически с помощью компьютерной программы Tensio Clinic. Определяли основные характеристики артериальной ригидности (СПВА, в м/с).

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft/Inc., США). Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применены методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна–Уитни, значимость изменений показателей оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Сравнение качественных показателей проводилось при помощи критерия Пирсона. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод линейного корреляционного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. Все пациенты непрерывно принимали НПВП, 6 из них в комбинации с колхицином и/или ГК, и были рефрактерны к симптоматической терапии. У всех больных сыровоточный уровень МК превышал целевые показатели. Средний сыровоточный уровень вчСРБ составил 27,4 [5,6; 33,1] мг/дл.

Помимо показателей, отражающих тяжесть заболевания, обращала на себя внимание высокая коморбидность. Все больные имели диагноз АГ, среди других заболеваний наиболее часто встречались ИБС ($n=8$, 40%), ожирение ($n=7$, 35%), хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й стадии и выше (СКФ <60 мл/мин; $n=6$, 30%), ХСН ($n=5$, 25%), гиперхолестеринемия ($n=13$, 65%). В регулярном приеме диуретиков нуждались 6 (30%) больных, каждый второй принимал препараты ацетилсалициловой кислоты (см. табл. 1).

Динамика клинических проявлений подагры, оцененная через 14 и 120 дней после инъекции канакинумаба, свидетельствовала об эффективности препарата. Через 14 дней после инъекции канакинумаба у 10 (50%) больных артрит купировался полностью, потребность в постоянном приеме противовоспалительных препаратов оставалась только у 3 пациентов. ЧПС уменьшилось с 8 [2; 13] до 3 [0; 4] через 14 дней ($p=0,0002$) и до 1 [0; 1] через 120 дней ($p<0,0001$), сыровоточный уровень вчСРБ — с 27,4 [5,6; 33,1] мг/л до 4,1 [1,6; 7,7] мг/л через 14 дней ($p<0,0001$) и до 8,3 [2,7; 11,5] мг/л через 120 дней ($p=0,0019$). Также зафиксировано снижение сыровоточного уровня ИЛ6 через 14 дней после введения канакинумаба (табл. 2). Существенного изменения сыровоточных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

уровней общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) на протяжении исследования не отмечено.

По данным суточного мониторинга АД, среднесуточные значения систолического АД снизились через 2 нед в среднем на 0,5 мм рт. ст. (с $129,1 \pm 14,7$ до $128,6 \pm 12,5$ мм рт. ст.), а через 120 дней — на 2,6 мм рт. ст. (до $126,5 \pm 12,6$ мм рт. ст.), диастолического АД — соответственно на 1,2 мм рт. ст. (с $81,4 \pm 9,1$ до $80,2 \pm 8,6$ мм рт. ст.) и 1,4 мм рт. ст. (до $80,0 \pm 8,8$ мм рт. ст.), но эти различия не были достоверными.

Анализ динамики показателей, отражающих суточный ритм АД, продемонстрировал уменьшение числа «нон-дипперов» — пациентов с недостаточным снижением ночного АД (<10%). Если исходно их было 12 (60%), то через 120 дней после инъекции число таких пациентов снизилось до 8 (40%). Соответственно число пациентов-«дипперов», перед инъекцией составлявшее 5 (25%), увеличилось до 9 (50%; $p=0,18$), а «найт-пикеров» оставалось прежним до конца исследования — 3 (15%) пациента. В то же время у всех 4 пациентов, которые исходно были отнесены к «нон-дипперам» и у которых нормализовались ночной ритм и АД, клинический эффект канакиумаба оказался достаточным для полного купирования артрита, и они не принимали НПВП на протяжении всего исследования.

Отмечено также изменение показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, в частности уменьшение толщины КИМ сонной артерии через 120 дней после инъекции канакиумаба (табл. 3).

Медиана СПВА, исходно составившая $14,12 [10; 17]$ м/с, к концу исследования снизилась до $13,1 [11; 14]$ м/с, что не было статистически достоверным ($p=0,79$). Однако улучшение СПВА прямо ассоциировалось со снижением сывроточного уровня вчСРБ и купированием артрита. Так, снижение СПВА относительно исходной к концу исследования зарегистрировано у 13 (65%) пациентов: у 7 (35%) из них к концу исследования не было ни одного припухшего

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

Параметр	Показатель
Возраст, годы, $M \pm SD$	$53,8 \pm 12,3$
Длительность заболевания, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	$14,6 [10,1; 18,8]$
ЧПС, $Me [Q_1; Q_3]$	8 [2; 13]
Сывороточный уровень МК, $mmol/l$, $M \pm SD$	$486,3 \pm 135,2$
Подкожные тофусы, n (%)	20 (100)
НПВП >4 нед, n (%)	20 (100)
НПВП + колхицин и/или ГК, n (%)	6 (30)
ИМТ, kg/m^2 , $M \pm SD$	$28,5 \pm 4,8$
Ожирение, n (%)	7 (35)
АГ, n (%)	20 (100)
СД 2-го типа, n (%)	2 (10)
ИБС, n (%)	8 (40)
ХСН, n (%)	5 (25)
ХБП >2 (СКФ <60 мл/мин), n (%)	6 (30)
Нефролитиаз, n (%)	9 (45)
Гиперхолестеринемия (>200 мг/дл)	13 (65)
Салицилаты, n (%)	10 (50)
Прием алкоголя, n (%)	2 (10)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

сустава и только у 5 (38%) определялось значение вчСРБ >5 мг/дл, т. е. достоверно реже, чем у пациентов без положительной динамики СПВА: у 6 (86%) из 7 ($p=0,043$). Медиана сывроточного уровня вчСРБ к концу исследования у них была также ниже, чем у пациентов без динамики этого показателя: $2,7 [2,3; 7,7]$ мг/дл против $11,5 [6,9; 17,7]$ мг/дл ($p=0,0084$). Сывроточный уровень ИЛ6 на 120-й день у пациентов со снижением СПВА относительно исходной также был ниже, чем у пациентов без положительной динамики СПВА: $5,9 [3,9; 7,7]$ пг/мл против $12,6 [10,8; 22,4]$ пг/мл ($p=0,44$).

Обсуждение. Проблема кардиоваскулярной патологии при подагре во многом связана с развитием и прогрессирова-

Таблица 2. Динамика показателей через 14 и 120 дней после введения канакиумаба

Показатель	Исходно	Через 14 дней	p	Через 120 дней	p
Сывороточный уровень вчСРБ, мг/дл	$27,4 [5,6; 33,1]$	$4,1 [1,6; 7,7]$	<0,0001	$8,3 [2,7; 11,5]$	0,0019
Сывороточный уровень вчСРБ >5,0 мг/дл, n (%)	18 (90)	6 (30)	<0,0001	11 (55)	0,014
ЧПС, $Me [Q_1; Q_3]$	8 [2; 13]	3 [0; 4]	0,0002	1 [0; 1]	<0,0001
Уровень ИЛ6, пг/мл	$54,83 [5,47; 17,83]$	$5,94 [3,07; 7,76]$	0,046	$40,7 [4,94; 14,04]$	0,813
Уровень общего ХС, $mmol/l$	$5,37 \pm 1,58$	—	—	$5,23 \pm 1,37$	0,82
Уровень ТГ, $mmol/l$	$2,8 \pm 1,96$	—	—	$2,36 \pm 0,65$	1,00

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Динамика толщины КИМ сосудистой стенки общей сонной артерии, СПВА

Показатель	До инъекции (1)	Через 14 дней после инъекции (2)	Через 120 дней после инъекции (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃
КИМ общей сонной артерии	0,83 [0,71; 0,94]	0,81 [0,69; 0,87]	0,74 [0,69; 0,84]	0,15	0,022
СПВА, м/с	14,12 [10; 17]	14 [11; 17]	13,1 [11; 14]	1	0,79

нием атеросклеротического поражения сосудов вследствие индуцированного кристаллами моноурата натрия воспаления сосудистой стенки [27, 28]. Так, по последним данным, один из основных механизмов, определяющих процесс атерогенеза, может быть непосредственно связан с активацией макрофагов путем соединения с их Nod-подобными рецепторами соответствующих эндогенных лигандов (в качестве которых могут выступать, как предполагается, кристаллы ХС, а при подагре — кристаллы МК), тем самым запускается каскад внутриклеточных реакций, в результате которых происходит транслокация в ядро транскрипционного фактора NF- κ B, непосредственно связывающегося с промоторными участками генов, активирующих продукцию провоспалительных цитокинов (в данном случае активной формы ИЛ1 β). Это, в свою очередь, ведет к быстрому увеличению гладкой мускулатуры сосудистой стенки, повышению уровня ИЛ6 и СРБ, обеспечивая тем самым поддержание сосудистого воспаления и прогрессирование атеросклероза [29–31].

Частично на основании этих данных и было выдвинуто предположение, что таргетная стратегия лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний должна иметь противовоспалительную направленность, хотя на практике подобный подход в настоящий момент сводится к назначению ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы (статинов) и аспирина. В обоих случаях противовоспалительный эффект этих препаратов рассматривается как дополнительный к другим основным их механизмам. Таким образом, применение препаратов, ингибирующих ИЛ1 β , представляется весьма перспективным, в том числе у пациентов с подагрой, развитие артрита при которой определяется преимущественно синтезом ИЛ1 β [21, 22, 32].

Для оценки эффективности ингибитора ИЛ1 β канакинумаба, помимо определения сыровоточного уровня ИЛ6 и СРБ, мы изучали также показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки: региональную артериальную жесткость артерий (СПВА), толщину КИМ артерий.

Влияние хронического воспаления при подагре на атерогенез показано в двух клинических исследованиях, продемонстрировавших, во-первых, большую частоту выявления субклинического атеросклероза по данным сонографии у пациентов с подагрой по сравнению с пациентами с асимптоматической гиперурикемией и, пусть в меньшей степени, с ревматоидным артритом (РА) при выявленной независимой ассоциации между наличием тофусов и атеросклеротических бляшек и, во-вторых, больший сыровоточный уровень СРБ, определенный в межприступном периоде, у больных подагрой с наличием сонографических признаков атеросклероза [33, 34].

В нашем исследовании при сонографии каротидных артерий атеросклеротические бляшки выявлены у 17 (85%) пациентов, что намного чаще, чем в работе S. Sukurova и соавт. [33] — у 16 из 55 пациентов с подагрой (29,1%); толщина

КИМ, по нашим данным, также была немного большей — 0,83 [0,71; 0,94] мм против 0,730 $\pm$ 0,19 мм. В связи с этим следует отметить, что у всех наших пациентов имелись полиартрит, тофусы (что указывало на наличие выраженного воспалительного процесса), множество сопутствующих заболеваний, также сопряженных с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Особого внимания заслуживают полученные нами результаты, указывающие на влияние ингибирования ИЛ1 β на показатели сосудистого русла. Так, данные о возможности уменьшения толщины КИМ по сравнению с исходными значениями у части больных подагрой при ингибировании ИЛ1 β могут иметь принципиальное прогностическое значение, учитывая, что именно эндотелиальная дисфункция, прогрессирование процессов ремоделирования в сосудистом русле являются отражением развития и прогрессирования атеросклероза [35–37]. Например, по данным M.L. Bots и соавт. [38] (Роттердамское исследование), увеличение толщины КИМ уже в диапазоне нормальных значений (с 0,75 до 0,91 мм) сопровождается ростом относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза. Увеличение этого показателя всего на 0,1 мм ассоциируется с повышением риска ИМ на 11%, а его увеличение в диапазоне от 0,6 до 1 мм (по данным исследования ARIC) — с возрастанием риска развития ИБС в 4,3 раза у мужчин и в 19,5 раза у женщин [39].

Описана возможность стойко контролировать воспаление при применении канакинумаба, в том числе при назначении его пациентам с наиболее тяжелым течением подагры и при проведении им уратснижающей терапии [40, 41]. В то же время мы не встретили в литературе данных о влиянии противовоспалительной терапии на эндотелиальную функцию у пациентов с подагрой. Однако подобные работы были проведены при РА, при котором основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний является хроническое воспаление, выраженность которого независимо коррелирует с наличием эндотелиальной дисфункции [42, 43]. Эти данные весьма неоднозначны. D. Hürlimann и соавт. [44] показали, что краткосрочное назначение ингибиторов ФНО α 11 пациентам с РА приводило к улучшению эндотелиальной функции. С. Gonzalez-Juanatey и соавт. [45], наблюдавшие 8 пациентов с РА, получавших терапию ингибиторами ФНО α на протяжении 3 лет, не выявили у них значительной динамики толщины КИМ, что, учитывая длительность наблюдения, тем не менее следует рассматривать как благоприятный результат, отражающий отсутствие прогрессирования атеросклероза. В другом исследовании инъекции инфликсимаба приводили к улучшению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации в ближайшие дни после инфузии препарата, причем раньше, чем было зарегистрировано снижение индекса активности РА, но без изменения толщины КИМ через 18 мес терапии [46]. Однако в одном из наиболее крупных подобных исследований, включавшем 35 пациентов с ранним РА, было показано, что

через 1 год комбинированной терапии МТ с гидроксихлорохином и/или сульфасалазином средняя толщина КИМ достоверно уменьшалась (на 14% от исходных значений) при ожидаемом снижении СОЭ, вЧСРБ, индексов DAS28 и HAQ-DI, при отсутствии динамики сывороточных уровней липидов, что подтверждает идею о реальной возможности замедлять прогрессирование атеросклероза путем адекватного контроля воспаления [47].

Другим показателем, который мы определяли путем динамического измерения СПВА, была артериальная ригидность, считающаяся наряду с толщиной КИМ основным методом оценки состояния стенки артерий. Увеличение СПВА регистрируется уже в ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности [48–50]. Мы не выявили достоверного снижения СПВА ни через 14, ни через 120 дней после инфузии канакинумаба, тем не менее уменьшение СПВА происходило именно у пациентов, у которых были достигнуты хороший клинический эффект терапии и снижение уровня вЧСРБ. Это существенно отличается от результатов, полученных D. Vassilopoulos и соавт. [51], отметивших положительную динамику СПВА у пациентов с РА, в течение 12 нед получавших ингибитор ФНО α адалимумаб, вне связи с выраженностью клинического эффекта препара-

та; авторы предположили наличие прямого защитного эффекта на сосудистую стенку, не зависящего от противовоспалительного действия. Применение же в схожем исследовании другого ингибитора ФНО α этанерцепта не привело к изменению СПВА [52]. Не отмечено и влияния на СПВА и показатели, отражающие функцию эндотелия, как селективных, так и неселективных в отношении циклооксигеназы 2 НПВП [53].

Средние показатели АД, измеренные при суточном мониторинговании, не продемонстрировали существенной динамики. Сывороточный уровень общего ХС в процессе наблюдения за пациентами также был стабилен, что снижает вероятность влияния на исследуемые параметры сосудов указанных факторов. Не продемонстрировано ранее и какого-либо влияния на СПВА и приема аллопуринола, что также уменьшает вероятность действия данного препарата на исследуемые параметры сосудистой стенки [54].

Таким образом, анализ полученных данных, свидетельствующих о благоприятном эффекте ингибирования ИЛ1 β у пациентов с хронической тофусной подагрой на структурно-функциональные свойства сосудистого русла, позволяет предположить возможность влияния подобной терапии на развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, что диктует необходимость дальнейшего изучения потенциальных эффектов ингибиторов ИЛ1.

ЛИТЕРАТУРА

- Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul;106(7):647–58. doi: 10.1093/qjmed/hct083. Epub 2013 Apr 5.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1104–10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104.
- Елисеев МС, Денисов ИС, Барскова ВГ. Оценка выживаемости больных подагрой. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):45–50. [Eliseev MS, Denisov IS, Barskova VG. Assessment of survival in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):45–50. (In Russ.)].
- Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):111–7. doi: 10.1093/rheumatology/kes169. Epub 2012 Jul 10.
- Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2251–9. doi: 10.1093/rheumatology/kes293. Epub 2013 Sep 17.
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282. Print 2012.
- Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1166–72. doi: 10.3899/jrheum.121061. Epub 2013 May 15.
- Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Pijoan JI, et al. Presence of tophi and high level hyperuricemia are associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):177–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421. Epub 2013 Jan 12.
- Eliseev MS, Denisov IS, Gluhova SI, Barskova VG. Independent risk factors for cardiovascular events in male patients with gout: results of the 7-year prospective follow-up study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(S3):95.
- Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):91–8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2. Epub 2013 Aug 30.
- Chen CJ, Shi Y, Hearn A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2262–71.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2936–46.
- Bhaskar V, Yin J, Mirza AM, et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011 Jun;216(2):313–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.026. Epub 2011 Feb 24.
- Kirri H, Niwa T, Yamada Y, et al. Lack of interleukin-1 beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Apr 1;23(4):656–60. Epub 2003 Feb 27.
- Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, et al. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1958–65. doi: 10.1093/rheumatology/keu218. Epub 2014 Jun 4.
- Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 16;55(11):1276–82. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.050.
- Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005 Nov;59(11):1276–82.
- Neogi T, George J, Rekhraj S, et al. Are either or both hyperuricaemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):327–38. doi: 10.1002/art.33369.
- Grimaldi-Bensouda L, Alporovitch A, Aubrun E, et al; PGRx MI Group. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction.

- Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):836-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202972. Epub 2014 Jan 6.
20. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012 Jul;39(7):1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533. Epub 2012 Jun 1.
21. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):540-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehz398. Epub 2013 Nov 7.
22. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможности противовоспалительной терапии при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):428-31. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):428-31. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1255>
23. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the cirt and cantos trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124:174-90.
24. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2012 Dec 4;126(23):2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556. Epub 2012 Nov 5.
25. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6)Прил 2. 32 с. [Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Recommendations of experts of Russian scientific society of cardiology (second revision). *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2009;8(6)suppl 2. 32 p. (In Russ.)].
26. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Комитет экспертов РКО. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6) Прил 2: 1-64. [National recommendations on cardiovascular prevention. The Committee of experts of Russian society of cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2011;10(6) Suppl 2:1-64. (In Russ.)].
27. Ильиных ЕВ, Барскова ВГ, Александрова ЕН и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):33-7. [Il'inykh EV, Barskova VG, Aleksandrova EN, et al. C-reactive protein in gouty arthritis: relationship with cardiovascular pathology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(6):33-7. (In Russ.)].
28. Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703-10. [Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):703-10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10>
29. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):578-89. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Epub 2013 Sep 10.
30. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Jul 14;35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203. Epub 2014 May 26.
31. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010 Apr 29;464(7293):1357-61. doi: 10.1038/nature08938.
32. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012. Epub 2011 Sep 14.
33. Cukurova S, Pamuk ÖN, Ünü E, et al. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2012 Jun;32(6):1769-73. doi: 10.1007/s00296-011-1900-4. Epub 2011 Mar 27.
34. Ильина АЕ, Варфоломеева ЕА, Волков АВ и др. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой. Терапевтический архив. 2009;81(10):45-9. [Il'ina AE, Varfolomeeva EA, Volkov AV et al. The relationship between the thickness of the intima-media thickness, risk factors for cardiovascular disease and C-reactive protein levels in patients with gout. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(10):45-9. (In Russ.)].
35. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med.* 2003 Jun;24(3):162-74.
36. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Bundle branch blocks and the risk of mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Jan 7. [Epub ahead of print].
37. Dijk JM, van der Graaf G, Bots ML, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1971-8. Epub 2006 Jul 11.
38. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
39. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 1995 Mar;26(3):386-91.
40. Елисеев МС, Желябина ОВ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Опыт применения ингибитора интерлейкина 1 β канакинумаба у больного с хронической тофусной подагрой. Научно-практическая ревматология 2014;52(1):99-101. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Barskova VG, Nasonov EL. Experience of administration of canakinumab, an interleukin 1 β inhibitor, in a patient with chronic tophaceous gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):99-101. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-99-101>
41. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1264-71. doi: 10.1136/ard.2010.144063. Epub 2011 May 3.
42. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.* 2003 Jul;48(7):1833-40.
43. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921. Epub 2015 Feb 26.
44. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2184-7.
45. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun 15;51(3):447-50.

46. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2009 Jan-Feb;38(1):6-10. doi: 10.1080/03009740802363768.
47. Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):48-54. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027. Epub 2013 Feb 12.
48. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
49. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605. Epub 2006 Sep 25.
50. Sheng CS, Li Y, Li LH, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension*. 2014 Nov;64(5):1124-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04063. Epub 2014 Aug 4.
51. Vassilopoulos D, Gravos A, Vlachopoulos C, et al. Adalimumab decreases aortic stiffness independently of its effect in disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb;34(2):359-64. doi: 10.1007/s10067-014-2718-8. Epub 2014 Jun 15.
52. Daien CI, Fesler P, du Cailar G, et al. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):881-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201489. Epub 2012 Aug 7.
53. Wong M, Jiang BY, McNeill K, et al. Effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibition on endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;36(4):265-9.
54. Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):101-9. doi: 10.1007/s00296-013-2857-2. Epub 2013 Sep 12.

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

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена: клинические аспекты

Егорова О.Н., Белов Б.С., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г., Карпова Ю.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИПВК) относится к редким заболеваниям из группы системных болезней соединительной ткани. Верификация диагноза ИПВК является трудной задачей, так как до настоящего времени нет четких диагностических тестов для определения этого заболевания.

Цель исследования — изучение особенностей клинической картины и данных дополнительных исследований ИПВК как одного из вариантов лобулярного панникулита (ЛПн).

Пациенты и методы. Обследовано 19 больных (2 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 32 до 71 года с ИПВК. Средняя длительность заболевания составляла $65,1 \pm 11,3$ мес.

Результаты. Данные анамнеза у 12 больных позволили выделить три предполагаемых фактора развития заболевания: хирургическое вмешательство (у 6), переохлаждение (у 4) и острая респираторно-вирусная инфекция (у 2). У 10 (53%) больных в возрасте 47–71 года индекс Кетле достигал $31,8 \pm 7,2$ см/кг, что позволило диагностировать ожирение II степени. В зависимости от клинических проявлений выделено три формы ИПВК: узловатая (10 больных), бляшечная (6) и инфильтративная (3). Симптом «блюдца» имелся у 74% пациентов, в том числе во всех наблюдениях при хроническом течении ($p=0,02$). Количество пораженных участков достоверно отличалось при узловатой и бляшечной формах ($p=0,01$). По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (80%) и специфичности (83%) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли у пациентов с этими формами соответствовали точке разделения 60 мм, при этом прогностическая ценность положительного результата составляла 0,89 (ДИ 0,71–1,1; $p=0,011$). У 3 больных инфильтративная форма была представлена типичной клинической картиной (показатели по ВАШ боли — $83,1 \pm 12,5$ мм), причем у 1 из них выявлен мезентериальный панникулит. Показана корреляция ($p=0,02$; $r=0,5$) между уровнем СРБ и формой заболевания, причем уровень СРБ был максимальным при инфильтративной форме ИПВК. При патоморфологическом исследовании биоптата кожи и подкожной жировой клетчатки из узла, проведенном у всех пациентов, определялись диффузная лейколимфоцитарная инфильтрация, единичные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов.

Выводы. ИПВК представляет собой клинический вариант ЛПн, требующий проведения развернутого диагностического поиска.

Ключевые слова: идиопатический панникулит Вебера–Крисчена; формы; течение.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ, Карпова ЮА. Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена: клинические аспекты. Современная ревматология; 2016;10(1):15–20.

Weber-Christian disease (idiopathic panniculitis): Clinical aspects
Egorova O.N., Belov B.S., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G., Karpova Yu.A.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Weber-Christian disease (WCD), or idiopathic panniculitis, refers to rare diseases from a group of systemic connective tissue diseases. To verify the diagnosis of WCD is a difficult task, for there are no precise diagnostic tests for this disease.

Objective: to study the clinical features and additional investigation data of WCD as one of the variants of lobular panniculitis (LP).

Subjects and methods. Nineteen patients (2 men and 17 women) aged 32 to 71 years with WCD were examined. The average disease duration was 65.1 ± 11.3 months.

Results. The medical history data of 12 patients could identify three suspected factors of disease development: surgical intervention ($n=6$); supercooling ($n=4$), and acute respiratory viral infection ($n=2$). In 10 (53%) patients aged 47–71 years, the Quetelet index was as high as 31.8 ± 7.2 cm/kg, which allowed grade 2 obesity to be diagnosed. According to its clinical manifestations, there were 3 WCD forms: nodular ($n=10$), plaque ($n=6$), and infiltrative ($n=3$). The saucer symptom was present in 74%, including in all cases of the chronic course ($p=0.02$). The number of affected areas significantly differed in the nodular and plaque forms ($p=0.01$). ROC analysis showed that the optimal values of sensitivity (80%) and specificity (83%) on visual analog scale (VAS) in patients with these forms corresponded to a separation point of 60 mm, with the prognostic value of a positive result being 0.89 (CI 0.71–1.1; $p=0.011$). The infiltrative form showed a typical clinical picture (VAS, 83.1 ± 12.5 mm) in 3 patients, one of them was found to have mesenteric panniculitis. The level of C-reactive protein was shown to be correlated with the form of the disease; the former being maximal in infiltrative WCD. The pathomorphological examination of skin and subcutaneous fat biopsy specimens from the nodule of all the patients detected diffuse leukolymphocytic infiltration, single multinucleated cells, necrotic foci, and lipocyte proliferation.

Conclusion. WCD is a clinical variant of LP, which requires an extended diagnostic search.

Keywords: Weber-Christian disease; idiopathic panniculitis; forms; course.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG, Karpova YuA. Weber-Christian disease (idiopathic panniculitis): Clinical aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):15–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-15-20>

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИПВК, син.: болезнь Вебера–Крисчена, спонтанный панникулит, идиопатический лобулярный панникулит – ЛПн – и др.) – редкое и малоизученное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими некротическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также поражением внутренних органов. Согласно МКБ-10, ИПВК относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6).

Несмотря на длительный период изучения, в настоящее время нет единой концепции этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жирового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [1–4].

Верификация диагноза ИПВК является трудной задачей, так как пока не разработаны четкие диагностические тесты для определения этого заболевания.

Отсутствует и общепринятая классификация ИПВК. Предложено выделять три его клинические формы: узловатую, бляшечную и инфильтративную [5].

Часто ИПВК сопровождается лихорадкой (до 41 °С), слабостью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, полиартралгиями, артритом, миалгиями, поражением орбит и вовлечением в воспалительный процесс брыжейки [1, 3–5].

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической симптоматики и подтверждают при патоморфологическом исследовании биоптата кожи и ПЖК из области узла, при котором выявляют ЛПн [1, 3, 5–16].

В имеющихся публикациях описаны клинические случаи ИПВК, что не позволяет полностью оценить клинико-лабораторные особенности отдельных его форм [10, 12, 14–16].

Целью настоящего исследования явилось сопоставление особенностей клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований ИПВК как одного из вариантов ЛПн.

Пациенты и методы. В исследование включено 19 пациентов (2 мужчины и 17 женщин) в возрасте от 32 до 71 года с верифицированным диагнозом ИПВК. Средняя длительность заболевания составила $65,1 \pm 11,3$ мес (см. таблицу), в том числе у 5 больных – $9,3 \pm 1,8$ мес. Пациенты были направлены в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с диагнозами: «узловатая эритема», «панникулит» или «васкулит».

В исследование не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременностью и лактацией.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Всеми пациентами, вошедшими в исследование, подписано информированное согласие.

Обследование проводили по разработанному нами диагностическому алгоритму [17], который включал:

1. Сбор анамнеза с акцентом на период года, когда возникло заболевание, сведения о наличии хронических заболеваний, аллергический статус и др.

2. а – клиническое обследование по органам и системам [1, 3];

б – характеристику поражения кожи, с этой целью оценивали количество, размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность пальпаторной боли, которую определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя;

в – определение индекса массы тела с помощью индекса Кетле (ИК). Рост, см

$$\text{ИК} = \frac{\text{Масса, кг}}{\text{Рост, см}^2}$$

ИК 18,5–24,9 см/кг свидетельствует об оптимальной массе тела, <18,5 см/кг – о недостаточной массе тела, >25–30 см/кг – об избыточной массе тела, 30–35 см/кг – об

Характеристика больных ИПВК (n = 19)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины)	2/17
Возраст, годы	40,2±7,6
Длительность заболевания, мес	65,1±11,3
ИК	31,8±7,2 10 (53)
Форма ИПВК:	
узловатая	10 (53)
бляшечная	6 (31)
инфильтративная	3 (16)
Локализация уплотнения:	
верхние конечности	15 (79)
нижние конечности	13 (68)
туловище	11 (58)
смешанная	16 (84,2)
Количество уплотнений:	
узловатая форма	5–10 (67)
бляшечная форма	3–5 (83)
инфильтративная форма	3–7 (100)
ВАШ боли в области уплотнения, мм:	
узловатая форма	45,2±26,7
бляшечная форма	69,4±20,3
инфильтративная форма	83,1±12,5
СОЭ, мм/ч:	
узловатая форма	19,7±18,3
бляшечная форма	29,1±21,3
инфильтративная форма	33,2±24,7
Титр СРБ, мг/л:	
узловатая форма	5,0±13,1
бляшечная форма	14,8±6,0
инфильтративная форма	72,3±25,4

Примечание. Средние значения представлены как $M \pm \delta$, остальные показатели – как n (%).



Рис. 1. Узловатая форма ИПВК, симптом «блюдца» (стрелка)

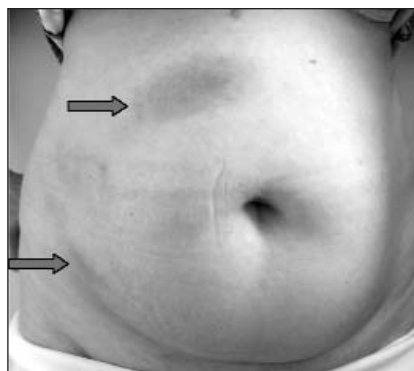


Рис. 2. Бляшечная форма ИПВК, симптом «блюдца» (стрелки)



Рис. 3. Инфильтративная форма ИПВК, симптом «блюдца» (стрелка)

ожирении I степени, 33–40 см/кг – об ожирении II степени и >40 см/кг – об ожирении III степени.

3. Лабораторно-инструментальное исследование, которое включало определение сывороточной концентрации α_1 -антитрипсина, амилазы, липазы, трипсина, ферритина, креатинфосфокиназы, СРБ, АНФ-Нер₂, dsДНК, ANCA, Scl-70, ревматоидного фактора, а также компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

4. Биоптаты кожи и ПЖК брали из очагов наибольшего поражения с последующим патоморфологическим исследованием.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов применяли методы: 2-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов; непараметрические тесты: U-тест по методу Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты. Наиболее частыми причинами возникновения ИПВК у наших пациентов были хирургическое вмешательство (у 6), в том числе удаление кисты яичника (у 1), аппендэктомия (у 1), вскрытие флегмоны кисти (у 1), хирургическое прерывание беременности (у 2), хирургическое лечение травмы, полученной в автоаварии (у 1), а также переохлаждение (у 4) и ОРВИ-подобное заболевание (у 2). У 7 пациентов установить причину ИПВК не удалось. Первые болезненные уплотнения после возможных провоциру-

ющих факторов возникали через $1,2 \pm 0,6$ мес. Обращала на себя внимание сезонность развития заболевания: у 10 пациентов ИПВК развился в холодное время года (с октября по апрель). У 6 больных такой связи не выявлено.

На догоспитальном этапе фигурировали диагнозы: «узловатая эритема» (13), «васкулит» (4) и «панникулит» (2). Диагноз ИПВК не был установлен ни у одного больного. В 79% случаев лечение проводили антибактериальными препаратами, в 47% – нестероидными противовоспалительными препаратами, в 16% – глюкокортикоидами (ГК) и в 37% – хирургическим путем (иссечение уплотнения). У 6 (32%) больных отмечался временный положительный эффект лечения в течение $1,3 \pm 0,5$ мес.

У половины больных (53%) более старшего возраста (47–71 года) диагностировано ожирение II степени (ИК $31,8 \pm 7,2$ см/кг; см. таблицу).

Начало болезни у всех больных характеризовалось недомоганием, полиартралгиями, повышением температуры тела от $37,5$ до 40°C , а также головной болью (9) и миалгиями (14). На этом фоне у всех 19 пациентов возникли болезненные (от 40 до 100 мм по ВАШ) гиперемизированные узлы на туловище (11), верхних (15) и нижних (13) конечностях. У большинства больных (16) они имели смешанную локализацию (см. таблицу), а их количество колебалось от 3 до 10 (17 больных). Ни у одного пациента не зафиксированы узлы на лице (!).

Анализ клинических проявлений позволил выделить три формы ИПВК (см. таблицу): узловатую (у 10 пациентов; рис. 1), бляшечную (у 6; рис. 2) и инфильтративную (3; рис. 3). Для узловатой формы характерно четкое отграничение узлов от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания варьировала от цвета нормальной кожи до ярко-розовой, а диаметр уплотнения колебался от нескольких миллиметров до 5 см (см. рис. 1). При бляшечной форме отдельные узлы образовывали плотноэластический бугристый конгломерат, цвет кожи над ним варьировал от розового до синюшно-багрового (см. рис. 2). Инфильтративный вариант характеризовался возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, при вскрытии очага выделялась желтая маслянистая масса (см. рис. 3).

У наших пациентов наблюдались все формы заболевания, ранее описанные другими исследователями [4, 5, 11, 15, 16]. В дальнейшем у 4 больных отмечалось сочетание разных форм ИПВК или переход одной формы в другую, т. е. заболевание носило смешанный характер.

В 74% случаев при длительности болезни более 12 мес выявлен симптом «блюдца», обусловленный поствоспалительными изменениями ПЖК (см. рис. 1–3).

Влияние длительности заболевания на развитие той или иной клинической формы показало статистически значимые различия между узловатой ($106,5 \pm 31,8$ мес) и бляшечной ($29,5 \pm 13,7$ мес) формами ($Z = 2,29$; $p = 0,02$).

Распространенность узлов, их окраска в зависимости от продолжительности и формы заболевания значимых разли-

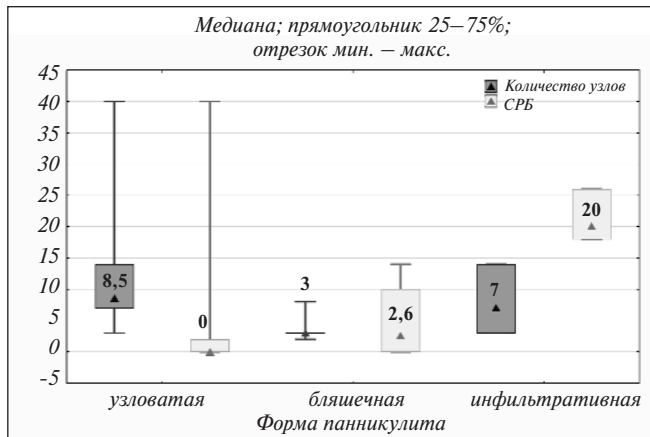


Рис. 4. Количество узлов и уровень СРБ в зависимости от формы ИПВК

чий не имели. Некоторое различие отмечено в локализации узлов. При длительном течении заболевания узлы чаще локализовались на бедрах (79%) и туловище (71%) по сравнению с пациентами, у которых длительность заболевания составила $9,3 \pm 1,8$ мес (20% соответственно) и узлы локализовались на верхних конечностях и голенях ($p=0,02$).

Имелось достоверное ($p=0,01$) различие в количестве пораженных участков: при узловой форме (67% случаев) число пораженных участков кожи варьировало от 5 до 10 (Ме 8,5), тогда как при бляшечной форме у 83% больных наблюдалось ≤ 5 узлов (Ме 3). Инфильтративная форма занимала промежуточное положение по количеству узлов (до 7 узлов; рис. 4; см. таблицу).

Необходимо отметить различия в интенсивности боли при разных формах заболевания: минимальные значения по ВАШ боли наблюдались при узловой форме ($45,2 \pm 26,7$ мм; $p=0,0136$), тогда как при бляшечной форме этот показатель был значительно выше ($69,4 \pm 20,3$ мм; $p=0,0136$; см. таблицу). По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (80%) и специфичности (83%) ВАШ боли у больных с этими формами соответствовали точке разделения 60 мм, при этом прогностическая ценность положительного результата (ППР) составляла 0,89 (ДИ 0,71–1,1; $p=0,011$), что указывает на высокую клиническую информативность этого показателя (рис. 5).

Инфильтративная форма была представлена типичной клинической картиной ($83,1 \pm 12,5$ мм по ВАШ) у 3 больных (см. таблицу), у одной из них выявлен мезентериальный панникулит, для которого было характерно наряду с типичной клинико-лабораторной картиной ИПВК наличие боли в животе и экстенсивное утолщение брыжейки тонкой кишки, выявленное при КТ брюшной полости.

Поражение кожи ассоциировалось с полиартралгиями (16 больных) и/или миалгиями (14). Повышение температуры тела отмечено у 13 пациентов, причем в 100% случаев при инфильтративной форме ($38,6 \pm 0,6$ °C), у 70% больных с узловой формой ($37,2 \pm 0,8$ °C) и у 50% с бляшечной ($37,9 \pm 0,005$ °C). Статистически значимых различий между лихорадочной реакцией и формами заболевания не выявлено.

У 15 больных зафиксировано повышение СОЭ до $27,8 \pm 12,8$ мм/ч, но значимых различий в зависимости от длительности и формы заболевания не выявлено, хотя для инфильтративной формы характерны более высокие показате-

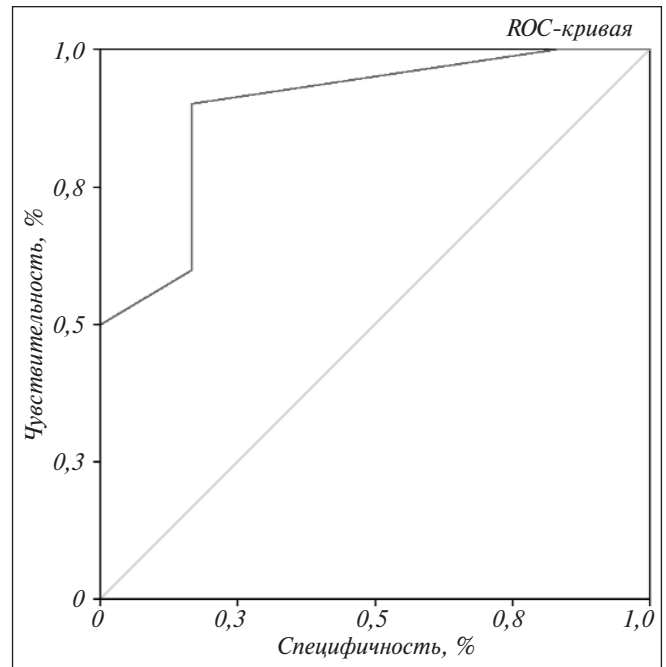


Рис. 5. Показатели ROC-кривой ВАШ боли при ИПВК ($n=19$). ППР = 0,89 (эффективность теста очень хорошая), чувствительность — 80%, специфичность — 83%; верхняя граница нормы (точка разделения) — 2,3

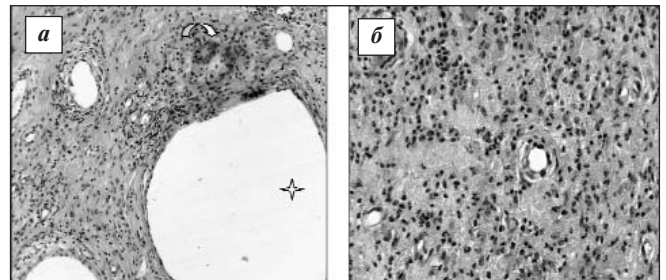


Рис. 6. Подкожный узел при ИПВК: а — кистозные образования (звездочка), гигантские многоядерные клетки (стрелка); б — воспалительно-клеточный инфильтрат из лимфоцитов, лейкоцитов и эозинофилов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250

ли СОЭ. Аналогичная тенденция отмечена и для СРБ ($p=0,02$; $r=0,5$; см. рис. 4 и таблицу).

При узловой форме с многочисленными, но мелкими узлами (Ме 7) уровень СРБ (Ме 0) соответствовал норме (см. рис. 4). При бляшечной форме с незначительным количеством узлов (Ме 3), но с их максимальным размером (Ме 8 [4; 40]) по сравнению с другими формами отмечено умеренное повышение уровня СРБ (Ме 2,6; см. рис. 4).

При ранней стадии болезни (длительность до 12 мес) уровень СРБ был в пределах нормы с тенденцией к повышению по мере нарастания длительности ИПВК, однако статистически достоверных различий не отмечено ($p=0,6$). Других патологических изменений при оценке биохимических и иммунологических показателей не выявлено.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у всех пациентов и во всех случаях подтверждено наличие ЛПн: в области гиподермы выявлены диффузная лейколимфоцитарная инфильтрация, единич-

ные многоядерные клетки, очаги некроза и пролиферация липоцитов (рис. 6).

Обсуждение. В современной клинической практике диагностика панникулита сопряжена со значительными трудностями в связи с многообразием провоцирующих его факторов [1, 2, 5, 17]. В нашем исследовании мы выделили три возможные причины заболевания: хирургическое вмешательство (в 32% случаев), ОРВИ-подобные заболевания (11%) и переохлаждение (21%). Обращало на себя внимание развитие ИПВК в холодное время года у 10 (53%) больных, на что ранее не указывалось в литературе.

Среди наших пациентов преобладали женщины (1:9) с началом заболевания в возрасте $40,2 \pm 7,6$ года. Другие исследователи также указывают на развитие этой патологии преимущественно у женщин (1:8) в возрасте 23–77 лет [1, 5, 8, 11, 17].

У 53% больных диагностировано ожирение II степени, что, вероятно, может быть обусловлено возрастными эндокринными изменениями. Аналогичные закономерности наблюдали и другие исследователи [5].

Выраженный клинический полиморфизм панникулита и отсутствие специфического лечения обуславливают обращение пациентов к врачам разных специальностей, что нередко приводит к поздней диагностике и, следовательно, к неадекватному лечению. В нашем исследовании на догоспитальном этапе диагноз ИПВК не был верифицирован ни у одного больного. При этом применяли различные виды лечения, включая хирургическое. Аналогичные данные приводят и другие авторы [6, 11].

Результаты нашего исследования позволили охарактеризовать основные клинические проявления ЛПн у больных ИПВК, которые в целом согласуются с описаниями, представленными в литературе [2, 5, 6, 9, 10, 12]. Первичным элементом являются болезненные узлы, которые могут сливаться с образованием обширных бляшек или конгломератов и/или изъязвляться с выделением желтой маслянистой массы [5]. Мы наблюдали три формы ИПВК: узловатую (10 больных), бляшечную (6) и инфильтративную (3). В 74% случаев выявлен симптом «блюдца» (см. рис. 1–3), который ассоциировался с длительностью заболевания более 12 мес ($p=0,02$), что подтверждает развитие поствоспалительной атрофии ПЖК, характерной для ЛПн. У большинства больных локализация узлов носила распространенный характер, что согласуется с данными других исследователей [1, 3, 5, 7, 11, 15, 16]. При динамическом наблюдении за пациентами мы выделили параметры, позволяющие охарактеризовать узлы: количество, размер и показатель по ВАШ боли.

По количеству пораженных участков выявлены достоверные различия между узловатой и бляшечной формами ($p=0,01$; см. таблицу). Интересным оказался факт ассоциации между количеством, размером узлов, т. е. площадью поражения ПЖК, и уровнем СРБ (см. таблицу и рис. 4), что

может являться диагностическим и прогностическим признаком заболевания. В литературе подобных исследований мы не встретили.

Нами впервые при ИПВК проведена оценка по ВАШ боли, которая выявила повышение этого показателя от узловатой к инфильтративной форме (см. таблицу). Кроме того, в нашем исследовании, по данным ROC-анализа, показатель ВАШ боли, равный 60 мм, имел высокую чувствительность (80%). При этом ППР составлял 0,89 ($p=0,011$), что указывает на высокую клиническую информативность этого показателя.

Многие авторы отмечают у больных ИПВК лихорадочную реакцию, полиартралгии, миалгии и вовлечение в патологический процесс других органов [1, 3–5, 7, 11, 14–16]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, причем в 100% случаев лихорадка $38,6 \pm 0,6$ °C зафиксирована при инфильтративной форме.

Общность клинической и лабораторной симптоматики панникулита и отсутствие специфических для ИПВК тестов часто служат причиной как гипо-, так и гипердиагностики заболевания в клинической практике, что требует морфологического подтверждения диагноза [1, 2, 5, 10, 14, 17]. В представленном исследовании у всех больных диагноз подтвержден гистологическим исследованием биопсийного материала кожи и ПЖК из узла.

Таким образом, нами представлены основные формы ИПВК, наблюдающиеся в современной ревматологической практике. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, которые позволят детально охарактеризовать клинико-лабораторные особенности заболевания, разработать диагностические схемы и подходы к его дифференциальной терапии.

Выводы

1. ИПВК — один из вариантов ЛПн, что подтверждено гистоморфологическим исследованием кожи и ПЖК, выполненным из очагов наибольшего поражения.

2. Предполагаемыми факторами, способствующими развитию ИПВК, являются женский пол, средний возраст, переохлаждение и хирургическое вмешательство.

3. Диагностическими признаками ИПВК являются:

— наличие болезненных подкожных узлов на туловище и конечностях;

— показатель по ВАШ боли от 40 до 100 мм при надавливании на центр узла;

— обратная зависимость между числом узлов и активностью заболевания;

— повышение температуры тела;

— тенденция к рецидивам заболевания;

— повышение уровня СРБ.

4. Успешная диагностика ИПВК зависит от тщательно собранного анамнеза, адекватной оценки клинических и лабораторно-инструментальных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec;22(6):530–49.
2. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163–83.

3. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325–61.
4. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol. Clin.*, 2002;20(3):421–33.
5. Вербенко ЕВ. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение спонтанно-

го панникулита. Методические рекомендации. Москва; 1975. С. 18–36. [Verbenko EV. *Klinika, differentsial'naya diagnostika i lechenie spontannogo pannikulita. Metodicheskie rekomendatsii* [Clinic, differential diagnosis and treatment of spontaneous panniculitis. Guidelines]. Moscow; 1975.]

6. Wang Y, Zhao J, Ji LL, et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 29. doi: 10.1111/1756-185X.12620. [Epub ahead of print].
7. Cizmeci O, Kuvat SV, Ceran F. Fat-removal orbital decompressing for severe bilateral proptosis due to Weber-Christian disease. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):984-5. doi: 10.1097/SCS.0000000000001513.
8. Miranda-Bautista J, Fernandez-Simon A, Perez-Sanchez I, Menchen L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5417-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5417.
9. Moulonguet I, Braun-Arduz P, Plantier F, et al. Lipoatrophic panniculitis in adults: treatment with hydroxychloroquine *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Oct;138(10):681-5. doi: 10.1016/j.annder.2011.05.017. Epub 2011 Jun 25.
10. Taverna JA, Radfar A, Pentland A, et al. Case reports: nodular vasculitis responsive to mycophenolate mofetil. *J Drugs Dermatol*. 2006 Nov-Dec;5(10):992-3.
11. Kirch W, Dü hksen U, Ohnhaus EE. Therapy of Weber-Christian disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985 Nov 15;110(46):1780-2.
12. Kirch W, Duhrsen U, Hoensch H, et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int*. 1985;5(5):239-40.
13. Hotta T, Wakamatsu Y, Matsumura N, et al. Azathioprine-induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J*. 1981 Feb;74(2):234-7.
14. Pongratz G, Ehrenstein B, Hartung W, et al. A patient with Pfeifer-Weber-Christian disease-successful therapy with cyclosporin A: case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jan 27;11:18. doi: 10.1186/1471-2474-11-18.
15. Казакевич ЕВ, Попов ВВ, Липский ВЛ, Шлаганова АА. Случай синдрома Пфайфера-Вебера-Крисчена. Клиническая Медицина. 1999;(10):54-5. [Kazakevich EV, Popov VV, Lipskii VL, Shlaganova AA. The case of Pfeifer-Weber-Christian disease. *Klinicheskaya Meditsina*. 1999;(10):54-5. (In Russ.)].
16. Мешков ВВ, Васютин ЮА, Вакулин ГВ. Наблюдение панникулита Пфайфера-Вебера-Крисчена, симулировавшего сепсис. Клінічна хірургія. 2011;(5):67-8. [Meshkov VV, Vasyutin YuA, Vakulin GV. Observation of panniculitis of Pfeifer-Weber-Christian, simulating sepsis. *Klinichna khirurgiya*. 2011;(5):67-8. (In Russ.)].
17. Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. К проблеме дифференциальной диагностики панникулитов. Врач. 2014;(11):14-9. [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. The problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9. (In Russ.)].

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

Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование

Лучихина Л.В.¹, Каратеев Д.Е.²

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

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

Остеоартроз (ОА) — дегенеративное заболевание суставов, которое сопровождается деструкцией хряща, воспалительными изменениями в синовиальной оболочке, ремоделированием субхондральной кости.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности лечения ОА коленного сустава диацереином, препаратами гиалуроновой кислоты и НПВП при краткосрочном и длительном наблюдении.

Пациенты и методы. В открытое сравнительное исследование включено 192 больных артрозом коленного сустава: 68,5% женщин и 31,5% мужчин; средний возраст — 52,7±1,79 года; средняя длительность заболевания — 7 лет. Больные были разделены на три группы, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания: 1-я группа (n=63) получала диацереин 100 мг/сут; 2-я группа (n=65) — внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты по 2 мл трижды с интервалом в 7 дней; 3-я группа (n=64) — диклофенак 75 мг/сут. Пациенты всех трех групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрену. Для оценки результатов лечения больным проводили магнитно-резонансную томографию и артроскопическое исследование коленного сустава.

Результаты. Для определения хондропротективного действия препаратов использовали предложенные нами артроскопические и МР-критерии (чувствительность — 89,7%, специфичность — 93,1%), которые позволяют идентифицировать патологически измененный и нормальный хрящ. Все три препарата обеспечили значительное снижение выраженности боли ко 2-му месяцу лечения, которое сохранялось до 12 нед. Важным преимуществом диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты явилось наличие эффекта последодействия в течение последующих 3 мес.

Ключевые слова: остеоартроз; лечение; диацереин; препараты гиалуроновой кислоты; диклофенак; хондропротективное действие.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. Современная ревматология. 2016;10(1):21–25.

Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial

Luchikhina L.V.¹, Karateev D.E.²

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

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

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that is accompanied by cartilage destruction, synovial membrane inflammatory changes, and subchondral bone remodeling.

Objective: to perform comparative evaluation of the efficiency of knee OA treatment with diacerein, hyaluronic acid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs at short- and long-term follow-up.

Patients and methods. An open-label comparative enrolled 192 patients with knee arthritis: 68.5% women and 31.5% men (mean age, 52.7±1.79 years; mean disease duration, 7 years). The patients were divided into three groups matched for gender, age, and disease duration: Group 1 (n=63) took diacerein 100 mg/day; Group 2 (n=65) received intraarticular hyaluronic acid 2 ml thrice at an interval of 7 days; Group 3 (n=64) had diclofenac 75 mg/day. The patients of all the three groups had a similar magnitude of its symptoms and Kellgren grade. Magnetic resonance imaging (MRI) and arthroscopic examination of the knee joint were performed to assess the results of treatment in the patients.

Results. To evaluate the chondroprotective effect of the drugs, the authors used their proposed arthroscopic and MRI criteria (sensitivity, 89.7%; specificity, 93.1%) that allow abnormally changed and normal cartilages to be identified. At months 2 of treatment, all the three drugs ensured a considerable pain intensity reduction that persisted till 12 weeks. The important benefit of diacerein and hyaluronic acid was their aftereffect for further 3 months.

Keywords: osteoarthritis; treatment; diacerein; hyaluronic acid; diclofenac, chondroprotective effect.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Karateev DE. Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(1):Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):21–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-21-25>

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное дегенеративное заболевание суставов, которое характеризуется деструкцией хряща, воспалительными изменениями в синовиальной оболочке, ремоделированием субхондральной кости. Воспаление синовиальной оболочки возникает вторично по отношению к дегенеративным процессам в суставе хряще, а также может быть первичным звеном в патогенезе ОА. В любом случае синовиальное воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ОА, что отражено в одном из его синонимов («остеоартрит» [1]), а гиперпродукция провоспалительных медиаторов связана с деградацией хряща и формированием симптомов болезни [2]. Триггеры активации иммунного ответа при ОА неизвестны, но очевидно, что нарушение взаимодействия между хондроцитами, продуктами деградации хряща и клетками синовиальной оболочки может способствовать хронизации иммуновоспалительного процесса [3]. Накапливается все больше доказательств важной роли в прогрессировании заболевания гиперпродукции провоспалительных медиаторов и инфильтрации синовиальной оболочки иммунными клетками.

В связи с этим в последнее время возрастает интерес к препаратам, способным влиять на иммунные механизмы воспаления при ОА. К ним относится диацереин, ингибирующий активность интерлейкина 1 (ИЛ1), одного из важнейших провоспалительных цитокинов. Диацереин является симптоматическим медленно действующим препаратом при остеоартрите (SYSADOA) с противовоспалительными, антикатаболическими и проанаболическими свойствами в отношении хряща и синовиальной оболочки. Кроме того, он способен предотвращать ремодуляцию субхондральной костной ткани [4].

Исследования на животных моделях продемонстрировали способность диацереина положительно влиять на хрящ и субхондральную кость [5]. Результаты недавно опубликованного исследования, проведенного на модели ОА у кроликов [6], показали, что лечение диацереином способно уменьшить отек и поверхностные изменения хряща, оказывает противовоспалительное действие на синовиальное воспаление, а также анаболическое действие на субхондральную губчатую кость. При сравнении с препаратами гиалуроновой кислоты и хондроитина и глюкозамина сульфата отмечено более значимое положительное влияние диацереина на воспалительный процесс в синовиальной оболочке и состояние субхондральной кости [7].

Результаты, полученные в экспериментах, подтверждаются клиническими исследованиями. К настоящему времени накоплен большой объем данных о различных аспектах клинического применения диацереина при ОА.

Метаанализ 6 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (включавших суммарно 1533 больных) продемонстрировал, что диацереин оказывал достоверное анальгетическое действие (правда, с большим разбросом данных), а также положительно влиял на функцию суставов. Авторы рассматривают его как возможное альтернативное лечение для больных, у которых парацетамол и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) неэффективны или отмечается их непереносимость [8]. Один из последних (2015 г.) метаанализов, включающий 31 рандомизированное исследование [9], подтвердил, что по сравнению с плацебо терапия диацереином, как и глюкозамином, приводила к значимому улучшению по

шкалам WOMAC. Опубликован также положительный отечественный опыт применения диацереина [10, 11].

В целом диацереин эффективен для лечения ОА различных локализаций и потенциально способен тормозить прогрессирование заболевания. В то же время положительное отношение к диацереину не является полностью однозначным. Так, в Кохрановском обзоре 2014 г., посвященном этому препарату, указано, что степень доказательности эффективности диацереина была от низкой до умеренной, а симптоматический эффект в отношении боли — минимальным [12]. Эффективность препарата в отношении сужения суставной щели имеет сомнительную клиническую значимость и наблюдалось только при ОА тазобедренного сустава.

Истинное место диацереина в лечении ОА, по-видимому, окончательно будет определено по мере накопления результатов практического применения. Некоторые проблемы с переносимостью (в первую очередь риск развития диареи) у ряда пациентов могут играть отрицательную роль. Соотношение между эффективностью и безопасностью при лечении диацереином широко обсуждается в российской и зарубежной литературе [13, 14].

Недавно Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) организовало панель из 11 экспертов, чтобы лучше определить истинное место диацереина в арсенале лечения ОА. На основании обзора литературы клинических испытаний и метаанализов ESCEO подтвердило, что эффективность диацереина аналогична таковой НПВП после первого месяца лечения и лучше, чем у парацетамола. Кроме того, диацереин оказывал пролонгированное действие на симптомы ОА в течение нескольких месяцев после окончания курса лечения. При сравнении безопасности применения разных препаратов для лечения ОА эксперты отметили, что использование диацереина связано с определенным риском желудочно-кишечных расстройств, таких как послабление стула и диарея, легкие кожные реакции и (редко) расстройства гепатобилиарной системы. В то же время НПВП и парацетамол, как известно, вызывают потенциально тяжелые печеночные, желудочно-кишечные, почечные, кожные и сердечно-сосудистые реакции. Таким образом, эксперты ESCEO пришли к выводу, что баланс пользы и риска при применении диацереина остается положительным для симптоматического лечения артроза тазобедренного и коленного суставов. Кроме того, аналогично другим SYSADOAs, ESCEO позиционирует диацереин в качестве первой линии лечения ОА, особенно для пациентов, которым НПВП или парацетамол противопоказаны [4].

В настоящей публикации представлены собственные результаты применения диацереина для лечения ОА.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности лечения ОА коленного сустава диацереином, препаратами гиалуроновой кислоты и НПВП при краткосрочном и длительном наблюдении.

Пациенты и методы. В открытое сравнительное исследование включено 192 больных с артрозом коленного сустава, среди которых было 68,5% женщин и 31,5% мужчин, средний возраст — $52,7 \pm 1,79$ года. Медиана длительности заболевания составляла 7 лет, причем у 28% больных длительность ОА была менее 3 лет.

Критерии включения в исследование: наличие диагноза

гонартроза [15], подтвержденного наличием клинических симптомов и рентгенологических признаков поражения коленного сустава. Обязательным было наличие по крайней мере одного из рентгенологических признаков ОА: формирование костных остеофитов, сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз и образование кистовидных просветлений костей.

Большинству больных выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и части пациентов — артроскопию коленного сустава в динамике. С целью унификации метода артроскопии нами проведено деление суставных поверхностей на 18 регионов [16] и модифицирована классификация поражения хряща по критерию поверхностной морфологии.

Критерии исключения: в исследование не включали больных с выраженным сужением суставной щели, а также получавших в течение 2 нед до начала исследования внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов; больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, системы кроветворения; беременных и кормящих женщин, а также пациентов, страдающих лекарственной аллергией. Исключали также пациентов, получающих внутрисуставные введения лекарственных препаратов и физиотерапевтическое лечение.

Были сформированы три группы больных, сопоставимые по полу, возрасту и длительности заболевания. В 1-ю группу вошли 63 пациента, получавших диацереин 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза в день во время еды в течение 12 нед); во 2-ю группу — 65 пациента, которым внутрисуставно вводили препараты гиалуроновой кислоты по 2 мл трижды с интервалом в 7 дней; в 3-ю группу — 64 больных, леченных диклофенаком 75 мг/сут. Пациенты всех трех групп имели схожую выраженность симптомов и стадию по Келлгрэну. Перед началом лечения, через 6 и 12 мес 125 больным была проведена МРТ, 80 больным — артроскопическое исследование коленного сустава.

Проведена оценка результатов лечения в зависимости от возраста пациентов, длительности заболевания, выраженности рентгенологических изменений, а также по данным артроскопии и МРТ. Интенсивность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм (E.S. Huskisson, 1974). Результаты лечения оценивали как значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение и отсутствие эффекта. «Значительное улучшение» характеризовалось исчезновением всех симптомов, могла остаться лишь незначительная боль в суставе. «Улучшение» сопровождалось значительным уменьшением боли, исчезновением синовита, увеличением времени ходьбы без боли. «Незначительное улучшение» проявлялось лишь небольшим уменьшением боли. Если через 1 мес после окончания лечения субъективные и объективные симптомы возобновлялись с прежней интенсивностью, то состояние больного оценивалось как «отсутствие эффекта».

Результаты. Для определения возможного хондропротективного действия диацереина, препаратов гиалуроновой кислоты и НПВП использовали предложенные нами [16, 17] артроскопические и МР-критерии, которые с высокой чувствительностью (89,7%) и специфичностью (93,1%) позволяют идентифицировать патологически измененный и нормальный хрящ (15,16%). До начала лечения у 30 (48%) больных 1-й группы и 33 (51,6%) и 31 (47,4%) больных соответственно 2-й и 3-й групп отмечена ранняя стадия артроза.

У остальных пациентов выявлены рентгенологические изменения в коленном суставе.

У больных с ранней стадией артроза при артроскопии и МРТ отмечалась гипергидратация матрикса хряща, проявлявшаяся при артроскопии его размягчением с потерей эластичности, помутнением, отсутствием блеска и желтоватым оттенком. При МРТ эти зоны гипергидратации определялись как гипоинтенсивные сигнальные участки с неомогенностью хряща.

У 15 больных 1-й группы, а также у 17 и 15 больных соответственно 2-й и 3-й групп выявлена самая ранняя стадия артроза, когда при неизменном контуре хряща наблюдалась только его гипергидратация (0 стадия по критерию поверхностной морфологии).

У 14 больных 1-й группы, а также у 16 и 13 больных 2-й и 3-й групп отмечалось его незначительное разволокнение (I стадия артроза по критерию поверхностной морфологии). Умеренное разволокнение хряща (II стадия артроза по критерию поверхностной морфологии) констатировано у 5 больных 1-й группы и у 4 и 5 больных 2-й и 3-й групп.

Рентгенологические изменения в коленном суставе определялись у 33 (52%) больных 1-й группы и у 31 (48,4%) и 34 (52,6%) больных 2-й и 3-й групп. У 2/3 этих пациентов при артроскопии и МРТ выявлены участки гипергидратации хряща и интрахондральные изменения различной степени выраженности, которые у 4–5% больных соответствовали I стадии интрахондральных изменений по критерию поверхностной морфологии, практически у 50% больных — II стадии артроза, у 24% — III стадии и у 5–6% — IV стадии. Из 5% больных без участков гипергидратации хряща верифицирована III–IV стадия артроза.

Выраженность изменений при артрозе коленного сустава по данным артроскопии и МРТ у больных всех трех групп была сопоставима. В целом по данным артроскопии и МРТ самая ранняя и I стадии артроза (по критерию поверхностной морфологии) отмечены у 48% больных 1-й группы и соответственно у 51,6 и 47,4% больных 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

Через 6 мес с момента начала лечения при оценке состояния суставного хряща у больных 1-й и 2-й групп отмечено практически полное восстановление хряща во всех случаях при 0 и I стадиях по критерию поверхностной морфологии, а также в 50–55% случаях при II стадии и в 3% при III стадии артроза.

Этот факт, на наш взгляд, свидетельствует о том, что **диацереин и препараты гиалуроновой кислоты** обладают определенным хондропротективным действием. Это отчетливо проявилось в ранней стадии артроза и выразилось в исчезновении признаков гипергидратации хряща, дехондральных и интрахондральных изменений. Менее эффективным оказалось лечение в группе больных с III рентгенологической стадией артроза. При повторном исследовании у 2 больных через 6 мес и у 3 больных через 12 мес отмечено прогрессирование артроза: появились новые очаги размягчения, а также интрахондральные изменения I–II степени выраженности. Недостаточная эффективность лечения у этих пациентов может быть связана с наличием уже развившихся выраженных морфофункциональных изменений.

У больных 3-й группы при контрольной оценке состояния суставного хряща через 6 мес отмечено прогрессирование процесса различной степени выраженности. Это были

больные с ранней стадией артроза, у которых наряду с участками размягчения хряща появились регионы с интрахондральными изменениями I и II степени; у больных с I–III стадиями болезни возникли новые, более выраженные, очаги поражения и отдельные участки размягчения; при IV стадии — регионы с I–II степенью интрахондральных изменений и участки размягчения хряща.

На фоне терапии во всех группах больных улучшение наступало уже к концу первого месяца лечения. Выраженное улучшение отмечено у 57% обследованных, улучшение — у 29%, незначительное улучшение — у 14%. Через 6 мес у больных 1-й и 2-й групп выраженное улучшение сохранялось в 47,4% случаев, улучшение и незначительное улучшение — в 27,2 и 27,7% соответственно. Отсутствия эффекта и ухудшения не отмечено.

У больных 3-й группы через 1 мес после отмены препарата состояние достоверно ухудшилось по всем показателям и вернулось к исходному.

Таким образом, эффективность лечения препаратами во всех трех группах была одинаковой, однако выраженное последствие отмечалось только у диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты.

Выраженность боли в покое через 4 нед лечения уменьшилась по сравнению с исходной на 84,5% в 1-й группе и на 87 и 85% соответственно во 2-й и 3-й группах. В последующие 8 нед ее снижение по сравнению с исходным уровнем составило 92% в 1-й группе и 92,8 и 92% соответственно во 2-й и 3-й группах. Боль при ходьбе к 4–5-й неделе была на 69% меньше исходной в 1-й группе и составила соответственно 68,7 и 65% во 2-й и 3-й группах.

Результаты исследования показали, что все три препарата (диацереин 100 мг/сут, препараты гиалуроновой кислоты внутрисуставно трижды и диклофенак 75 мг/сут) обеспечили значительное снижение выраженности боли ко 2-му месяцу лечения, которое сохранялось до 12 нед. Однако после прекращения лечения суставная боль вновь усилилась и по интенсивности мало отличалась от исходной у пациентов 3-й группы. Таким образом, важным преимуществом диацереина и препаратов гиалуроновой кислоты является нали-

чие эффекта последствия в течение последующих 3 мес, что показано и в других работах [8, 10, 11].

Вторичный синовит до начала лечения отмечен у 93 (49%) больных. В процессе лечения у всех больных с ранней стадией артроза признаки синовита исчезли уже к 21–30-му дню. В течение последующих 6 мес мы не наблюдали рецидива синовита у больных 1-й и 2-й групп, что было подтверждено контрольными артроскопическими и МРТ-исследованиями коленного сустава через 6 и 12 мес после окончания лечения. Однако у 4 больных 3-й группы (с ранней стадией артроза) после отмены диклофенака развился рецидив синовита, что потребовало дополнительного внутрисуставного введения бетаметазона.

Вторичный синовит у 4 больных 3-й группы с III рентгенологической и IV артроскопической стадией артроза и у 3 больных с II рентгенологической и III стадией по критерию поверхностной морфологии отмечался через 1,5–2 мес после прекращения приема диклофенака.

Динамика других клинических показателей в этой группе также характеризовалась более выраженным нарастанием после отмены препарата, когда все показатели практически возвращались к исходному уровню.

Частота и выраженность побочных эффектов в 1-й группе была незначительной. Только у 2 больных диацереин был отменен в связи с диареей и у 5 — в связи с изменением цвета мочи. В 3-й группе НПВП был отменен у 6 больных из-за гастропатии, из них у 3 из-за эрозивного гастрита, подтвержденного при эзофагогастродуоденоскопии; у 3 из-за нефротоксичности и у 1 из-за гепатотоксичности.

Таким образом, диацереин¹ относится к SYSADOA. Влияя на ИЛ1-зависимые воспалительные механизмы развития ОА, он снижает активность лизосомальных ферментов, стимулирует хондроциты и выработку ими гликозаминов, создает предпосылки для формирования устойчивого хряща. К торможению суставной деструкции опосредованно приводит и подавление вторичного синовита, поскольку продукты воспаления синовиоциты вызывают дальнейшее повреждение хряща.

¹ Артрокер, капсулы 50 мг. Производитель Микро Лабс Лимитед, Индия. Эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67–70. [Balabanova RM. Osteoarthrosis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67–70. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2013-276
2. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1–2):237–46.
3. Fahy N, Farrell E, Ritter T, et al. Immune modulation to improve tissue engineering outcomes for cartilage repair in the osteoarthritic joint. *Tissue Eng Part B Rev*. 2015 Feb;21(1):55–66. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0098. Epub 2014 Aug 4.
4. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
5. Hwa SY, Burkhardt D, Little C, Ghosh P. The effects of orally administered diacerein on cartilage and subchondral bone in an ovine model of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):825–34.
6. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res*. 2015 Jul 2;11:143. doi: 10.1186/s12917-015-0458-x.
7. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 May 20;16:120. doi: 10.1186/s12891-015-0572-8.
8. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Mar;18(3):289–96. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006. Epub 2009 Oct 14.
9. Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015 Mar 13;20:24. doi: 10.1186/s40001-015-0115-7.
10. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата артрокер при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5. [Zaigrova NK.

Evaluation of the efficacy of Arthrocare for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23-5. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>

11. Балабанова РМ. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный ДАДБДНДД). *Современная ревматология*. 2015;9(3):30-2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):30-2. (In Russ.)].

DOI:10.14412/1996-7012-2015-3-30-32

12. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis.

Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb

10;2:CD005117. doi:

10.1002/14651858.CD005117.pub3.

13. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf*. 2015 Mar;38(3):245-52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.

14. 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(4):90-5.

(In Russ.). DOI:10.14412/1996-7012-2014-4-90-95

15. 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.

16. Лучихина ЛВ. Артроз – ранняя диаг-

ностика и патогенетическая терапия. Москва: Медицинская энциклопедия; 2001.

167 с. [Luchikhina LV. *Artroz – rannyya diagnostika i patogeneticheskaya terapiya* [Arthritis – early diagnosis and pathogenetic therapy]. Moscow: Meditsinskaya entsiklopediya; 2001. 167 p.]

17. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. *Современная ревматология*.

2014;8(4):33-8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*.

2014;8(4):33-8. (In Russ.)].

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>

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

Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом

Шелепина Т.А., Кузьмина Н.Н.

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

Цель исследования — оценить потребность в консервативном реабилитационном лечении у пациентов с ювенильным хроническим артритом (ЮХА).

Пациенты и методы. На основании 25-летнего опыта работы проанализированы данные о принципах и методиках реабилитационного лечения больных ЮХА. Сопоставлена потребность в проведении данных комплексов в 1999, 2008 и 2014 гг. Описаны стандартные методики для суставов различной локализации. Представлены комплексы реабилитационного лечения в зависимости от степени выраженности функциональных нарушений суставов: корригирующий, мобилизационный и общеукрепляющий.

Результаты и обсуждение. Все пациенты с ювенильным артритом нуждаются в реабилитации (физической, психологической, социальной). При сравнении общего числа больных, получивших реабилитационное лечение в 1999, 2008 и 2014 гг., отмечена небольшая тенденция к его снижению. Это объясняется уменьшением числа пациентов с функциональными нарушениями и увеличением числа пациентов без двигательных нарушений, получавших адекватное лечение в ранние сроки заболевания. Высокий процент пациентов, имеющих ограничение функции суставов, нуждается в проведении мобилизационного комплекса. Анализ данных литературы и собственного опыта позволяет сделать вывод о необходимости лечебной физкультуры (ЛФК) у всех больных ЮХА. ЛФК является основной методикой физической реабилитации и должна входить в стандарты дополнительного лечения на фоне основной медикаментозной терапии. Подчеркнута важность раннего начала лечения для предотвращения развития инвалидизирующей деформации в начальных стадиях заболевания.

Ключевые слова: ювенильный хронический артрит; реабилитационное лечение; корригирующий, мобилизационный и общеукрепляющий комплексы.

Контакты: Татьяна Андреевна Шелепина; Shelepina208@mail.ru

Для ссылки: Шелепина ТА, Кузьмина НН. Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом. Современная ревматология. 2016;10(1):26–30.

Experience with conservative rehabilitation in patients with juvenile chronic arthritis

Shelepina T.A., Kuzmina N.N.

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

Objective: to estimate a need for conservative rehabilitation treatment in patients with juvenile chronic arthritis (JCA).

Material and methods. Data on the principles and procedures of rehabilitation treatment were analyzed in patients with JCA on the basis of 25-year experience. The need for these packages of measures in 1999, 2008, and 2014 was compared. Standard procedures for joints at different sites were described. According to the degree of joint functions, there were rehabilitation treatment packages: corrective, mobilization, and general health-improving.

Results and discussion. All patients with juvenile arthritis need rehabilitation (physical, psychological, and social). Comparison of the total number of patients who had received rehabilitation treatment in 1999, 2008, and 2014 showed a small trend towards its reduction. This is due to the smaller number of patients with dysfunctions and to the larger number of those without movement disorders who had received adequate treatment in early periods of the disease. The high percentage of patients having limited joint functions needs a mobilization package. Analysis of the data available in the literature and the authors' experience may lead to the conclusion that all patients with JCA need exercise therapy. The latter is a major procedure for physical rehabilitation and should be included in the standards for adjuvant treatment during basic medical therapy. Emphasis is laid on the importance of the early initiation of treatment to prevent incapacitating deformity at early stages of the disease.

Keywords: juvenile chronic arthritis; rehabilitation treatment; corrective, mobilization, and general health-improving packages.

Contact: Tatyana Andreevna Shelepina; Shelepina208@mail.ru

For reference: Shelepina TA, Kuzmina NN. Experience with conservative rehabilitation in patients with juvenile chronic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):26–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-26-30>

Целью лечения больных ювенильным хроническим артритом (ЮХА) являются достижение ремиссии или снижение активности заболевания, сохранение двигательных и социальных функций, что возможно только при своевременном назначении адекватного медикаментозного лечения, динамическом наблюдении и своевременной коррекции терапии. К дополнительному лечению относятся методики консервативной реабилитации. В настоящем сообщении представлен 25-летний опыт работы авторов в данной области.

Консервативное реабилитационное лечение направлено на сохранение функции пораженных суставов. Его основные принципы: раннее назначение, индивидуализация методик в зависимости от активности, варианта, давности заболевания и возраста пациента; начало с щадящих методов (при наличии активности ЮХА) и постепенное увеличение нагрузок на фоне снижения локальной активности заболевания. Показанием к проведению лечения считается нарушение функции сустава, противопоказанием — плохое самочувствие пациента. Как в первые годы работы, так и сейчас основным методом реабилитации является лечебная физкультура (ЛФК). Ранее нам удалось ознакомиться в детской ревматологической клинике в Гармиш-Партенкирхен (Германия) с разработанными там принципами физиотерапии и внедрить методы индивидуальной лечебной гимнастики в нашу практику. Большое внимание в первые годы работы уделялось исправлению инвалидизирующих деформаций суставов.

Учитывая значительный процент пациентов, лишенных возможности передвижения из-за миогенных контрактур коленных и тазобедренных суставов, мы начали применять элементы консервативного ортопедического лечения: манжеточное вытяжение (в настоящее время проводим его на многофункциональном тренажере), методику этапной коррекции деформации коленного сустава в циркулярной гипсовой повязке. У таких пациентов мы осуществляем вытяжение с небольшим грузом для достижения мышечного расслабления под контролем болевых ощущений, причем индивидуально в каждом случае. Процедура выполняется в течение 15–20 мин (2–3 раза в день). При сгибательных контрактурах в тазобедренных суставах (при отсутствии деструктивных изменений) иногда проводим вытяжение в течение 2 дней. На этот период назначается постельный режим, вытяжение периодически снимается (при появлении неприятных ощущений и на время ночного сна). Методику этапной коррекции мы использовали в основном для исправления сгибательной контрактуры коленного сустава, значительно реже — для коррекции ульнарной девиации кисти. Данная методика включала три этапа: первый (предварительный) этап направлен на расширение амплитуды движения; второй этап — наложение циркулярной гипсовой повязки и непосредственно коррекция ульнарной девиации, затем в течение недели после исправления деформации — иммобилизация в гипсовой лонгете; завершающий этап — восстановление амплитуды движения. В первые 10–15 лет работы эта методика весьма успешно использовалась и практически не давала серьезных осложнений. В настоящее время крайне редко поступают пациенты, имеющие показания к проведению данной методики. Для коррекции сгибательной контрактуры коленного сустава небольшой давности, чаще выявляемой у пациентов с ранним олигоартикулярным вариантом ЮХА, мы используем только элементы данной методики, т. е. первый этап, который включает лечение положением (ограничение сидения и регулярная укладка на живот с

тазовым поясом со свисающими стопами); индивидуальную ЛФК (пассивная разработка движения в коленном суставе и мобилизация надколенника) и обучение пациента выполнению упражнения по укреплению четырехглавой мышцы бедра. Обязательным является обучение методикам лечения родственников пациента. Проведение данного комплекса в стационаре и продолжение его в домашних условиях в течение 2–3 нед позволяют исправить деформацию. Мы используем различные методики ЛФК: групповую и индивидуальную; пассивную, выполняемую при помощи инструктора или на аппарате, активную в облегченном режиме (снятие нагрузки с конечности) с использованием малой механотерапии, упражнения с отягощением, занятия на тренажерах. По мере накопления опыта были разработаны различные комплексы реабилитационного лечения. Задачей корригирующего комплекса является исправление инвалидизирующей деформации сустава: сгибательной контрактуры в коленном или тазобедренном суставе, ульнарной девиации кисти. Комплекс включает все виды ЛФК: лечение положением, вытяжение, иногда рабочее ортезирование. Пациенты, которым проводился данный комплекс, имели тяжелую степень ограничения жизнедеятельности. Целью мобилизационного комплекса было увеличение амплитуды движений в пораженных суставах. В данный комплекс входили также все виды ЛФК, проводимой индивидуально и в группе, самостоятельные занятия с использованием малой механотерапии (тележки для разработки движений в коленных, тазобедренных, лучезапястных и локтевых суставах). При нарушении функции в мелких суставах кисти назначали групповые занятия по трудотерапии, занятия творчеством (лепка, рисование), обучение трудовым навыкам (шитье на машинке). Больные обучались правильному функциональному стереотипу, разработанному сотрудниками Института ревматологии совместно с польскими коллегами [1]. У пациентов, получавших данный комплекс, была средняя степень ограничения жизнедеятельности. У пациентов без выраженных функциональных нарушений, с легкой степенью ограничения, использовали общеукрепляющий комплекс, включавший групповые занятия ЛФК, занятия на тренажерах, массаж.

Крайне важен дифференцированный подход в зависимости от локализации поражения, наиболее трудным является восстановление функции в локтевом суставе. При этом исключается проведение этапной коррекции, иммобилизации в гипсовой повязке. По нашим данным, попытка использования этих методик (до госпитализации в Институт ревматологии) привела к развитию анкилоза локтевого сустава уже в первый год заболевания.

Нами предложены стандартные методики для суставов различной локализации (см. таблицу).

Цель исследования — оценить потребность в консервативном реабилитационном лечении у пациентов с ЮХА.

Пациенты и методы. Мы сравнили потребность в проведении реабилитационного лечения у пациентов с ЮХА в 1999, 2008 и 2014 гг. Так, в 1999 г. общее число больных составило — 557 (процедур — 15 197), групповых занятий — 5176 (5152 процедуры), индивидуальных занятий — 197 (2593 процедуры), корригирующий комплекс использован у 197 (36%) больных, мобилизационный — у 360 (64%).

В 2008 г. реабилитационное лечение получили 336 больных (9115 процедур), в том числе групповые занятия проведены у 305 (3346 занятий), индивидуальные занятия — у 213 (3346

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

Мобилизационный и оздоровительный комплексы

Мобилизационный комплекс

Стандарт индивидуальной разработки суставов

Шейный отдел позвоночника:

пассивная разработка в положении небольшой тракции: сгибание-разгибание; ротация вправо, влево; наклоны головы вправо, влево
изометрическая гимнастика

Плечевой сустав:

пассивная разработка: сгибание-разгибание, отведение-приведение, внутренняя и наружная ротация
занятия в «Угале»
активная разработка с амплитудой движения, не вызывающей боли

Локтевой сустав:

пассивная разработка: сгибание-разгибание, супинация, пронация, исключаются боковые движения
механотерапия на «тележке»: рука полностью лежит на столе, предплечье и кисть в среднем положении
активная разработка с амплитудой движения, не вызывающей боли

Лучезапястный сустав:

пассивная разработка: сгибание-разгибание, внутренняя ротация, приведение к пальцу
механотерапия
активная разработка с амплитудой движения, не вызывающей боли

Мелкие суставы:

пассивная разработка
китайские шарики
активные движения

Тазобедренный сустав:

пассивная разработка: внутренняя ротация, отведение, сгибание-разгибание
механотерапия: сгибание и отведение
занятия в «Угале»
вытяжение
активная разработка с амплитудой движения, не вызывающей боли

Коленный сустав:

пассивная разработка: сгибание-разгибание, без боковых движений
механотерапия
активная разработка с амплитудой движения, не вызывающей боли

Голеностопный сустав:

пассивная разработка (сгибание, разгибание, ротация)
механотерапия
активная разработка

Оздоровительный комплекс

ЛФК в группе

Велосипед (тренажер)
Тренажер «Осанка»
Тренажер «Всадник»
Тренажер «Степпер»
Массаж

Комплексы при поражении мелких суставов кистей у маленьких детей (кроме индивидуальной разработки):

обучение правильному функциональному стереотипу
групповые занятия
использование многофункционального комплекса «ДОН»
рисование, поделки

Комплексы при поражении мелких суставов кистей и лучезапястных суставов (кроме индивидуальной разработки) для детей школьного возраста:

обучение функциональному стереотипу
групповые занятия
работа на столе-тренажере «Канавелл»
рисование, лепка

занятий), корригирующий комплекс назначен 72 (21%), мобилизационный — 17 (5%), общеукрепляющий — 71 (21,5%).

В 2014 г. реабилитационное лечение проведено 290 больным (7389 процедур), в том числе групповые занятия

ЛФК — 203 (1758 занятий), индивидуальные занятия — 186 (1585 процедур), корригирующий комплекс применен у 22 (8%), мобилизационный — у 149 (51%), общеукрепляющий — у 119 (41%).

Как показали проведенные ранее исследования, достоверно чаще требовалась разработка движений в тазобедренном (30%) и лучезапястном (23%) суставах, примерно в одинаковом проценте случаев — в локтевом (16%), коленном (13%) и плечевом (13%) суставах, реже — в голеностопных суставах (5%). В результате комплексного лечения, включавшего индивидуальные занятия, за время стационарного лечения удалось увеличить амплитуду движений в суставе в среднем на 10–15°.

Важным методом физической реабилитации является ортезирование [2, 3]. К сожалению, наши рекомендации по использованию ортезов далеко не всегда выполнялись. При проведении корригирующего комплекса (при ульнарной девиации кисти и сгибательных контрактурах в межфаланговых суставах кистей) изготавливали в качестве образца «рабочие» ортезы (гипсовые лонгеты) и рекомендовали родителям приобретать подобные приспособления.

Результаты и обсуждение. При сравнении общего числа больных, получивших реабилитационное лечение в 1999, 2008 и 2014 гг., отмечена небольшая тенденция к его снижению. Это объясняется уменьшением числа пациентов с функциональными нарушениями на фоне возрастания числа пациентов без двигательных нарушений, получавших адекватное лечение в ранние сроки заболевания, о чем свидетельствует значительное, почти в 2 раза, увеличение числа пациентов, получавших общеукрепляющий оздоровительный комплекс. Высокий процент пациентов, имеющих ограничение функции суставов, нуждается в проведении мобилизационного комплекса.

В настоящее время принципиально изменилось отношение к физическим нагрузкам у больных хроническим артритом. Если раньше (30 лет назад) пациентам с ювенильным идиопатическим артритом назначали постельный режим и исключали все виды движения, то в настоящее время подчеркивается необходимость физических упражнений в связи с низкой физической активностью у таких больных. В литературе есть указания на необходимость физической активности у этих пациентов, а также на то, что упражнения являются важной частью лечения, улучшающего качество жизни [4]. Низкий уровень физической активности коррелирует со снижением самооценки, что отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациента. Рациональная физическая нагрузка положительно сказывается на минеральной плотности кости и увеличении мышечной массы.

Кроме того, ряд авторов отмечает [5], что отсутствие физической активности при ювенильном артрите вызывает утомляемость, мышечную слабость и атрофию, резорбцию кости, ожирение, причем речь идет о пациентах, находящихся в стадии ремиссии. Авторы подчеркивают, что обучение пациентов выполнению упражнений уже в детском возрасте является частью лечения ревматических заболеваний. Мы тоже считаем, что пациент должен регулярно выполнять различные упражнения в зависимости от его состояния.

В литературе обсуждается эффективность различных методик, в том числе при анкилозирующем спондилите [6] и склеродермии, в частности с использованием парафина [7]. Отмечается, что даже интенсивные упражнения не вызывают обострения заболевания и деструктивных изменений мелких суставов кистей [8]. Вопрос об интенсивных нагрузках сложный и может обсуждаться в отношении длительно находящихся в ремиссии пациентов с персистирую-

щим олигоартикулярным вариантом артрита и не имеющих деструктивных изменений суставов по данным рентгенологического обследования.

Анализ данных литературы и собственного опыта позволяет сделать вывод о необходимости ЛФК у всех больных ЮХА. Важно объяснять пациентам, когда и в какой фазе заболевания показаны те или иные упражнения. Необходимость анализа влияния физических нагрузок на хрящ, а также обучения пациентов постепенному увеличению нагрузок подчеркнута в работе J.L. Poole [7]. Особенно это относится к пациентам подросткового возраста, тяжело переживающим свое заболевание и физическое отличие от сверстников. Они нуждаются в помощи при переходе из детского отделения во взрослое — после окончания школы, когда они вступают во взрослую жизнь. Обсуждается вопрос о создании «переходных» отделений, где работают детские и взрослые специалисты [8–10].

По нашему мнению, решение о необходимости реабилитационного лечения должен принимать ревматолог, наблюдающий пациента на протяжении многих лет. Специалисты по реабилитации совместно с ревматологом должны подобрать комплекс методик. За время стационарного лечения необходимо оценить функциональные возможности пациента, его работоспособность и приверженность физическим упражнениям, назначить индивидуальный комплекс упражнений, которые он сможет выполнять дома. Самое главное — объяснить пользу именно данных упражнений. Физическая реабилитация больных с ЮХА — это изменение образа жизни с обязательным включением адекватных физических нагрузок в зависимости от варианта артрита, его активности и возраста пациента. У пациента школьного возраста должна быть мотивация к регулярной физической деятельности. С помощью психологов и родителей необходимо разумно повышать самооценку больного: «Я смогу, я сумею». Эту важнейшую работу надо начинать уже в раннем возрасте. Нередко естественная помощь, в которой нуждается маленький пациент в начале заболевания при боли в суставах, превращается в гиперопеку, исключающую любую самостоятельную деятельность. В возрасте 3 лет, когда обычно возникает олигоартикулярный ЮХА, ребенку многое хочется делать самостоятельно, например одеваться, помогать маме. При отсутствии поддержки со стороны взрослых это важное желание может пройти. А нашим пациентам необходимо ощущение самостоятельности. В этих случаях родителям полезна помощь психолога.

Не менее сложно мотивировать подростка на регулярное выполнение необходимого комплекса физических упражнений. Это легче сделать при обучении в школе, когда пациенты заинтересованы в том, чтобы физически не отставать от сверстников. Пациент должен быть уверен, что выполнение назначенных упражнений улучшит его физическое состояние. Существует проблема выбора формы обучения подростка, особенно с системным вариантом ЮХА. При временном обучении на дому ребенок не отстанет от сверстников, но при постоянном обучении в домашних условиях и отсутствии медицинских показаний у некоторых пациентов может наблюдаться снижение любой активности.

Анализируя проведенную работу по физической реабилитации больных с ЮХА, можно сделать следующие выводы. Все пациенты с ювенильным артритом нуждаются в реабилитации (физической, психологической, социальной).

Улучшение функционального и социального статуса ребенка возможно при совместной работе родителей, педагогов, социальных работников под руководством ревматолога. Основной методикой физической реабилитации является

ЛФК, которая должна входить в стандарты дополнительного лечения на фоне основной медикаментозной терапии. Регулярная индивидуально подобранная ЛФК улучшает физическое состояние пациентов с ЮХА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Павленко ТМ. Реабилитация ревматических больных: основные задачи и принципы научных исследований. Вопросы ревматизма. 1981;(4):8-11 [Pavlenko TM. Rehabilitation of trauma patients: basic objectives and principles of scientific research. *Voprosy revmatizma*. 1981;(4):8-11 (In Russ.)].
2. Насонова ВА, Казначеев ЛН, Павлов ВП. Особенности ортезно-ортопедической помощи больным ревматическими заболеваниями. Клиническая ревматология. 1996;(2):6-8 [Nasonova VA, Kaznacheev LN, Pavlov VP. Features orthopedic care to patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(2):6-8 (In Russ.)].
3. Павлов ВП. Принципы ортезирования больных с ревматическими заболеваниями. Клиническая ревматология. 1996;(2):12-4 [Pavlov VP. The principles of orthotics in patients with rheumatic diseases. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1996;(2):12-4 (In Russ.)].
4. Long AR, Rouster-Stevens A. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:213-7. doi: 10.1097/BOR.0b013e328335d1a2.
5. Gualano B, Sa Pinto AL, Perondi B, et al. Evidence for prescribing exercise as treatment in pediatric rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;(9):569-72. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.001.
6. Dagfinrud R, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane Review of Rhysiotherapy. Interventions for Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2005;32:1899-906.
7. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):205-12. doi: 10.1097/BOR.0b013e328335a7d2.
8. De Jong Z, Viet Vieland TPM. Safety of exercise in patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;7:177-82. doi: 10.1097/01.bor.0000151400.33899.88.
9. Iversen MD. Moving the research agenda in rehabilitative rheumatology, where are we going and how will we get there. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(2):157-9. doi: 10.1097/01.bor.0000152667.18623.93.
10. Future expectations: adolescents with Rheumatic Diseases and their transition into adulthood. Editorial. *Brit J Rheumatol*. 1996;35:80-3. doi: 10.1093/rheumatology/35.1.80.

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.

Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления

Мячикова В.Ю.¹, Маслянский А.Л.¹, Гайдукова И.З.², Новикова А.Н.¹, Карпова Д.В.¹, Шляхто Е.В.¹

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

¹197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

В статье рассматривается случай болезни Стилла у молодого мужчины, дебютировавшей симптомами острого перикардита, генерализованной двупиковой лихорадки и нейтрофильного лейкоцитоза. Установить правильный диагноз было сложно из-за отсутствия характерных клинических симптомов болезни Стилла, таких как сыпь («salmon-coloured» rash), артрит, боль в горле. Верификация диагноза болезни Стилла взрослых была выполнена на основании критериев М. Yamaguchi и соавт. Особенности клинического случая явились развитие стероидорезистентности и эффективное применение комбинации блокатора рецептора интерлейкина-6 тоцилизумаба (8 мг/кг массы тела внутривенно капельно 1 раз в 4 нед) с метотрексатом (15 мг/нед внутрь). На фоне лечения был достигнут стойкий клинико-лабораторный ответ, позволивший снизить дозу глюкокортикоидов до поддерживающей.

Ключевые слова: рецидивирующий перикардит; выпот в полость перикарда; болезнь Стилла взрослых; тоцилизумаб.

Контакты: Валентина Юрьевна Мячикова; myachik9191@gmail.com

Для ссылки: Мячикова ВЮ, Маслянский АЛ, Гайдукова ИЗ, Новикова АН, Карпова ДВ, Шляхто ЕВ. Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Современная ревматология. 2016;10(1):31–36.

Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation
Myachikova V.Yu.¹, Maslyansky A.L.¹, Gaydukova I.Z.², Novikova A.N.¹, Karpova D.V.¹, Shlyakhto E.V.¹

¹V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

¹2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia

²112, Bolshaya. Kazachya St., Saratov 410012

The paper considers a case of adult-onset Still's disease that occurred as acute pericarditis, two-spike hectic fever, and neutrophilic leukocytosis in a young man. It was difficult to establish a correct diagnosis because there were no characteristic clinical symptoms of Still's disease, such as salmon colored rash, arthralgia, and sore throat. The diagnosis of adult-onset Still's disease was verified on the basis of the classification criteria described by M. Yamaguchi et al. The special feature of the clinical case was the development of steroid resistance and the effective use of a combination of the interleukin-6 receptor blocker tocilizumab (8 mg/kg body weight, given intravenously dropwise once every four weeks) and methotrexate (15 mg/week orally). During this treatment, a sustained clinical and laboratory response was achieved, which could reduce the dose of glucocorticoids to the maintaining one.

Keywords: recurrent pericarditis; pericardial effusion; adult-onset Still's disease; tocilizumab.

Contact: Valentina Yuryevna Myachikova; myachik9191@gmail.com

For reference: Myachikova VYu, Maslyansky AL, Gaydukova IZ, Novikova AN, Karpova DV, Shlyakhto EV. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):31–36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-31-36>

Выпот в полость перикарда может быть клиническим проявлением многих системных заболеваний, иногда являясь случайной находкой. К числу наиболее частых причин выпотного перикардита, по данным Европейской ассоциации кардиологов (European Society of Cardiology), относятся инфекционные заболевания, паранеопластиче-

ский синдром, аутоиммунные болезни. Реже поражение перикарда ассоциируется с метаболическими нарушениями, лекарственными или другими токсическими воздействиями [1]. Почти в 50% случаев причина перикардита остается неуточненной, а перикардит расценивается как идиопатический [2].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Предполагается, что в генезе идиопатических рецидивирующих перикардитов важную роль играют нарушение иммунной толерантности и/или реализация аутовоспалительных механизмов [3]. К числу заболеваний, в патогенезе которых наиболее выражен аутовоспалительный компонент, относят синдром/болезнь Стилла взрослых, саркоидоз, наследственные периодические синдромы. Хотя аутовоспалительные заболевания чаще характеризуются полиорганным поражением, не исключено преобладание в клинической картине изменений одного органа или системы, например изолированного поражения сердца, сочетающегося с системной воспалительной реакцией. Другие системные признаки заболевания, такие как артралгии, незначительное повышение уровня трансаминаз, как правило, присутствуют у пациента, но из-за небольшой выраженности нередко остаются не оцененными. В таких случаях поставить диагноз становится достаточно трудно, так как аутовоспалительные заболевания редко имеют патогномичные лабораторные проявления.

Мы наблюдали случай болезни Стилла взрослых, дебютировавший с изолированного поражения сердечно-сосудистой системы. В течение нескольких месяцев молодой человек рассматривался как пациент с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. Только длительное наблюдение и углубленное обследование дало возможность верифицировать диагноз и назначить патогенетическую терапию с достижением стойкого клинико-лабораторного ответа. Описание данного случая представляется важным для оптимизации распознавания причин выпотных перикардитов и улучшения их патогенетической терапии.

Приводим наше наблюдение.

Пациент, 23 года, эпидемиологический и аллергологический анамнез не отягощен, не курит. В феврале 2015 г. на фоне полного благополучия остро возникла боль в грудной клетке, усиливавшаяся при глубоком вдохе, а также в положении лежа на спине, продолжавшаяся более 10 ч. На следующий день появились ремиттирующая двупиковая лихорадка с максимальными подъемами температуры до 39,6 °С, потливость, общая слабость. Состояние не улучшалось в течение 2 дней, в связи с чем пациент обратился за медицинской помощью в амбулаторное звено. На момент обращения состояние пациента расценивалось как тяжелое, температура тела — 37,2 °С, область сердца внешне не изменена, деятельность сердца ритмичная, границы значительно смещены влево, до передней подмышечной линии в пятом межреберье, тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений — 110 в минуту, артериальное давление (АД) на плечевых артериях — 100/50 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах, частота дыхательных движений — 17 в минуту, край печени пальпировался по краю реберной дуги, размеры печени по Курлову — 12×10×7 см, что указывало на наличие гепатомегалии. На электрокардиограмме зафиксированы характерные для перикардита изменения (элевация сегмента ST во всех стандартных и грудных отведениях).

Пациент был экстренно госпитализирован в стационар с подозрением на наличие экссудативного перикардита. На момент поступления сыпи, артралгий, фарингита не выявлено. По данным трансторакальной эхокардиографии (ТЭхоКГ) выпот в перикард составил 9 мм за задней стенкой левого желудочка. В клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз $12 \cdot 10^9/\text{л}$, с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $9 \cdot 10^9/\text{л}$ (75% АЧЛ), ускорение СОЭ до 50 мм/ч, повышение уровня СРБ до 48 мг/л (норма до 5 мг/л), фибриногена до 7,6 г/л, аминотрансфераз в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы. Содержание маркеров повреждения миокарда (миоглобин, тропонин I, МВ-КФК) не повышено, титры ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарных антител (АНА), антистрептолизина-О отрицательные. Повторная ТЭхоКГ показала сохранную фракцию выброса, неизмененные размеры камер и полостей сердца, интактный клапанный аппарат при одновременном увеличении объема выпота в полость перикарда: расхождение листочков перикарда диффузно до 11–12 мм, за задней стенкой левого желудочка до 18 мм. Обсуждалась инфекционная этиология поражения перикарда, в связи с чем исследованы посевы крови на стерильность, полимеразная цепная реакция (ПЦР) на нуклеиновые кислоты кардиотропных вирусов, при этом возбудителей не выявлено; прокальцитонин-тест был отрицательным. Несмотря на это, решено эмпирически начать антибактериальную терапию: цефтриаксон (2 г/сут внутривенно — в/в), противовирусную терапию препаратами интерферона α_2 (виферон, 500 000 МЕ/сут). Одновременно продолжен диагностический поиск. 18.02 выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рис. 1), обнаружены внутригрудная лимфаденопатия с увеличением всех групп лимфатических узлов (максимально до 13 мм), а также гидроторакс (толщина слоя на уровне устьев нижнедолевых бронхов справа до 19 мм, слева до 11 мм). УЗИ органов брюшной полости подтвердило наличие установленной при перкуссии гепатомегалии с вертикальным косым размером

печени 151 мм. В брюшной полости свободной жидкости, увеличения размеров внутрибрюшных лимфатических узлов не выявлено. Учитывая, что район, в котором проживал пациент, был эндемичным по туберкулезу, а также молодой возраст, наличие внутригрудной лимфаденопатии, гидроторакса и гидроторакса, отсутствие ответа на антибактериальную терапию, сохранение фебрильной лихорадки, была выполнена фибробронхоскопия с последующим исследованием промывных вод бронхов методом ПЦР на ДНК микобактерий, получен отрицательный результат. Повторные отрицательные результаты прокальцитонин-теста также свидетельствовали об отсутствии инфекции.

В связи с сохранением объема перикардального выпота, а также высоких острофазовых показателей к терапии был добавлен нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) ибупрофен в суточной дозе 1200 мг с непродолжительным и недостаточно значимым положительным эффектом в виде снижения температуры тела до субфебрильных цифр. Ожидаемого снижения уровня СРБ не произошло.

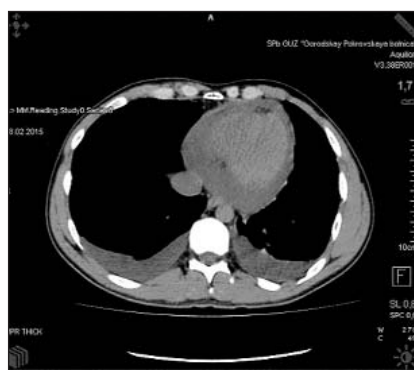


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 05.02 (до лечения противовоспалительными препаратами). Признаки экссудативного перикардита, внутригрудной лимфаденопатии

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 18.02. Уменьшение выраженности перикардита

Для дальнейшего обследования и выработки терапевтической тактики пациент был переведен в Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. При поступлении в клиническом анализе крови выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз (80%) из общего числа лейкоцитов ($9 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение уровня СРБ до 91 мг/л, ферритина до 623 нг/мл (при норме 20–350 нг/мл). Отмечена положительная динамика со стороны выпота в полости перикарда (расхождение листков перикарда за задней стенкой правого желудочка уменьшилось с 18 до 8 мм; рис. 2). Но при попытке отмены ибупрофена с 01.03 отмечено ухудшение состояния пациента в виде рецидива фебрильной лихорадки. Проведена замена ибупрофена на нимесулид (200 мг/сут внутрь). Поиск очагов хронической инфекции результата не дал. В начале марта рентгенологически диагностирован инфильтрат в S8 левого легкого. В связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой, увеличением уровня СРБ до 268 мг/л через 2 дня произведена замена антибактериальной терапии — назначен эртапенем 1 г/сут в течение 2 нед в/в капельно. По данным КТ органов грудной клетки от 11.03 (рис. 3) очаговых и инфильтративных изменений в легких не определялось, внутригрудная лимфоаденопатия не претерпела динамики по сравнению с данными от 18.02, наблюдался значительный регресс двустороннего гидроторакса и гидроперикарда с наличием небольшого остаточного количества жидкости в левой плевральной полости и полости перикарда. При магнитно-резонансной томографии сердца был диагностирован миоперикардит в стадии разрешения. На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде снижения температуры тела, острофазовых показателей (в частности, СРБ с 268 до 100 мг/л), хотя полной их нормализации не произошло.

С учетом высокого риска рецидива перикардита был назначен колхицин в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки внутрь в сочетании с НПВП. Пациент был выписан с рекомендациями продолжения постоянного приема данных препаратов.

В конце марта, несмотря на продолжающуюся терапию, возникли рецидив двупиковой лихорадки, усиление общей сла-

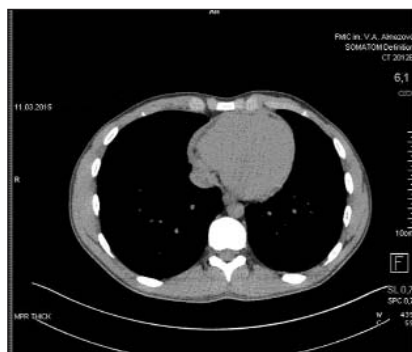


Рис. 3. КТ органов грудной клетки от 11.03. Описание в тексте

бости, артериальная гипотония. При госпитализации вновь зарегистрировано расхождение листков перикарда за верхушкой и боковой стенкой правого желудочка до 9 мм, за верхушкой левого желудочка до 7 мм, над правым предсердием и между аортой до 11 мм, за задней стенкой левого желудочка до 10 мм. Сохранились инструментальные признаки лимфоаденопатии, гепатомегалии.

Учитывая рецидивирующее течение заболевания, необходимо было продолжить диагностический поиск с исключением ходжскинских и неходжскинских лимфом, внелегочной формы саркоидоза, синдрома Стилла взрослых. Стернальная пункция не выявила поражения костного мозга, при анализе субпопуляционного состава лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови иммунодефицит не определялся. Уровень ангиотензинпревращающего фермента, свободного и ионизированного кальция сыворотки крови был в пределах нормы. По данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) не отмечалось патологического накопления контрастного вещества, визуализировались метаболически неактивные лимфатические узлы.

Исключение онкогематологического заболевания и саркоидоза давало основание думать, что перикардит является идиопатическим, либо существует в рамках аутовоспалительного заболевания (болезнь Стилла взрослых), либо может быть проявлением наследственных периодических синдромов.

С учетом склонности пациента к выраженной артериальной гипотензии на фоне рецидивирующего выпота в полость перикарда было решено продолжить лечение колхицином 1 мг/сут в сочетании с системными глюкокортикоидами (ГК) — преднизолон 30 мг/сут. Достигнут полный регресс симптоматики: нормализовались острофазовые показатели (СОЭ 18 мм/ч, СРБ 5 мг/л) и температура тела, объем выпота в полость перикарда уменьшился до 3 мм за задней стенкой правого желудочка. Пациент был выписан с рекомендациями дальнейшего приема колхицина, снижения дозы преднизолона с 30 мг/сут на 20% в месяц. Однако при достижении дозы преднизолона 20 мг/сут наблюдалось ухудшение состояния — рецидив лихорадки, слабости, снижение уровня АД, что потребовало увеличения дозы преднизолона до исходной. В дальнейшем попытки снижения дозы пероральных системных ГК <20 мг/сут на амбулаторном этапе неоднократно повторялись, но каждый раз приводили к рецидиву перикардита и лихорадки.

Цикличность течения патологического процесса, высокая лихорадка (до 39,6 °C) в отсутствие терапевтических мероприятий (прием НПВП), вовлечение ретикулоэндотелиальной системы (лимфоаденопатия, увеличение печени, повышение уровня трансаминаз, не связанное с проводимой терапией), наличие нейтрофильного лейкоцитоза $>10\,000$ в 1 мкл (с нейтрофильным сдвигом $>80\%$) могли быть признаками болезни Стилла взрослых или наследственных синдромов. С целью исключения наиболее вероятных наследственных болезней (периодических синдромов, ассоциированных с фактором некроза опухоли — ФНО — TNFRSF1), наследственной средиземноморской лихорадки (MEFV), гипериммуноглобулинемии D/синдрома дефицита мевалонат-киназы (MVK), криопиринопатии (NLRP3) бы-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ло выполнено генетическое обследование [4, 5], при этом мутантных аллелей рассматриваемых генов не выявлено.

Характер клинических проявлений заболевания, исключение вирусных, бактериальных инфекций, а также онкологических и аутоиммунных заболеваний позволили идентифицировать болезнь Стилла взрослых. Диагноз был установлен на основании критериев М. Yamaguchi и соавт.: у пациента имелись лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длительностью >1 нед, лейкоцитоз $>10\,000$ в 1 мкл с количеством гранулоцитов $>80\%$ (большие критерии) и лимфоаденопатия, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, не связанное с токсическим действием лекарств или аллергии), отсутствие РФ и антиядерных антител (малые критерии) при исключении инфекции, опухолевых процессов, особенно лимфомы и других ревматических болезней.

С учетом рецидивирующего течения патологического процесса, невозможности снижения дозы преднизолона до безопасной поддерживающей (5 мг/сут) было решено использовать стероидосберегающий препарат. Использование метотрексата (МТ) в монотерапии лимитировалось длительным (до 12 нед) периодом до наступления эффекта, что было неприемлемо в связи с тяжестью состояния пациента [6]. Поэтому препаратом выбора явился блокатор рецептора интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаб (ТЦЗ). По данным литературы, этот препарат достаточно эффективен у таких пациентов, особенно в сочетании с низкими дозами МТ (15 мг/сут) [7].

Уже в первые сутки после проведения первой инфузии ТЦЗ (8 мг/кг массы тела, в/в капельно) зарегистрирована положительная динамика в виде апиреksии со снижением острофазовых показателей (СРБ 14 мг/л), полного разрешения проявлений перикардита (рис. 4). Полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания была достигнута через неделю после первого введения препарата и сохранялась до октября 2015 г. (момент написания статьи). Пациент продолжает получать ТЦЗ (8 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед в/в) и МТ (15 мг/нед внутрь). В течение 3 мес удалось снизить дозу преднизолона до 5 мг/сут.

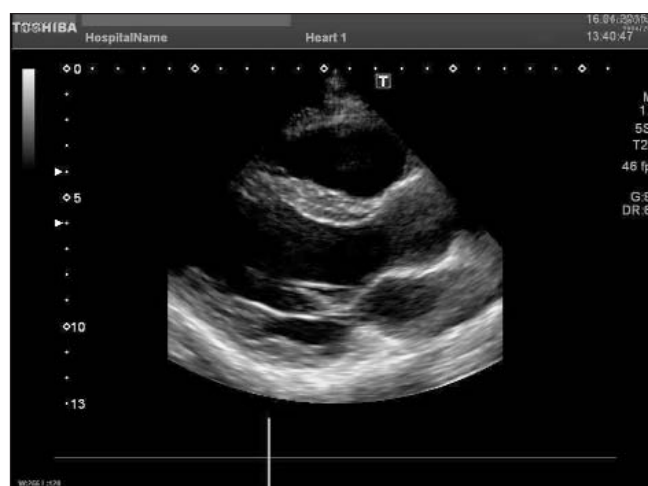


Рис. 4. КТ органов грудной клетки от 16.04 (после назначения ТЦЗ и МТ). Исчезновение признаков экссудативного перикардита

Гетерогенность клинической картины болезни Стилла, развившейся у взрослых (M06.1), существование преимущественно суставной и системных форм заболевания, определяют возможность применения нескольких вариантов классификационных критериев. На сегодняшний день наиболее часто применяют критерии М. Yamaguchi и соавт. и критерии В. Fautrel и соавт., что обусловлено их высокой специфичностью и чувствительностью [8–10] (см. таблицу). Критерии В. Fautrel в отечественной практике применяется реже критериев М. Yamaguchi и соавт. в связи с ограниченной доступностью такого лабораторного теста, как анализ уровня гликозилированного ферритина. Повышение уровня ферритина при болезни Стилла взрослых отмечено более чем в 90% случаев, особенно при вариантах заболевания с преобладанием симптомов системной воспалительной реакции [11]. Ферритин не только является диагностически

Сравнительная характеристика классификационных критериев болезни Стилла взрослых

	Классификационные критерии	
	М. Yamaguchi и соавт. [9]	В. Fautrel [10]
Большие	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед 2. Артралгии ≥ 2 нед 3. Папулезная незудящая сыпь «salmon-coloured» rash 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$) с $\geq 80\%$ нейтрофилов	1. Остропиковая лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгии 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Относительное число нейтрофилов $\geq 80\%$ 6. Фракция гликозилированного ферритина $<20\%$
Малые	1. Фарингит или боль в горле 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия 3. Увеличение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови 4. Отрицательные РФ и АНА	1. Типичная сыпь 2. Лейкоцитоз ($\geq 10 \cdot 10^9/\text{л}$)
Критерии исключения	1. Инфекционный процесс 2. Злокачественные новообразования/паранеопластический синдром 3. Аутоиммунные заболевания	Нет
Диагноз	Не менее 5 критериев, из которых не менее 2 большие	4 больших критерия/или 3 больших и 2 малых критерия
Специфичность	92%	99%
Чувствительность	96%	81%

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

значимым показателем, но и отражает степень активности процесса и ответ на терапию. Отсутствие значимого повышения уровня ферритина не исключает аутовоспалительный генез заболевания. Показано, что у части пациентов, особенно при суставной форме болезни Стилла взрослых, ферритин может находиться в пределах так называемой «серой зоны» [12]. В отличие от свободной формы ферритина соотношение концентраций свободного и гликозилированного белков обладает более высокой диагностической специфичностью и чувствительностью. Диагностически значимым является снижение содержания гликозилированной фракции <20%.

В соответствии с критериями М. Yamaguchi и соавт. [9], для установления диагноза требуется наличие не менее 5 критериев, 2 из которых относятся к разряду больших — при соблюдении критериев исключения. В описанном нами случае диагноз установлен на основании критериев М. Yamaguchi и соавт. Применение этих критериев несколько отсрочило правильную диагностику, так как указанные критерии требуют предварительного исключения онкологических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний, что является их недостатком. Наличие перикардита как главного клинического проявления заболевания не противоречило диагнозу болезни Стилла взрослых. Напротив, клинически значимое поражение сердца при болезни Стилла взрослых в виде перикардита, миокардита или миоперикардита, по данным литературы [13], встречается более чем в 30% случаев, субклинические варианты течения — в 70%. Несмотря на высокую чувствительность, перикардит в силу низкой специфичности не внесен в классификационные критерии болезни Стилла взрослых. Важно отметить, что суставного синдрома может не быть вовсе, что мы и наблюдали у нашего пациента [14].

В современной классификации выделено два основных типа болезни Стилла у взрослых, характеризующихся особенностями клинических проявлений, а также различиями

профиля провоспалительных цитокинов. У пациентов с преобладанием в клинической картине суставного синдрома отмечается повышение уровня в основном ФНО α , интерферона γ , ИЛ18. У больных с преобладанием системных проявлений заболевания, поражений кожи и внутренних органов (сердце, легкие) доминирует повышение уровня ИЛ1 и ИЛ6 [15]. Данные различия имеют значение для выбора оптимальной тактики патогенетической терапии. Если в случае преобладания суставного синдрома наиболее высокая эффективность ингибиторов ФНО α , то при системных вариантах синдрома Стилла взрослых — ингибиторов ИЛ1, а также антагонистов рецепторов ИЛ6. Именно поэтому в представленном нами наблюдении был выбран ингибитор ИЛ6, что, по-видимому, и определило последующий успех терапии. Вместе с тем неизвестно, как долго следует проводить указанную терапию, возможно ли увеличение интервала между введениями препарата или уменьшение дозы, возможно ли достижение безлекарственной ремиссии.

Таким образом, особенностью описанного случая болезни Стилла взрослых явилось наличие значимого, выступающего на первый план, остро возникшего поражения сердечно-сосудистой системы с преобладанием в клинической картине экссудативного перикардита при отсутствии характерной сыпи, суставного синдрома и фарингита. Стероидорезистентность явилась второй особенностью указанного наблюдения. Моментальный ответ на комбинированную терапию низкими дозами МТ в сочетании с ТЦЗ — третья особенность представленного случая.

Можно сделать вывод, что поражение сердечно-сосудистой системы в виде перикардита и миокардита в рамках болезни Стилла взрослых с точки зрения патогенеза болезни закономерно и может быть ее ведущим проявлением. Мы полагаем целесообразным включение болезни Стилла взрослых в перечень заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику идиопатических рецидивирующих перикардитов.

ЛИТЕРАТУРА

- Massimo I, Yehuda A. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(16):1186-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372. Epub 2012 Nov 2.
- Maisch B, Seferovic PM, Risti AD, et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004 Apr;25(7):587-610.
- Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):60-5. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.023. Epub 2012 Aug 2.
- Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;8(4):17-24. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):17-24. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-17-24>
- Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. Современная ревматология. 2012;6(2):49-59. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Autoinflammatory syndromes: What a rheumatologist should know. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):49-59. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-728>
- Fugii T, Akzuki M, Kameda H, et al. Methotrexate treatment in patients with adult onset Still's disease: retrospective study of 13 Japanese cases. *Ann Rheum Dis*. 1997 Feb;56(2):144-8.
- Sakai R, Nagasawa H, Nishi E, et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol*. 2012 Mar;31(3):569-74. doi: 10.1007/s10067-011-1917-9. Epub 2012 Jan 4.
- Mahroum N, Mahagna H, Amital H. Diagnosis and classification of adult Still's disease. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar; 48-49:34-7. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.011. Epub 2014 Jan 31.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):424-30.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006.
- Hochberg MC. *MACP Rheumatology*. Sixth Edition. Mosby Elsevier; 2015. Chapter 87. P. 720-6.
- Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Clinical manifestations of Adult-onset Still's disease presenting with erosive arthritis:

Association with low levels of ferritin and Interleukin-18. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):642-6.

13. Garcia-Garcia G1, Fernandez-Auzmendi V, Olgado-Ferrero F, et al. Acute Miopericarditis as the Presenting Feature of Adult-Onset Still's Disease.

Rheumatol Clin. 2012 Jan-Feb;8(1):31-3. doi: 10.1016/j.reuma.2011.03.002.

Epub 2011 Jun 17.

14. Yoo WH. Adult onset Still's disease flared with pericardial effusion. *Rheumatol Int*. 2008 Jan;28(3):285-7. Epub 2007 Aug 1.

15. Maria AT, Le Quellec A, Jorgensen C,

et al. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1149-59. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.032.

Epub 2014 Aug 27.

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.

Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай)

Демидова Н.В., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.

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

В настоящее время общепризнана необходимость достижения при ревматоидном артрите (РА) клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни. Представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом РА, у которой наблюдались неэффективность стандартной базисной противовоспалительной терапии метотрексатом (МТ) в дозе 25 мг/нед, вторичная неэффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (адалимумаба) и неэффективность/плохая переносимость антагониста рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумаба. Это определило необходимость назначения тофацитиниба (ТОФА) — препарата с другим механизмом действия. ТОФА — первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. На фоне терапии ТОФА была достигнута ремиссия заболевания, что дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, потенциально конкурирующий с терапией биологическими агентами.

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

Контакты: Наталья Викторовна Демидова; natasha-demidova@mail.ru

Для ссылки: Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37–40.

The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case

Demidova N.V., Luchikhina E.L., Karateev D.E.

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

Today, it is generally accepted that it is necessary to achieve clinical remission in rheumatoid arthritis (RA) or as minimum a low disease activity. The paper describes a clinical case of a female patient diagnosed with RA who was observed to have inefficiency of standard disease-modifying antirheumatic therapy with methotrexate 25 mg/week, secondary inefficiency of tumor necrosis factor- α inhibitors (adalimumab), and inefficiency/poor tolerance of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab. This determined the need to use tofacitinib (TOFA), a drug with another mechanism of action. TOFA is the first agent from a new group of immunomodulatory and anti-inflammatory drugs, intracellular kinase inhibitors. Disease remission could be achieved during therapy with TOFA, which enables one to consider this synthetic drug as a therapy option that potentially competes with therapy with biologicals.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologicals; JAK kinase inhibitors; tofacitinib.

Contact: Natalia Viktorovna Demidova; natasha-demidova@mail.ru

For reference: Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-37-40>

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое заболевание суставов иммуновоспалительного генеза, приводящее к тяжелой инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. В настоящее время общепризнана необходимость достижения при РА клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» («*Treat to target*» — T2T) [1, 2]. Это отражено в международных [3] и отечественных [4] клинических рекомендациях.

На практике стратегия T2T основывается на применении «золотого стандарта» среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Традиционно считается, что все ГИБП, как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), так и других классов, одинаково эффективны при РА при назначении по рекомендованным схемам в сочетании с МТ, что подтверждается метаанализами и прямыми сопоставлениями [5, 6] и отражено в клинических рекомендациях. В то же время эти выводы могут быть справедливы не для всех популяций пациентов, поскольку, как известно, ответ на различные виды терапии РА варьирует в зависимости от активности, стадии болезни, возраста, национальных особенностей пациентов и др. У пациентов с недостаточным ответом на синтетические БПВП, иФНО α и другие ГИБП могут давать неполный эффект (не позволяют добиться ремиссии или как минимум низкой активности болезни) или (реже) оказаться совершенно неэффективными (в 20–40% случаев). Имеется проблема вторичной лекарственной резистентности к ГИБП, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препаратам, являющимся крупными белковыми молекулами, что ведет к потере эффекта на фоне продолжения лечения. Возможно «переключение» пациентов на иные ГИБП, однако ответ на терапию восстанавливается не всегда [7, 8]. ГИБП наиболее эффективно действуют в комбинации с МТ, в то время как при монотерапии не превосходят его по выраженности клинического ответа, за исключением, видимо, антагониста интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаба (ТЦЗ), который представляет собой моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6.

В последнее время появились новые терапевтические возможности, связанные с применением ингибиторов Янус-киназ [9, 10], реальное место которых требует уточнения. К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при РА достигнуты в отношении ингибитора JAK тофацитиниба¹ — ТОФА (CP-690,550). ТОФА — первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. ТОФА — низкомолекулярное вещество, благодаря химической структуре, напоминающей АТФ, обратимо и конкурентно блокирует АТФ-связывающий сайт JAK. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 (к которым обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2) и прерывает сигнальный путь с участием JAK-STAT-системы. Таким образом, сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не развиваются. Обратимость ингибирования JAK положительно влияет на безопасность

препарата, так как в эксперименте у животных с глубоким подавлением этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология. ТОФА представляет собой низкомолекулярный препарат для приема внутрь; стандартная доза составляет 5 мг 2 раза в день, при необходимости возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день. В отличие от обычных синтетических БПВП ТОФА относится к препаратам таргетной терапии и по фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП (блокада биологических эффектов цитокинов), в частности, ряд особенностей механизма действия делает его близким к ТЦЗ (подавление эффекта ИЛ6).

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее достижение низкой активности РА по критериям EULAR на фоне терапии ТОФА у пациентки с РА, ранее получавшей стандартную болезнь-модифицирующую терапию и препараты из группы биологических агентов в реальной клинической практике.

Пациентка П., 1975 г. р., считает себя больной с ноября 2002 г., когда отметила дебют с артрита плечевых, локтевых, височно-нижнечелюстных, лучезапястных, правого коленного суставов и мелких суставов кистей и стоп, продолжительной утренней скованности (до обеда), похудания на 8 кг за 2 мес. В марте 2003 г. госпитализирована в Институт ревматологии РАМН. При обследовании: СОЭ 35 мм/ч, СРБ 28 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) 1/320. Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: рентгенологическая картина неэрозивного артрита I стадии. Диагноз: РА, РФ+, полиартрит, неэрозивный, активность высокая, ФК III. Начата комбинированная терапия синтетическими БПВП: МТ 15 мг/нед, сульфасалазин 2,0 г/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут в течение 2 лет с удовлетворительной переносимостью и эффективностью, далее МТ подкожно² 25 мг/нед (по настоящее время). Отмечено снижение клинико-лабораторной активности заболевания, однако рецидивировал артрит правого коленного сустава, что потребовало неоднократного проведения пункций сустава с введением 1,0 мл бетаметазона³ с положительным эффектом в течение 4–6 нед. Учитывая рецидивирование артрита, нарастание функциональной недостаточности, наличие факторов неблагоприятного прогноза (высокие уровни РФ — 518 МЕ/мл и антител к циклическому цитруллиновому пептиду — 105,9 ЕД/мл), в декабре 2004 г. была инициирована терапия иФНО α инфликсимабом⁴ в дозе 200 мг внутривенно капельно. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций не наблюдалось. На фоне терапии развилась ремиссия заболевания (DAS28=1,2), которая сохранялась до июля 2008 г.

С лета 2008 г. — обострение заболевания. В клинической картине: артрит II, III пястно-фаланговых суставов (ПФС), II, V проксимальных межфаланговых суставов (ПМФ) и II–IV плюснефаланговых суставов правой стопы, правого коленного и левого локтевого суставов, длительная утренняя скованность. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов — диклофенак 200 мг/сут, в ноябре 2008 г. — внутрисуставное введение бетаметазона с положительной

² Методжект, Медак ГмбХ, Германия, номер гос. регистрации ЛП-002499

³ Дипроспан, Шеринг-Плау, Франция, номер гос. регистрации ЛП-000514

⁴ Ремикейд, ООО МСД Фармасьютикалс, Россия, номер гос. регистрации П N012948/01.

¹ Яквинус, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, номер гос. регистрации ЛП-002026.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Динамика числа болезненных, числа припухших суставов, СРБ и DAS28 через 1, 2 и 3 мес терапии ТОФА

Показатель	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес
ЧБС	8	3	1	1
ЧПС	7	2	0	0
СРБ	10,2	2,7	0,6	0,2
DAS28	5,54	3,78	2,54	2,2

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов.

динамикой в течение 3 нед. На фоне базисной терапии (МТ подкожно 25 мг/нед) сохранялась высокая клинико-лабораторная активность: DAS28=5,4, СОЭ 40 мм/ч, СРБ 28,5 мг/л. С января 2009 г. начата биологическая терапия: адалимумаб⁵ 40 мг подкожно по схеме каждые 2 нед по ноябрь 2013 г. с выраженной положительной динамикой (DAS28=1,4) и удовлетворительной переносимостью.

Нарастание активности заболевания с 19.09.2013 г.: артрит правого коленного сустава и правого плечевого сустава, II, III ПФС кистей и II ПМФ сустава правой кисти. При динамическом лабораторно-инструментальном обследовании выявлено: СОЭ 46 мм/ч, СРБ 10,9 мг/л, DAS28=4,22. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава от 16.12.2013 г.: эрозии медиального мыщелка большеберцовой кости, гонартроз III стадии, начальные дегенеративные изменения тел менисков, синовит. Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: рентгенологическая картина РА II стадии по Штейнброккеру (сужение суставных щелей, единичные эрозии). Локального применения глюкокортикоидов оказалось недостаточно для достижения клинико-лабораторной стабилизации. Адалимумаб был отменен в связи с неэффективностью.

12.12.2013 г. начата терапия ТЦЗ⁶ 8 мг/кг — 600 мг внутривенно капельно по схеме 1 раз в 4 нед. Однако после 2-го

введения препарата отмечалось повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Было принято решение уменьшить дозу ТЦЗ до 400 мг на инфузию. На фоне терапии МТ в дозе 25 мг/нед подкожно и ТЦЗ 400 мг 1 раз в 4 нед внутривенно капельно сохранялась умеренная активность заболевания DAS28=4,0. 23.10.2014 г. — последнее введение ТЦЗ, после чего препарат отменен в связи с неэффективностью.

08.06.2015 г. инициирована терапия ТОФА 5 мг 2 раза в день. Уже через 1 мес терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика ряда клинических и лабораторных показателей: снижение индекса DAS28, уровня СРБ (см. таблицу). С целью достижения ремиссии заболевания через 1,5 мес после начала терапии доза ТОФА была увеличена до 10 мг 2 раза в день. Обращало на себя внимание отсутствие рецидивов артрита правого коленного сустава с первого месяца начала лечения ТОФА. Через 2 мес наблюдения имелась отчетливая тенденция к дальнейшему снижению индекса активности РА (см. таблицу).

Описанный случай, с одной стороны, интересен развитием выраженного и быстрого терапевтического эффекта ТОФА в комбинации с МТ у пациентки с РА, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и ГИБП, что дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, сопоставимый по эффективности с терапией ГИБП. С другой стороны, интересен опыт успешной терапии ТОФА у пациентки с отсутствием эффекта и развитием неблагоприятной реакции на ТЦЗ, учитывая, что ряд особенностей механизма действия ТОФА делает его близким к ТЦЗ (подавление эффекта ИЛ6). Кроме того, данный случай представляет собой пример активной стратегии ведения (соответствующей в целом современным рекомендациям Т2Т) пациентки с упорным 13-летним течением РА, у которой, благодаря тщательному контролю активности заболевания, наблюдались длительные периоды клинической ремиссии, при этом отмечается минимальное рентгенологическое прогрессирование в мелких суставах (II стадия по Штейнброккеру), сохранена функциональная способность и трудоспособность.

⁵ Хумира, ООО Эббви, Россия, номер гос. регистрации ЛС-002422.

⁶ Актемра, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, номер гос. регистрации ЛСР-003012/09.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print].
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть I). Научно-практическая ревматология 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE i dr. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94. (In Russ.)). DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28–38. doi: 10.1002/art.37711.
- Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):600–9.

8. Moorts RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Дек;51(12):2252–61.
9. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>
10. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;8(1):39–44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):39–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>

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.

Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии?

Каратеев Д.Е.

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

В статье рассматривается весьма актуальная проблема оптимизации ведения больных ревматоидным артритом (РА), достигших состояния ремиссии (или стойко низкой активности болезни) на фоне терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Проанализированы результаты исследований BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, HONOR, данные регистров NinJa и CORRONA, а также опыт, полученный при лечении псориаза, в отношении таких важных в практическом плане вопросов, как: возможность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли α и ГИБП с иными механизмами действия, возможность отмены всей противовоспалительной терапии, снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП, повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП, значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП. На основе полученных к настоящему времени результатов можно заключить, что при РА вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях — и полная отмена ГИБП. Такая возможность, по-видимому, связана с глубиной ремиссии. У пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение ГИБП, как правило, приводит к быстрому улучшению. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований этанерцепта.

Ключевые слова: ремиссия; генно-инженерные биологические препараты; ревматоидный артрит; псориаз; снижение дозы; отмена терапии; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; этанерцепт; абатацепт; адалимумаб; тоцилизумаб; инфликсимаб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии? Современная ревматология. 2016;10(1):41–47.

How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission?

Karateev D.E.

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

The paper considers the very urgent problem of optimization of the management of rheumatoid arthritis (RA) patients who have achieved remission (or persistent low disease activity) during therapy using biologicals. It analyzes the results of BeSt, OPTIMA, HIT HARD, ACT-RAY, AVERT, PRESERVE, RETRO, PRIZE, DRESS, HOPEFUL-2, and HONOR studies, the data of NinJa and CORRONA registries, and the experience gained in treating psoriasis concerning practically important issues, such as whether tumor necrosis factor- α inhibitors and biologicals with other mechanisms of action can be discontinued; whether the whole anti-inflammatory therapy can be stopped; whether the dose of biologicals can be reduced as an alternative to complete discontinuation or as a step to discontinue biologicals; whether repeated or intermittent therapy with biologicals can be used; what value of the depth of suppression of inflammatory activity is in solving the problem of whether biologicals can be discontinued. The current results may lead to the conclusion that in RA the dose of biologicals may be successfully reduced and, in some cases, the latter may be completely discontinued. This possibility seems to be associated with the depth of remission. Repeated use of biologicals generally gives rise to prompt improvement in patients with a recurrent disease-activity rebound. The results of a trial of etanercept are most optimistic. Re-treatment with biologicals generally provides fast improvement in patients with a relapse of disease activity. The results of the trials of etanercept are most optimistic.

Keywords: remission; biologicals; rheumatoid arthritis; psoriasis; dose reduction; therapy discontinuation; tumor necrosis factor- α inhibitors; etanercept; abatacept; adalimumab; tocilizumab; infliximab.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE. How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):41–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-41-47>

Достижение ремиссии или как минимум низкой активности заболевания (НАЗ) при ревматоидном артрите (РА) является основной целью лечения согласно международным принципам «Лечения до достижения цели» («Treat to target» — T2T) [1] и отражено в международных и российских клинических рекомендациях [2, 3]. При условии активного применения современных синтетических базисных

противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) достижение этих целей вполне реально, особенно в ранней стадии болезни [4]. Вместе с тем в настоящее время существует парадигма неопределенно длительного применения иммуномодулирующих препаратов для сохранения контроля над активностью болезни. В усло-

виях, когда для достижения ремиссии назначение дорогостоящей биологической терапии, в зависимости от тяжести контингента, требуется 30–60% больных [4], многолетнее проведение лечения сопряжено с огромной экономической нагрузкой на общество. Кроме того, необходимо учитывать, что, используя стандартную схему комбинации синтетического БПВП и ГИБП, мы фактически длительное время держим пациента в состоянии более или менее выраженной иммуносупрессии. Несмотря на благоприятные в целом отдаленные результаты терапии ГИБП, нельзя списывать со счетов повышение частоты инфекций и некоторых онкологических заболеваний.

Поэтому в последнее время вопросы оптимизации ведения больных РА (особенно если учесть, что РА является общепринятым заболеванием-моделью для других ревматических болезней, как это происходит с рекомендациями T2T) привлекают все больше внимания [5]. В первую очередь речь идет о возможности снижения дозы и отмены ГИБП с сохранением состояния ремиссии («безбиологическая ремиссия»). Далее может стоять вопрос о полной отмене всей противоревматической терапии («безлекарственная ремиссия», или «treatment holiday») [6]. Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях EULAR, так и в проекте российских рекомендаций [2, 3]. В то же время конкретная тактика оптимизации терапии не определена. Ухудшающаяся ситуация в мировой экономике подстегивает интерес к этой теме, возможная экономия средств за счет снижения дозы и отмены ГИБП оценивается в 3500–6000 евро на одного пациента [7].

На самом деле сложная тема оптимизации ведения больного РА после достижения ремиссии распадается на целый ряд более частных вопросов, каждый из которых требует специального изучения:

- возможность отмены ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ГИБП с иными механизмами действия;
- возможность отмены всей противовоспалительной терапии;
- снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП;
- повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП;
- значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП.

Целый ряд исследований посвящен изучению подходов к решению этих вопросов.

Отмена ГИБП иФНО α

Наиболее изучен вопрос о возможности отмены иФНО α . Систематический обзор, опубликованный в 2013 г. [8], включил данные избранных по принятым авторами критериям 10 публикаций (из 270 рассмотренных) и показал большой разброс исходных параметров и результатов: частота успешной (без обострения) отмены иФНО α составляла от 24 до 81% случаев при средней длительности сохранения ранее достигнутого эффекта от 15 нед до 17 мес.

Одним из первых рандомизированных клинических исследований (РКИ), затрагивавших проблему отмены ГИБП, было знаменитое исследование BeSt (аббревиатура от голландского «Behandel Strategieën» — стратегия лечения), в котором у 508 больных ранним РА сравнивали четыре различ-

ных динамических стратегии лечения [9–11]. Одна из групп с самого начала получала комбинированную терапию метотрексатом (МТ) и инфликсимабом (ИНФ), кроме того, пациенты могли быть переключены на ИНФ на более поздних этапах исследования. Таким образом, всего на разных этапах 229 пациентов получали комбинацию ИНФ + БПВП, из них отмена ИНФ на фоне ремиссии проводилась у 104 (45,4%) больных. У 54 (52%) из 104 больных после отмены ИНФ длительно сохранялась НАЗ, у остальных 50 потребовалось повторное назначение ИНФ в среднем через 17 мес.

В одном из самых крупных РКИ OPTIMA [12] оценивали эффективность и возможность отмены адалимумаба (АДА) у больных ранним РА. В исследовании изначально было рандомизировано 1032 больных РА. На втором этапе исследования через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия (DAS28) после отмены АДА против 86% без отмены препарата ($p < 0,05$).

В исследовании HIT HARD [13], в которое было включено 172 больных с ранним (<1 года) РА, не получавших ранее БПВП, проводилась рандомизация в 2 группы: либо МТ 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед, либо МТ 15 мг/нед + плацебо. К концу 24 нед лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных на МТ + АДА и 29,5% на МТ + плацебо ($p < 0,05$). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на МТ до 48 нед). К 48 нед частота ремиссии уменьшилась у пациентов, получавших МТ + АДА (42,4%), и увеличилась (36,8%) на монотерапии МТ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии.

В небольшом шведском исследовании, проведенном по открытому рандомизированному протоколу [14] у 31 больного РА, находившегося в ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6) на комбинации АДА + МТ, продолжали прежнюю комбинированную терапию либо назначали монотерапию МТ. Через 28 нед ремиссия сохранялась у 94% больных, получавших комбинированную терапию, и у 33% больных, переведенных на монотерапию МТ ($p = 0,001$).

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование было проведено в Японии и Корее [15]. Больные РА (длительность заболевания <5 лет) с умеренной активностью заболевания на фоне лечения МТ получали либо монотерапию МТ, либо комбинацию этанерцепта (ЭТЦ) + МТ (период 1) в течение 12 мес. Пациенты, которые достигли стойкой ремиссии (DAS28 <2,6) через 6 и 12 мес в группе ЭТЦ + МТ, были рандомизированы в 2 группы, продолжившие или прекратившие лечение ЭТЦ в течение 12 мес (период 2). В общей сложности 222 пациента были включены в 1-й период, клиническая ремиссия была достигнута у 67,5 и 17,9% больных в группах ЭТЦ + МТ и монотерапии МТ соответственно. Во 2-м периоде у 87,5 и 53,6% пациентов, которые продолжили терапию ЭТЦ или прекратили ее соответственно, наблюдалась клиническая ремиссия. Исходный уровень активности заболевания и наличие сопутствующих заболеваний влияли на поддержание ремиссии после прекращения терапии ЭТЦ.

Результаты отмены ГИБП в реальной практике разнообразны. По данным японского регистра NinJa [16], из 1037 больных, достигших клинической ремиссии на терапии с применением ГИБП, попытка отмены ГИБП с сохранением базисной терапии МТ или другими синтетическими БПВП предпринималась у 46 (4,4%). Частота акти-

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

визации РА после отмены ГИБП составила 67,4% через 1 год и 78,3% через 2 года.

В то же время в американском регистре CORRONA [17] из 717 больных, у которых были отменены ГИБП, у 73,4% улучшение сохранялось >12 мес и у 42,2% — 24 мес. Слабыми сторонами этого исследования являются, во-первых, то, что учитывалось не только сохранение НАЗ или ремиссии, но и просто снижения активности РА, и, во-вторых, определенные сложности в трактовке ведения больных: например, 41,8% получали монотерапию иФНОα и др.

Объединенные данные [18] этих двух регистров с использованием общих критериев оценки показали, что, несмотря на существенные различия в числе больных РА, находившихся в состоянии ремиссии на ГИБП (6263 — в CORRONA и 744 — в NinJa), среди пациентов, прекративших терапию ГИБП, только у 10,0% в CORRONA и у 11,8% в NinJa сохранилась ремиссия при наблюдении до 5 лет. Более высокая частота эффективной отмены ГИБП была ассоциирована с меньшей длительностью болезни (в обоих регистрах), а также с исходно более низкой активностью заболевания и применением МТ (в регистре CORRONA).

Отмена ГИБП с иными механизмами действия

В исследовании ACT-RAY [19] сделана попытка оценить результаты отмены тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем и синтетических БПВП у больных, находящихся в состоянии стойкой клинической ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$ на протяжении 2 последовательных визитов в течение 12 нед) после 1 года терапии. Из 556 первоначально рандомизированных пациентов 472 закончили 52 нед наблюдения. У 238 (50,4%) из них была возможна отмена ТЦЗ с сохранением ремиссии, но лишь 5,9% достигли безлекарственной ремиссии. У большинства больных, у которых ТЦЗ был отменен (84,0%), в течение 2–4 мес возникло обострение, но они хорошо ответили на повторное назначение препарата. У всех больных рентгенологическое прогрессирование оставалось минимальным.

В исследовании японских ревматологов [20] был включен 51 больной, который получал терапию МТ и абатацептом (АБЦ) и у которого развивалась клиническая ремиссия ($\text{DAS28-CPB} < 2,3$). У 34 больных АБЦ был отменен, а 17 продолжили комбинированную терапию АБЦ + МТ. Через 52 нед 22 из 34 больных (64,7%) оставались без терапии ГИБП, частота сохранения ремиссии у них была достоверно ниже, чем у больных, продолжавших комбинированную терапию (41,2 и 64,7% соответственно; $p=0,144$), хотя у них было достоверно выше абсолютное значение DAS28-CPB к 52 нед (2,9 против 2,0; $p=0,012$). Обе группы были сравнимы по функциональному индексу HAQ (0,6 в обоих случаях; $p=0,920$), среднему значению изменения общего счета Шарпа (ΔTSS ; 0,80 против 0,32; $p=0,374$) и числу больных с «рентгенологической ремиссией» ($\Delta\text{TSS} \leq 0,5$) к концу наблюдения (64,3% против 70,6%; $p=0,752$).

Отмена всей противовоспалительной терапии

В исследовании BeST [10, 11] делалась попытка полной отмены всей терапии и достижения безлекарственной ремиссии, которая оказалась возможной максимально у 19% пациентов при продолжительности около 20 мес. Однако в целом исследование BeST в связи с особенностями протокола (значительное количество различ-

ных вариантов коррекции терапии на разных этапах наблюдения) не дает четкого ответа на вопрос, насколько реально безлекарственная ремиссия.

Этому вопросу было посвящено РКИ AVERT [21]. 351 больной с ранним активным РА был рандомизирован в 3 группы: 1) комбинированная терапия подкожным АБЦ 125 мг/нед + МТ; 2) монотерапия АБЦ 125 мг/нед; 3) монотерапия МТ. Длительность лечения составила 12 мес. У пациентов, достигших НАЗ ($\text{DAS28} < 3,2$), на 12-м месяце наблюдения отменяли всю терапию РА. В фазу отмены терапии вошли 70,6% больных из 1-й группы, 56,9% из 2-й группы и 62,9% из 3-й группы. В 1-й группе по сравнению с 3-й ремиссия ($\text{DAS28-CPB} < 2,6$) была достигнута в 60,9% случаев по сравнению с 45,2% ($p=0,010$) в течение 12 мес, а после отмены лечения сохранилась в 14,8% случаев по сравнению с 7,8% ($p=0,045$) через 12 и 18 мес. Ремиссия была достигнута на монотерапии АБЦ (2-я группа) в 42,5% случаев к 12 мес и сохранилась у 12,4% больных через 12 и 18 мес наблюдения.

Таким образом, исследование AVERT, с одной стороны, продемонстрировало в двойном слепом РКИ принципиальную возможность развития безлекарственной ремиссии при разных схемах терапии с применением МТ и ГИБП, но, с другой стороны, у подавляющего большинства пациентов ремиссия не сохранилась в течение года.

Сравнение результатов отмены и снижения дозы БПВП и ГИБП

Опыт применения синтетических противовоспалительных препаратов показывает, что снижение дозы (с возможной последующей отменой) более надежно гарантирует сохранение результатов терапии, чем резкая одномоментная отмена. Наиболее яркий и общеизвестный пример в этом отношении — ступенчатое снижение дозы и постепенная отмена глюкокортикоидов (ГК). В связи с этим логичны попытки применить подобный подход к ГИБП. Тем более что даже умеренное снижение дозы ГИБП при сохранении НАЗ или ремиссии приводит к очень существенной экономии средств. В ряде исследований сравниваются результаты снижения дозы ГИБП и полной их отмены.

В исследовании PRESERVE [22] 834 больных с РА получали МТ + ЭТЦ 50 мг/нед. Те из них, кто достигл НАЗ по DAS28 , на 36-й неделе были рандомизированы в 3 группы: 1) МТ + ЭТЦ 50 мг/нед; 2) МТ + ЭТЦ 25 мг/нед; 3) МТ + плацебо (отмена ЭТЦ). К 88-й неделе 82,6; 79,1 и 42,6% больных из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно достигали НАЗ. Таким образом, в группах больных, продолжавших получать ЭТЦ в полной и сниженной вдвое дозе, достоверно чаще сохранялось достигнутое улучшение, чем у тех, у кого ЭТЦ был полностью отменен. Существенных различий между группами с разными дозами ЭТЦ не было.

В исследовании RETRO [23] проанализированы результаты продолжения терапии, снижения дозы и отмены БПВП у больных, достигших стойкой ремиссии по индексу DAS28 (продолжительностью не менее 6 мес). В исследование включен 101 больной, при этом 82,2% получали МТ, 9,9% — другие БПВП и 40,6% — ГИБП. Пациенты были рандомизированы в три группы: 1) продолжение терапии; 2) снижение дозы препаратов на 50%; 3) отмена всей терапии через 6 мес. Первичной конечной точкой было сохранение устойчивой ремиссии в течение 12 мес. В результате

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

суммарно у 66,3% больных сохранялось состояние ремиссии в течение 12 мес, в то время как у 33,7% наблюдался рецидив. Частота рецидивов была различной в трех группах: 15,8% в 1-й группе, 38,9% во 2-й группе и 51,9% в 3-й группе ($p<0,001$). Продолжение терапии оказалось достоверно лучше в отношении сохранения ремиссии по сравнению со снижением дозы ($p<0,05$) и отменой препаратов ($p<0,01$). Положительный тест на антицитруллиновые антитела также был ассоциирован с повышением риска рецидива активности РА ($p<0,05$).

Снижение дозы ГИБП с последующей отменой

В исследовании PRIZE [24] в первой фазе 306 больным ранним РА, не получавшим ранее МТ, была назначена комбинация МТ + ЭТЦ 50 мг/нед. Достижение ремиссии по DAS28 193 больных вошли в двойную слепую фазу и были рандомизированы на 3 варианта терапии: 1) МТ + ЭТЦ в сниженной до 25 мг/нед дозе; 2) отмена ЭТЦ и продолжение терапии МТ; 3) плацебо (полная отмена всей терапии). Эта фаза исследования продолжалась 39 нед, после чего больные, сохранившие низкую активность РА по DAS28 ($n=131$), перешли в 3-ю фазу исследования, которая состояла в полной отмене всего лечения с наблюдением вплоть до 65-й недели. В результате через 39 нед ремиссия сохранилась у получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед в 63% наблюдений, монотерапию МТ в 40% и плацебо в 23% (различия достоверны во всех случаях, $p<0,01$). К 65-й неделе после отмены всей терапии у 44% получавших МТ + ЭТЦ 25 мг/нед, 29% получавших монотерапию МТ и 23% из группы плацебо сохранилась ремиссия, при этом различия были достоверны ($p<0,05$) между группой комбинированной терапии и плацебо, а между комбинированной терапией и монотерапией МТ различия были незначимы.

Весьма интересны недавно опубликованные результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования DRESS [25]. В исследование было включено 180 больных РА, леченных ЭТЦ либо АДА в течение как минимум 6 мес и достигших низкой активности болезни. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: продолжившие терапию в стандартной дозе ($n=59$) и подвергшиеся снижению суммарной дозы ГИБП путем увеличения промежутков между инъекциями ($n=121$). Увеличение промежутков между введениями осуществлялось пошагово. Для АДА шаги были следующими: 1) 40 мг каждый 21 день; 2) 40 мг каждые 28 дней и 3) отмена. Шаги для ЭТЦ: 1) 50 мг каждые 10 дней; 2) по 50 мг каждые 14 дней и 3) отмена. В случае обострения лечение прежним препаратом возобновлялось с применением последнего эффективного интервала между инъекциями; если обострение при этом сохранялось, интервал введения уменьшался до наиболее короткого, зарегистрированного для данного препарата; если и при этом активность РА сохранялась, проводилось переключение на другой ГИБП. Делалась только одна попытка снижения дозы, в случае развития обострения никаких дальнейших попыток увеличения промежутков между инъекциями не предпринималось.

В результате частота достижения ремиссии по DAS28 в группе со стандартными дозами и в группе со снижением дозы составила 81 и 60% соответственно к 9 мес лечения (различия достоверны, $p<0,01$) и 80 и 71% к 18 мес лечения (различия недостоверны, $p>0,05$). При использовании ре-

комендованных ACR/EULAR в 2011 г. качественных Boolean частота достижения ремиссии к 9 мес составила 29% в группе со стандартными дозами и 18% в группе со снижением дозы (различия недостоверны, $p>0,05$), к 18 мес — 41 и 24% соответственно (различия достоверны, $p<0,05$). Кумулятивная частота обострений за 18 мес составила 73% в группе со снижением дозы и 27% в группе со стандартными дозами ($p<0,001$). Серьезные обострения (которые определяли как повышение DA28-CPB на 1,2 балла длительностью не менее 3 мес, несмотря на изменения терапии) по частоте достоверно не различались: 12% в группе со снижением и 10% в группе со стандартными дозами.

Повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП

Указания на эффективность и относительную безопасность повторного назначения ранее отмененного ГИБП («re-treatment») имеются в ряде исследований по отмене ГИБП при РА. Еще исследование BeST [11] продемонстрировало принципиальную возможность повторного назначения иФНО α (ИНФ) при активизации РА после отмены ГИБП. Возможность эффективного восстановления результатов лечения после повторного назначения ТЦЗ была показана в исследовании ACT-RAY [19], о чем говорилось выше. Частота повторного достижения НАЗ или ремиссии при РА после возобновления терапии ГИБП, по данным обзора [8], составила 70–87%.

В то же время на модели РА данных о повторном лечении ГИБП пока мало. Хороший урок можно извлечь из опыта применения иФНО α при другой иммуновоспалительной патологии — псориазе. В отличие от ревматологов, оказавшихся более консервативными, дерматологи широко экспериментируют с различными незарегистрированными («off label») режимами дозирования ГИБП [26]. В первую очередь это касается ЭТЦ, включая схемы с заранее предусмотренной отменой препарата после достижения выраженного улучшения (чаще всего через 12 нед) и повторным его назначением при ухудшении — «прерывистое лечение» («interrupted treatment»).

Крупное исследование [27] было проведено американскими дерматологами: 2546 больных псориазом получали непрерывное лечение ЭТЦ 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 нед, а затем продолжали терапию ЭТЦ 50 мг один раз в неделю либо в непрерывном режиме ($n=1272$), либо по прерывистой схеме повторными курсами по 12 нед ($n=1274$) с перерывами на 12 нед. К 12-й неделе наблюдения в обеих группах частота ответа на терапию была сопоставимо высокой: 71,3% при непрерывном и 72,0% при «прерывистом лечении». Тем не менее доля ответивших на лечение на 24-й неделе была выше в группе непрерывной терапии, чем в группе прерывистого лечения (71,0% против 59,5%; $p<0,0001$).

В недавнем ретроспективном исследовании [28] в течение 3 лет наблюдали когорту больных псориазом ($n=77$), получавших по непрерывной или прерывистой схеме лечение ГИБП (47 — АДА, 30 — ЭТЦ) в условиях клинической практики. В группе АДА 21 (55,3%) пациент получал прерывистую терапию и 26 (44,7%) — непрерывную, в группе ЭТЦ — 9 (30%) и 21 (70%) соответственно. Оценивали частоту рецидивов, которые определяли как повышение индекса PGA (≥ 3 ; общая оценка пациентом). Частота эпизодов ухудшения в группах непрерывного и прерывистого лечения составила 19,2% против 33,3% для

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

АДА ($p=0,27$) и 42,9 против 55,6% для ЭТЦ ($p=0,52$). Относительный риск рецидива при прерывистой терапии по сравнению с непрерывной для АДА — 1,73 (0,64–4,68; $p=0,27$) и для ЭТЦ — 1,30 (0,60–2,79; $p=0,52$).

Имеются также публикации, в которых описано повторное назначение ЭТЦ у больных, незапланированно прерывавших лечение.

Открытое проспективное исследование [29] включало 20 пациентов с умеренным и тяжелым папулезно-бляшечным псориазом, которые первоначально получали ЭТЦ, после чего лечение прерывалось по разным причинам и ЭТЦ назначали повторно по 50 мг/нед в течение 12 нед. Результаты были хорошими: к 12 нед повторного лечения ЭТЦ 65% больных достигли значений индекса PGA ≤ 2 и 40% PGA ≤ 1 . Серьезных нежелательных реакций (НР) не было.

В многоцентровом открытом исследовании, проведенном в Испании [30] среди 444 больных псориазом, получавших ЭТЦ, у 348 (79,4%) наблюдались отмены лечения по разным причинам, как правило, в течение первых 6 мес. У 163 больных, которым препарат назначали повторно, хороший ответ на терапию PASI75 через 6 мес наблюдения достигнут в 76,1% случаев. Частота НР была сопоставима с таковой и ФНО α , не зарегистрировано случаев туберкулеза, других оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний.

Таким образом, исследования, посвященные повторному назначению ЭТЦ после запланированных или внеплановых перерывов в лечении, показывают достаточно высокую эффективность и безопасность назначения этого иФНО α при развитии обострения у больных с псориазом. Перенесение (хотя бы частичное) этого опыта на РА и другие ревматические болезни представляется вполне возможным. По крайней мере, нет оснований считать, что результаты повторного лечения ЭТЦ (а возможно, и другими ГИБП) должны существенно отличаться в отношении безопасности.

Значение глубины подавления воспалительной активности для решения вопроса о возможности отмены ГИБП

Эмпирически представляется логичным, что чем глубже подавляется воспалительная активность, тем более стойким должен быть эффект терапии. Ряд исследований касался этого важного вопроса.

Исследование HOPEFUL-2 [31] включало 220 больных РА, находившихся на комбинированной терапии АДА + МТ. В рамках открытого протокола у 114 больных АДА был отменен (переход на монотерапию МТ) и у 106 сохранена комбинированная терапия. Среди больных, у которых в начале исследования наблюдалась НАЗ, в группе с отменой АДА низкая активность сохранялась достоверно реже, чем в группе без отмены АДА (80 и 97% соответственно; $p<0,01$). В то время как в группе больных с ремиссией, определенной по DAS28-СРБ достаточно жестко ($\leq 2,0$), частота сохранения ремиссии суммарно составила 93%. Важно, что частота НР, особенно инфекций, была ниже в группе с отменой АДА.

В исследовании HONOR [32] 75 больных, достигших ремиссии (DAS28-СОЭ $< 2,6$) на фоне терапии МТ + АДА (не получавших ГК), были подразделены на 2 группы на основе согласия пациента: продолжившие комбинированную терапию ($n=23$) и согласившиеся на отмену АДА ($n=52$). Через 1 год при оценке ремиссии по DAS28 частота ее сохранения в

группе комбинированной терапии (83%) была достоверно выше ($p=0,01$), чем в группе с отменой АДА (48%). В то же время при использовании индекса SDAI (более строгого в отношении ремиссии) различия были недостоверны (70 и 60% соответственно). При использовании более жесткой границы ремиссии по DAS28 ($< 1,98$) различия между группами с отменой и без отмены АДА также были недостоверны.

В регистровом исследовании [16] более низкие значения индекса активности CDAI, соответствующие ремиссии ($< 2,8$), были ассоциированы с более низким риском обострения после отмены ГИБП.

Все эти данные приводят к выводу о важности глубины ремиссии в отношении возможности отмены ГИБП.

Попытка использовать современные методики оценки глубины ремиссии для персонификации возможности отмены ГИБП была проведена в исследовании S. Alivernini и соавт. [33], включавшем 42 больных РА со стойкой клинической ремиссией (DAS $< 1,6$) на фоне терапии МТ + ГИБП (АДА 40 мг/2 нед либо ЭТЦ 50 мг/нед). Всем больным проводилось УЗИ суставов кистей и стоп, 5 — пункционная биопсия синовиальной оболочки коленного сустава, подтверждавшая отсутствие активного синовита. В течение первых 3 мес проводили снижение дозы ГИБП путем увеличения промежутков между введениями (АДА 40 мг 1 раз в 4 нед, ЭТЦ 50 мг 1 раз в 2 нед). После снижения дозы ГИБП активизация РА наблюдалась у 53,8% больных, получавших АДА, и у 46,2% — ЭТЦ (различия недостоверны, $p=0,79$). По данным УЗИ больные, у которых развилось обострение после снижения дозы ГИБП, имели более выраженное утолщение синовиальной оболочки, чем те, у кого сохранилась ремиссия. У пациентов, у которых отсутствовал активный синовит, определяемый по наличию энергетического доплеровского сигнала, ГИБП отменяли полностью, и больные оставались на монотерапии МТ. После полной отмены ГИБП в течение 6 мес наблюдения из 29 больных только у 3 (10,3%) возникло обострение. У больных, у которых отсутствие активного синовита было подтверждено гистологически, обострений не было. Авторы делают вывод, что УЗИ суставов в динамике может быть полезным инструментом для отбора больных, у которых возможно длительное сохранение ремиссии после отмены ГИБП.

В рамках уже упомянутого исследования RETRO [23] показана возможность использования мультиплексного анализа биомаркеров [34] для прогнозирования рецидивов активности РА после снижения дозы и отмены ГИБП.

Заключение

На основе полученных к настоящему времени результатов в литературе формируется мнение, что у пациентов с большей глубиной ремиссии более вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях — и полная отмена ГИБП [35]. Это справедливо для пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Наиболее оптимистичными выглядят результаты исследований ЭТЦ. Авторы кохровского метаанализа [36] сделали вывод, что снижение дозы ЭТЦ с 50 до 25 мг/нед после периода низкой активности заболевания, длительностью от 3 до 12 мес, представляется столь же эффективным, как и продолжение лечения в стандартной дозе в отношении активности заболевания и функциональных результатов, при этом снижение дозы не имеет клинически значимого влияния на рентге-

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

нологическое прогрессирование. Полное прекращение терапии АДА и ЭТЦ уступает продолжению лечения этими препаратами в отношении активности заболевания, рентгенологических исходов и функции. Из-за ограниченности результатов в отношении ГИБП с иными, чем ингибирование ФНО, механизмами действия неясно, есть ли различия по такому параметру, как достижение безбиологической ремиссии, между различными ГИБП, что может быть определенным преимуществом при выборе терапии. Также создается впечатление [35], что у пациентов с рецидивом активности болезни повторное назначение биологической терапии, как правило, приводит к быстрому улучшению. Австрийскими учеными [37] предложен алгоритм ведения больных с ремиссией, основанный на принципах тщатель-

ного контроля активности болезни и подразумевающий первоначально снижение дозы ГИБП после достижения ремиссии/НАЗ, затем при отсутствии рецидива — полную отмену ГИБП и возобновление лечения при активизации РА. Алгоритм выглядит достаточно обоснованным, однако реальность его применения на практике требует доказательств.

Представляется необходимым расширенное обсуждение в ревматологическом сообществе актуальной проблемы оптимизации ведения больных РА и другими ревматическими заболеваниями, достигших ремиссии на фоне терапии ГИБП, особенно ввиду современной экономической ситуации. Следует ожидать публикаций, посвященных российскому опыту оптимизации ведения больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): Результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
- Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>
- Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Jan;8(1):115-22. doi: 10.1586/17512433.2015.984689. Epub 2014 Nov 25.
- Fautrel B, den Broeder AA. De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Aug-Dec;29(4-5):550-65. doi: 10.1016/j.berh.2015.09.006
- Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90.
- van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1389-94. doi: 10.1136/ard.2010.147751. Epub 2011 Apr 24.
- Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S14-8. Epub 2013 Oct 3.
- Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
- Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
- Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133.
- Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, et al.; ENCOURAGE study group. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol*. 2015 Dec 23;1-11. [Epub ahead of print]
- Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329.
- Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1150-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206435.
- Yoshida K, Radner H, Mjaavatten MD, et al. Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and

- NinJa Collaborative Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2238-46. doi: 10.3899/jrheum.150240.
19. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
20. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):683-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338.
21. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106.
22. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
23. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439.
24. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133.
25. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
26. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486. doi: 10.1371/journal.pone.0033486.
27. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):598-603.
28. Moreno-Ramirez D, Ojeda-Vila T, Ferrandiz L. Disease control for patients with psoriasis receiving continuous versus interrupted therapy with adalimumab or etanercept: a clinical practice study. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Dec;15(6):543-9. doi: 10.1007/s40257-014-0095-3.
29. Abuchar A, Vitiello M, Ricotti C, et al. Open label study to evaluate the efficacy of re-treatment with etanercept in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2012 Aug;11(8):950-4.
30. Puig L, Camacho Martinez FM, Gimeno Carpio E, et al. Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology*. 2012;225(3):220-30. doi: 10.1159/000343605.
31. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. 2016 Feb 18;2(1):e000189. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000189.
32. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
33. Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission. *Arthritis Res Ther*. 2016 Feb 3;18(1):39. doi: 10.1186/s13075-016-0927-z.
34. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibio-marker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 19. pii: annrheumdis-2015-207900. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900.
35. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. 2015 Aug 5;1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127.
36. van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 29;9:CD010455. doi: 10.1002/14651858.CD010455.pub2.
37. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8.

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

Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы

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

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

Обсуждаются возможные подходы к определению ремиссии при анкилозирующем спондилите (АС) и других аксиальных спондилоартритах (аксСпА).

В настоящее время единого определения понятия «ремиссия» при аксСпА и АС не существует, что обусловлено как разнообразием проявлений аксСпА и наличием большого числа инструментов оценки активности заболевания, так и неодновременным изменением выраженности клинических, лабораторных симптомов, признаков острого воспаления по данным визуализирующих методов и признаков прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата у одного и того же пациента. У больного может не совпадать по времени клиническая, лабораторная, магнитно-резонансная и рентгенологическая ремиссия, что в свою очередь влияет на выбор оптимальной терапии.

На клиническом примере продемонстрированы сложности коррекции лечения у пациента, достигшего клинко-лабораторной ремиссии при сохраняющихся воспалительных явлениях в опорно-двигательном аппарате по данным визуализирующих методов. Так как рекомендации по наблюдению и лечению больных с нерентгенологическим аксСпА и АС сегодня не различаются, в статье рассматривается единая для всех подтипов аксСпА проблема ремиссии.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; ремиссия; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48–51.

Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem

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

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

The paper discusses possible approaches to determining remission in ankylosing spondylitis (AS) and other axial spondyloarthritis (axSpA). At present, there is no single definition of the concept of remission in axSpA and AS, which is due to both the diversity of manifestations of axSpA and a large number of tools to measure disease activity and the nonsimultaneous change in the degree of clinical and laboratory symptoms, signs of acute inflammation, as evidenced by imaging techniques, and signs of progressive structural changes in the locomotor apparatus in the same patient. Clinical, laboratory, magnetic resonance imaging, and radiographic remissions in a patient cannot be in time, which in turn affects the choice of optimal therapy.

The case report demonstrates problems with treatment correction in a patient who has achieved clinical and laboratory remission in the presence of persistent inflammatory signs in the locomotor apparatus, as shown by imaging techniques. Since the guidelines for the follow-up and treatment of patients with nonradiographic axSpA and AS are similar today, the paper considers remission as a general problem for all subtypes of axSpA.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; remission, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Inna Zurabievna Gaydukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48–51.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-48-51>

Спондилоартриты — группа воспалительных заболеваний суставов, имеющих общие клинические, генетические и рентгенологические особенности [1, 2]. Спондилоартриты могут протекать с преимущественно периферическим или аксиальным поражением [3, 4]. Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) подразделяют на нерентгенологические (нр-аксСпА) и рентгенологические (анкилозирующий спондилит —

АС) [3, 4]. В последней декаде XX в. и начале XXI в. произошло изменение не только концепции спондилоартритов, но и пересмотр подходов к лечению этих заболеваний [2, 5–7]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при любом аксСпА рассматриваются как болезнью-модифицирующие средства, способные тормозить прогрессирование структурных изменений, в связи с чем их назна-



Рис. 1. Двусторонний сакроилиит II стадии



Рис. 2. МРТ в режиме STIR больного Д., 38 лет. Активный сакроилиит до лечения (обведен белым овалом)

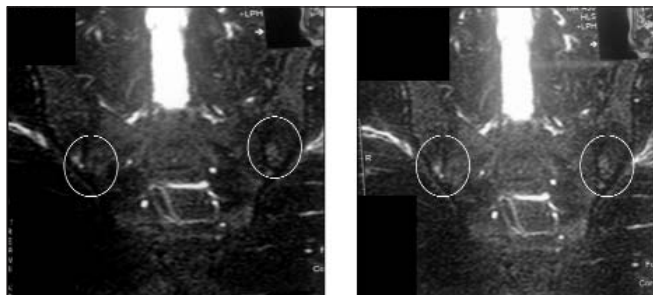


Рис. 3. МРТ КПС в режиме STIR. Очаги субхондрально расположенного отека костного мозга, активный сакроилиит (выделен белыми овалами) на фоне лечения

чают длительно, в постоянном режиме. Сегодня в арсенале врачей имеется новый класс препаратов для лечения акс-СПА — ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) [6–9]. Разработаны подходы к замене внутри одного класса или между группами препаратов [10]. На основании решения об эффективности/неэффективности лечения проводится его коррекция. Поэтому правильная оценка эффективности проводимой терапии при акс-СПА, включая АС, становится особенно актуальной. В настоящее время единого определения понятия «ремиссия» при акс-СПА и АС не существует, что обусловлено как разнообразием проявлений акс-СПА и наличием большого числа инструментов оценки активности заболевания, так и несинхронным по времени

изменением выраженности клинических, лабораторных симптомов, признаков острого воспаления по данным визуализирующих методов и признаков прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата у одного и того же пациента [2, 6]. Соответственно, у больного может не совпадать по времени клиническая, лабораторная, магнитно-резонансная и рентгенологическая ремиссия, что в свою очередь влияет на выбор оптимальной терапии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует подобную ситуацию. Так как рекомендации по наблюдению и лечению больных с нр-акс-СПА и АС сегодня не различаются, в настоящей статье мы рассматриваем единую для всех подтипов акс-СПА проблему ремиссии [8].

Больной Д., 38 лет, страдает АС. Диагноз установлен на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). У пациента отмечались боль во всех отделах позвоночника, продолжительностью более 3 мес, с улучшением при движении, но не в покое, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера — 2 см, латеральная подвижность в поясничном отделе — 3 см) и ограничение экскурсии грудной клетки до 2 см, при рентгенографии выявлен двусторонний сакроилиит II стадии по Kellgren в модификации Venetta (рис. 1) [11]. Впервые боль воспалительного характера появилась в возрасте 23 лет. При лечении НПВП отмечался положительный эффект. Пациенту многократно выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и рентгенографию, при этом длительное время он наблюдался с диагнозом «остеохондроз».

В возрасте 33 лет появились скованность и ограничение подвижности в шейном и грудном отделах позвоночника. В клиническом анализе крови впервые обнаружено необъяснимое ускорение СОЭ до 33 мм/ч максимально, диагноз АС не был установлен.

К 37 годам развился артрит правого голеностопного сустава, наблюдалось повышение СРБ до 56 мг/л и пациент впервые был направлен к ревматологу. При рентгенографии установлен двусторонний сакроилиит II стадии, при МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) в режиме STIR выявлены признаки остеита справа, отвечающие критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для активного сакроилиита (см. рис. 1, 2), в режиме T1 — хронические изменения КПС (неравномерная ширина суставной щели, субхондральный склероз, поствоспалительные изменения), в позвоночнике в режиме T1 — хронические поствоспалительные и дегенеративно-дистрофические изменения, в режиме STIR признаки остеита не определялись. Установлено носительство HLA-B27-антигена. Ревматологом был поставлен диагноз АС. Назначено лечение коксибами в максимальных дозах, рекомендованных при АС (эторикоксиб внутрь по 90 мг/сут). В течение 2 мес после начала приема НПВП купировался артрит, уровень СРБ уменьшился до 16,6 мг/л, индекс BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — с 8,8 до 3,6 баллов [12]. Нежелательных реакций (НР) лечения не отмечено. В течение последующего года сформировалась клиническая ремиссия — индекс активности BASDAI уменьшился до 0, артрит не рецидивировал. Спустя 6 мес после начала приема НПВП впервые достигнута лабораторная ремиссия — стойко нормализовался уровень СРБ. Во время терапии восстановились функциональные способности пациента — индекс BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [1] уменьшился с 3,4 до 0 баллов, нормализовалась подвижность осевого скелета — индекс BASMI (the Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index) [1] со-

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

ставил 0 баллов при исходном значении 2,5 балла. В течение второго года лечения сохранялась клиничко-лабораторная ремиссия — индекс BASDAI 0–1 балл, артрит периферических суставов не рецидивировал, СРБ составлял 2,1–6,1 мг/л. На вопрос PASS (Patient acceptable symptom state), будете ли вы довольны, если ваше сегодняшнее состояние сохранится до конца жизни с учетом влияния болезни (АС) на здоровье, работу, хобби и повседневную деятельность, пациент дал утвердительный ответ [5]. Врач также дал утвердительный ответ на вопрос PASS. Для определения возможности отмены НПВП была выполнена МРТ позвоночника (режимы STIR, T1) — острых воспалительных изменений не обнаружено, по данным рентгенографии позвоночника роста синдесмофитов не выявлено. При МРТ КПС определялся остеоит КПС прежней локализации, дополнительно появились очаги субхондрально расположенного воспаления большей площади слева (рис. 3). Прогрессирования структурных изменений КПС не установлено.

Обсуждение. В настоящее время активно обсуждаются несколько вариантов определения ремиссии при аксСпА. Самые простые из них — оценка активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) либо числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) [2] или оценка удовлетворенности пациента и врача состоянием пациента (индексы PASS, PhASS) [5]. Показатель <2 баллов по ВАШ или ЧРШ расценивается как низкая активность болезни [2]. Уменьшение индекса BASDAI <4 баллов указывает на отсутствие высокой активности, индекс ≥4 свидетельствует о высокой активности АС и необходимости усиления терапии. При оценке активности учитывают значения острофазовых показателей, которые должны быть нормальными. Для констатации факта частичной ремиссии применяют композитный индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [13, 14]. Уменьшение активности АС клинически происходит несколько быстрее, чем лабораторный ответ. Уменьшение клиничко-лабораторной активности достаточно часто взаимосвязано с уменьшением воспаления по данным МРТ [15, 16]. При этом МРТ-ответ может развиваться и очень быстро, как показано в клиническом исследовании D. Poddubnyu и соавт. [6], и медленно, о чем свидетельствуют данные исследования ESTHER [16]. В нашем исследовании КОРАЛЛ продемонстрировано медленное обратное развитие ответа острых изменений, выявляемых при МРТ — к 12-й неделе постоянной терапии НПВП в большинстве случаев удается достичь лишь уменьшения отека костного мозга, но положительные изменения имеют тенденцию к нарастанию к 24-й неделе лечения [17]. Причем как клинический, так и лабораторный ответ формируется значительно раньше [17]. Таким образом, наше клиническое наблюдение согласуется с данными исследований, показывающих отсутствие одновременных изменений клинических, лабораторных и МРТ-симптомов воспаления. Одновременно в исследовании METALL мы отметили, что после однократной пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг при АС улучшение клинических и лабораторных показателей активности происходит одновременно, а потеря эффекта терапии начинается с увеличения уровня СРБ и СОЭ при сохраняющемся клиническом ответе [18].

В представленном наблюдении интересными являются несколько аспектов. Во-первых, показано, что сначала при аксСпА развивается клинический ответ, а затем следует лабораторное улучшение. Причем клиничко-лабораторное улучше-

ние не всегда сочетается с МРТ-улучшением. У нашего пациента длительная лекарственная клиничко-лабораторная ремиссия наблюдалась на фоне ухудшения течения МРТ-остеоита.

Вторым аспектом, нуждающимся в обсуждении в данном наблюдении, является вопрос о необходимости и возможных вариантах коррекции лечения. Первым вариантом могло быть продолжение терапии в прежнем объеме. Положительной стороной такого решения является возможность обеспечить большую безопасность лечения (пациент хорошо переносил препарат в течение длительного времени) при клиничко-лабораторной эффективности. Негативной стороной можно считать сохранение персистирующего воспаления в КПС, что в перспективе чревато спонтанным обострением, амилоидозом, структурным повреждением. Другой возможностью является кратковременное увеличение дозы эторикоксиба до 120 мг/сут, но это назначение будет off-label (доза эторикоксиба 120 мг/сут может быть назначена только при остром приступе подагрического артрита), увеличение дозы может привести к развитию НР, что делает невозможным применение данного метода в реальной практике без дополнительных исследований. Третий вариант — выбор другого НПВП, например, препарата с утвержденной в аннотации возможностью изменения дозы для больных АС, высокой сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной безопасностью. В качестве такого препарата мы выбрали целекоксиб, который больной принимал в течение 7 дней в дозе 800 мг/сут (с рекомендацией последующего снижения дозы до 400 мг/сут) с последующим контролем безопасности и эффективности терапии на основании клинических, лабораторных данных, а также с помощью МРТ и рентгенографии. Усиление терапии посредством иФНОα на фоне клиничко-лабораторной ремиссии представляется неразумным.

Кроме того, в связи с настоящим наблюдением возникают и такие актуальные вопросы: как часто следует проводить МРТ у пациента с аксСпА при лечении НПВП и когда следует оценивать эффективность лечения после его коррекции? Мы планируем выполнить контрольное МРТ-исследование через 24 нед после коррекции лечения НПВП, основываясь на собственном опыте МРТ-контроля в исследовании КОРАЛЛ [17]. При АС проведение МРТ-контроля не рекомендовано, но настоящий случай показывает, что этот метод может быть необходим для отслеживания динамики остеоита КПС.

Следует отметить, что, согласно имеющимся сведениям, после уменьшения активности воспаления в позвоночнике и КПС увеличивается риск прогрессирования структурных изменений в них вплоть до анкилозирования [9, 16, 19]. Пока неизвестно, каким образом можно влиять на избыточный остеосинтез при АС, в связи с чем прогрессирование структурных изменений не является показанием к замене терапии [19].

Таким образом, АС и аксСпА могут ассоциироваться с несинхронным изменением клинической, лабораторной, МРТ и рентгенологической картины на фоне лечения. Эффективность лечения при АС и аксСпА должна оцениваться клинически, лабораторно, а также с применением визуализирующих методов. Необходимо накопление результатов большого числа исследований для определения оптимальной тактики ведения пациентов при несоответствии клинических, лабораторных, МРТ и рентгенологических результатов лечения с указанием сроков мониторингирования отдельных видов активности спондилоартрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-90.
2. Гайдукowa ИЗ, Ребров AP. Особенности клинических исследований при спондилоартритах (обзор литературы). Док-тор.Ру. 2014;92(4):51-5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP. Features of clinical studies in the spondyloarthropathies (literature review). *Doktor.Ru*. 2014;92(4):51-5. (In Russ.)].
3. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000-8.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
5. Dandorfer SW, Rech J, Manger B, et al. Differences in the patient's and the physician's perspective of disease in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Aug;42(1):32-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.003. Epub 2012 Mar 16.
6. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601-11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
7. Rios Rodriguez V, Poddubnyy D. Old and new treatment targets in axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000054. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000054. eCollection 2015.
8. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. Epub 2014 Apr 9.
9. Sieper J, Poddubnyy D. Inflammation, new bone formation and treatment options in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1439-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205464. Epub 2014 May 8.
10. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
13. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
14. Machado PM, Landewe RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1502-6. doi: 10.3899/jrheum.110279.
15. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1815-21. doi: 10.1136/ard.2010.149260. Epub 2011 Aug 3.
16. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Inflammatory and fatty lesions in the spine and sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis-3-Year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Sep 4. pii: S0049-0172(15)00227-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.08.005. [Epub ahead of print].
17. Гайдукowa ИЗ, Ребров AP, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. Терапевтический архив. 2014;86(12):42-7. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthropathies, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):42-7. (In Russ.)].
18. Гайдукowa ИЗ, Ребров AP, Поддубный ДА. Эффективность и безопасность вводимого внутривенно метилпреднизолона для лечения пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 12-недельного открытого пилотного исследования (МЕТАЛЛИ). Терапевтический архив. 2015;87(5):47-52. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Poddubnyi DA. The efficacy and safety of intravenous methylprednisolone for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 12-week open pilot study (MET-ALL). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):47-52. (In Russ.)].
19. van den Berg R. Spondyloarthritis – Recognition, Imaging, Treatment. Leiden: Giderprint Eschede; 2014. 240 p

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

Уважаемые коллеги!

Начиная с первого номера в журнале «Современная ревматология» появляется новая рубрика — «Новое в ревматологии». Здесь будут публиковаться краткие сообщения, содержащие в конспективной форме информацию о наиболее важных и интересных результатах исследований по наиболее актуальным вопросам ревматологии, опубликованным в мировой медицинской литературе за последние месяцы. Мы надеемся, что эта рубрика, не заменяя собой серьезные аналитические обзоры и лекции, станет хорошим подспорьем для российских ревматологов и будет способствовать их информированности в отношении самых последних достижений ревматологии.

Главный редактор журнала «Современная ревматология» д.м.н. Д.Е. Каратеев

Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.?

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее востребованных современной медициной классов лекарственных препаратов. Ежегодно в российских и зарубежных научных изданиях появляются сотни новых статей, посвященных эффективности и безопасности НПВП. Практикующим врачам порой трудно отслеживать столь большой объем постоянно меняющейся информации. Поэтому мы решили представить вниманию читателей краткий обзор некоторых наиболее интересных, на наш взгляд, и самых новых работ, в которых обсуждаются различные аспекты применения НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.? Современная ревматология. 2016;10(1):52–55.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015?

Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the classes of drugs that are most needed by modern medicine. Hundreds of new articles on the efficiency and safety of NSAIDs are published in Russian and foreign scientific journals every year. It is difficult for the practitioners to keep track of so a large amount of constantly changing information. So we have decided to present to our readers a concise overview of some of the most interesting, in our opinion, and the newest papers that discuss different aspects of using NSAIDs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):52–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-52-55>

В 2015 г. в мировой медицинской печати появилось несколько крупных и интересных работ, посвященных клиническому применению НПВП — уникального класса лекарств, которые активно используются в самых разных отраслях медицины.

Первый блок данных исследований носит позитивный характер и представляет подтверждение целесообразности активного применения НПВП при ряде заболеваний. Так, новый метаанализ Cochrane подтверждает эффективность НПВП при аксиальном спондилоартрите (СПА). Исследование было основано на данных 39 работ,

включавших 35 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), 2 псевдо-РКИ и 2 когортных исследования (n=4356); они предусматривали сравнение различных препаратов, в том числе неселективных НПВП (н-НПВП) и коксибов с плацебо и друг с другом. Все НПВП были однозначно эффективнее в сравнении с плацебо — как в отношении уменьшения боли и активности (BASDAI), так и улучшения функции (BASFI). Эффективность н-НПВП и коксибов не различалась. Число нежелательных реакций и суммарное число отмен из-за осложнений при использовании н-НПВП и коксибов не более

6 нед оказалось низким и достоверно не отличалось от плацебо. Проведенный анализ подтверждает, что длительное применение НПВП способно замедлять рентгенологическое прогрессирование СПА, особенно у больных с системной активностью (повышение уровня СРБ). Однако, по мнению авторов настоящего метаанализа, этот факт требует дальнейшего изучения [1].

Важно отметить, что НПВП были и остаются одним из основных классов противоревматических препаратов, применяемых для лечения анкилозирующего спондилита (АС). Это подтвердили немецкие ученые, которые провели анализ назначений у примерно 1000 больных АС. НПВП регулярно получали 67% обследованных. При этом около половины из них использовали ингибиторы фактора некроза опухоли, а также синтетические базисные противовоспалительные препараты – метотрексат и сульфасалазин [2].

Еще в одном метаанализе Cochrane определяли сравнительную эффективность НПВП, парацетамола и опиоидов при острой боли, связанной с повреждением околосуставных мягких тканей. Оценка данных 16 РКИ (n=2144) показала отсутствие преимуществ какого-либо класса анальгетиков при этой патологии. Правда, н-НПВП чаще вызывали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а опиоиды более часто отменяли из-за непереносимости [3].

Большая группа европейских экспертов (представители Австрии, Болгарии, Польши, Румынии, Испании, Италии, Чехии и Словакии), собравшихся в Вене в конце 2014 г. и обсуждавших многогранную проблему острой боли, подтвердила важную роль нимесулида при этой патологии. Нимесулид остается одним из наиболее востребованных НПВП, доказавших свой высокий терапевтический потенциал и хорошую переносимость при лечении скелетно-мышечной боли и дисменореи. В последние годы нимесулид находился под пристальным наблюдением организаторов медицины в связи с сообщениями о его гепатотоксичности. Однако данные новых эпидемиологических исследований показывают, что этот препарат имеет благоприятное соотношение показателей эффективности и безопасности, что делает целесообразным его дальнейшее применение [4].

В 2015 г. были представлены данные метаанализа, подтверждающего эффективность НПВП для профилактики развития гетеротопической оссификации (ГО) после артроскопии тазобедренного сустава. Эта работа содержит обобщение данных 5 РКИ (n=1662), в которых действие НПВП сравнивали с плацебо. Суммарно развитие ГО отмечалось у 3,3% больных, получавших активную терапию, и у 13,4% больных в группах контроля (p=0,0002) [5].

Важные данные были получены британскими учеными, изучавшими ассоциацию между развитием деменции и хроническими воспалительными заболеваниями. В исследуемую группу вошли 1378 больных с воспалительной патологией и 2805 лиц, составивших соответствующий контроль. Наличие системного васкулита, болезни Крона, буллезных кожных заболеваний и воспалительных артропатий увеличивало риск развития деменции: Hazard ratios (HR, соотношение опасности) составило 1,64, 2,08, 1,55 и 1,33 соответственно. В то же время прием НПВП и глюкокортикоидов при аутоиммунных заболеваниях снижал риск развития деменции более чем вдвое (HR 0,41) [6].

Хорошо известна способность НПВП (в частности, аспирина) снижать риск развития злокачественных новообразований толстой кишки. Еще одним подтверждением этого стало масштабное популяционное исследование датских ученых. Оно включало 10 280 пациентов с первично выявленным колоректальным раком и 102 800 лиц группы контроля. Регулярный прием аспирина и других НПВП на протяжении более 5 лет четко снижал риск онкологической патологии: соотношение шансов (ОШ) составило соответственно 0,73 и 0,57 [7].

В 2015 г. американские ученые представили эпидемиологические данные, подтверждающие профилактический эффект аспирина в отношении гепатоцеллюлярной карциномы. В основу исследования легли результаты 10 длительных когортных наблюдательных исследований, суммарно включавших 1 084 133 жителей США. Регулярный прием аспирина снижал риск развития рака печени у мужчин (HR 0,64), но не у женщин (HR 1,34). Интересно, что прием других НПВП, в частности ибупрофена, не влиял на частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы [8].

Одной из важных областей успешного применения НПВП является офтальмология. Речь идет об использовании глазных капель, содержащих диклофенак, кеторолак, флурбипрофен, бромфенак и непафенамат. Анализ серии исследований, метаанализов и обзоров (всего 67 работ) подтверждает эффективность и относительную безопасность этих лекарств для уменьшения боли и воспаления, связанных с операциями по поводу катаракты и патологии роговицы, подавления интраоперационного миоза и лечения сезонного аллергического конъюнктивита [9].

К сожалению, в 2015 г. не потеряла свой актуальности и проблема серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП. Второй блок публикаций был посвящен этому, чрезвычайно важному для клинициста аспекту. Так, ведущие гастроэнтерологи вновь возвращаются к проблеме НПВП-гастропатии, и прежде всего кровотечений из ЖКТ, указывая на необходимость тщательного их контроля и адекватной профилактики [10, 11].

До настоящего времени остаются неясными многие факторы, влияющие на развитие НПВП-индуцированных кровотечений из ЖКТ. Так, обсуждается роль особенностей метаболизма НПВП, опосредованная генетическими вариантами цитохрома P450, приводящими к существенному повышению плазменной концентрации данных препаратов. В связи с этим большой интерес представляет исследование испанских ученых А. Figueiras и соавт. [12], изучавших носительство двух вариантов CYP2C9 – CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у 577 пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение, и лиц контрольной группы. В ходе анализа было показано, что лишь второй вариант цитохрома (CYP2C9*3) ассоциировался со значимым повышением риска: кровотечения чаще возникали у носителей этой аллели гена в сравнении с носителями «дикий» формы цитохрома.

Чрезвычайно интересной является работа М. Yang и соавт. [13], которые сопоставили частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании «истинно» селективных ЦОГ2-ингибиторов (коксибов) и преимущественно селективных НПВП – набуметона, мелоксикама и этодолака. Это исследование представляет собой метаанализ 36 РКИ, продолжительностью не менее 4 нед (n=112 351), в кото-

рых изучалась эффективность и переносимость данных препаратов. Согласно полученным результатам, достоверного отличия в частоте ЖКТ-осложнений между коксибами и преимущественно селективными НПВП не было. Так, соотношение риска (risk ratio, RR) для осложненных язв составило 1,38, для клинически выраженных язв — 1,02, эндоскопических язв — 1,18. Аналогично не выявлено различия в суммарной частоте ЖКТ-осложнений (RR 1,04) и отмен из-за этих осложнений (RR 1,02). Выводы авторов представляются достаточно спорными. Ведь «сетевой» метаанализ представляет собой лишь косвенное сопоставление частоты осложнений для разных препаратов по данным, полученным в ходе разных исследований. Истинную же картину сравнительной безопасности коксибов и преимущественно селективных НПВП можно было бы увидеть лишь в том случае, если бы в РКИ они проходили сравнение «лоб в лоб». Тем не менее эта статья приглашает к дискуссии и показывает необходимость проведения новых клинических исследований.

Влияние НПВП на ЖКТ носит комплексный характер и не ограничивается прямым повреждающим действием. Новым и малоизученным аспектом этой проблемы является влияние приема НПВП на микробное равновесие кишечника. Этот вопрос исследовали M. Rogers и D. Aronoff [14], которые проанализировали влияние приема нескольких НПВП на особенности штаммов фекальных бактерий у 155 взрослых пациентов. Любопытно, но разные препараты оказывали различное действие. Так, у «потребителей» аспирина чаще выявлялись такие штаммы, как *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, семейство *Ruminococcaceae* и *Barnesiella spp.* Микробиом принимавших цекоксиб и ибупрофен обогащался *Acidaminococcaceae* и энтеробактериями. Бактерии из семей *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* и *Rikenellaceae* были более распространены у лиц, которые принимали ибупрофен, чем в контрольной группе или у отдельных лиц, получавших напроксен. *Bacteroides spp.* и *Erysipelotrichaceae spp.* определялись при использовании НПВП с ингибиторами протонной помпы в сравнении только с НПВП.

Спорные данные были получены в отношении влияния приема НПВП на риск развития обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). M. Long и соавт. [15] наблюдали 791 пациента с этой патологией, исходно находившегося в состоянии ремиссии. 43,2% пациентов с болезнью Крона (БК) и 40,6% с язвенным колитом (ЯК) сообщили о регулярном приеме НПВП или парацетамола из-за боли в суставах. Оказалось, что использование НПВП (более 5 раз в месяц) четко ассоциировалось с риском обострения БК: в течение 6 мес наблюдения оно возникло у 23% пациентов, принимавших эти препараты, и у 15%, их не принимавших ($p=0,04$). Аналогичное негативное действие было зафиксировано и для парацетамола. В то же время при ЯК различия в частоте рецидивов у принимавших и не принимавших НПВП не было: 22 и 21% ($p=0,98$).

Иной результат получили A. Hensley и I.L. Beales [16], наблюдавшие 158 больных БК и ЯК. В их работе прием любых НПВП и парацетамола не ассоциировался с большей частотой рецидивов этой патологии. Причем у пациентов с ЯК, принимавших НПВП, рецидивов заболевания было достоверно меньше, чем у лиц, не получавших эти средства.

Японские ученые отметили связь между приемом НПВП и более длительным временем госпитализации у 153 больных, перенесших острое кровотечение из дивертикулов толстой кишки [17].

Американские хирурги оценили влияние приема НПВП на развитие послеоперационных осложнений у 4360 пациентов после хирургических вмешательств на толстом кишечнике. НПВП в послеоперационном периоде получали 1297 (29,7%) больных, не получали 3063 (70,3%). Согласно проведенному анализу, прием НПВП не увеличивал риск развития несостоятельности кишечного анастомоза (ОШ 1,33; $p=0,20$). Также не было нарастания числа хирургических инфекций (ОШ 1,26; $p=0,09$) и частоты летальных исходов в течение 30 дней (ОШ 0,58; $p=0,14$). В то же время у принимавших НПВП чаще развивался сепсис (ОШ 1,47; $p=0,03$) [18].

Международный коллектив эпидемиологов провел анализ влияния приема НПВП на риск развития ЖКТ-кровотечения и кардиоваскулярных катастроф у больных, перенесших инфаркт миокарда и регулярно принимавших антитромботические препараты. Исследуемую группу составил 61 971 больной, при этом 34% имели хотя бы одно зафиксированное назначение НПВП в течение периода наблюдения (в среднем 3,5 года). За это время у 5288 (8,5%) больных развилось ЖКТ-кровотечение, а 18 568 (30,0%) перенесли повторные сердечно-сосудистые осложнения; 18 105 (29,2%) больных умерли. Как оказалось, прием НПВП (даже кратковременный) достоверно увеличивал риск ЖКТ-кровотечения (HR 2,02) и кардиоваскулярных катастроф (HR 1,4) [19].

Масштабное исследование ученых из Тайваня подтверждает связь между приемом НПВП и прогрессированием тяжелой почечной патологии. Ориентируясь на данные национальной страховой системы за 1998–2009 гг., они провели анализ перевода на диализ у 109 400 пациентов с диагностированной хронической почечной недостаточностью. Ученые сравнили частоту использования НПВП непосредственно (за 1–14 дней) перед первой процедурой диализа и за 3 мес до этого момента. Оказалось, что прием НПВП четко ассоциировался с переходом на «искусственную почку». Так, соотношение шансов (odds ratio, OR) для н-НПВП было 2,73, для цекоксиба — 2,17. Интересно, что использование парентеральных форм НПВП оказалось значительно опаснее: OR для этих препаратов составило 8,66 [20].

Позитивной новостью можно считать подтверждение отсутствия корреляции между приемом НПВП и развитием эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин. Эти данные представили американские урологи D.P. Patel и соавт. [21], наблюдавшие 4726 пациентов в ходе длительного проспективного исследования по профилактике рака предстательной железы. Факторами, повышающими риск развития ЭД, оказались наличие артрита, скелетно-мышечной боли, головной боли, люмбаго, а также атеросклероза. Формально прием НПВП ассоциировался с небольшим, но достоверным повышением риска развития слабой и умеренной ЭД (HR 1,16; $p=0,02$), а прием аспирина — с небольшим риском выраженной ЭД (HR 1,16; $p=0,03$). Тем не менее после введения поправки на причины назначения НПВП и аспирина связь между использованием этих препаратов и развитием ЭД утратила статистическую достоверность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kroon F, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;7:CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
2. Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD Open*. 2015 May 25;1(1):e000033. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000033. eCollection 2015.
3. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, et al. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;7:CD007789. doi: 10.1002/14651858.CD007789.pub2.
4. Kress H, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jan;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986. Epub 2015 Oct 15.
5. Yeung M, Jamshidi S, Horner N, et al. Efficacy of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prophylaxis for Heterotrophic Ossification in Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2015 Sep 29. pii: S0749-8063(15)00661-1. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.007. [Epub ahead of print]
6. Dregan A, Chowieniczky P, Gulliford MC. Are Inflammation and Related Therapy Associated with All-Cause Dementia in a Primary Care Population? *J Alzheimers Dis*. 2015;46(4):1039-47. doi: 10.3233/JAD-150171.
7. Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 1;163(5):347-55. doi: 10.7326/M15-0039.
8. Petrick J, Sahasrabudhe V, Chan A, et al. NSAID use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Dec;8(12):1156-62. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0126. Epub 2015 Sep 21.
9. Wilson D, Schutte S, Abel S. Comparing the Efficacy of Ophthalmic NSAIDs in Common Indications: A Literature Review to Support Cost-effective Prescribing. *Ann Pharmacother*. 2015 Jun;49(6):727-34. doi: 10.1177/1060028015574593. Epub 2015 Feb 27.
10. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):5-10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000432.
11. Lanas A. Hemorrhagia gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;38 Suppl 1:56-63. doi: 10.1016/S0210-5705(15)30020-0.
12. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Feb;26(2):66-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000186.
13. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
14. Rogers M, Aronoff D. The Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Gut Microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Oct 16. pii: S1198-743X(15)00902-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003. [Epub ahead of print].
15. Long M, Kappelman M, Martin C, et al. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):152-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000421.
16. Hensley A, Beales IL. Use of Cyclooxygenase Inhibitors Is Not Associated with Clinical Relapse in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Sep 7;8(3):512-24. doi: 10.3390/ph8030512.
17. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 7;21(37):10697-703. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10697.
18. Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Do They Increase the Risk of Anastomotic Leaks Following Colorectal Operations? *Dis Colon Rectum*. 2015 Sep;58(9):870-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000430.
19. Schjerning Olsen A, Gislason G, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):805-14. doi: 10.1001/jama.2015.0809.
20. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1362. doi: 10.1097/MD.0000000000001362.
21. Patel DP, Schenk JM, Darke A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use is not associated with erectile dysfunction risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *BJU Int*. 2015 Aug 25. doi: 10.1111/bju.13264. [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.

Необратимые органые повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC

Соловьева Е.С., Асеева Е.А., Лисицына Т.А., Попкова Т.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л.
ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлен обзор литературы, демонстрирующий важность использования индекса повреждения (ИП) для комплексной оценки степени необратимых органых изменений у больных системной красной волчанкой (СКВ). Обоснованы необходимость и предпосылки создания этого надежного инструмента, разработанного в 1996 г. группой SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics). Подчеркивается, что появление ИП связано с ростом выживаемости больных СКВ в последние десятилетия и нарастанием у них необратимых органых повреждений, являющихся следствием как активности заболевания, так и проводимой терапии. Особое внимание уделяется объяснению возможности использования ИП не только для оценки степени необратимых органых повреждений у конкретного пациента, но и для выбора более адекватной терапии. Указывается, что по рекомендациям FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) и EULAR ИП включен в комплексную оценку проводимой терапии у пациентов с СКВ наряду с индексами активности (SLEDAI, BILAG).

Ключевые слова: индекс повреждения; системная красная волчанка; длительность болезни; воспалительная активность; необратимые органые изменения; терапия; исход; индивидуальный подход; качество жизни.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaasseeva@mail.ru

Для ссылки: Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Необратимые органые повреждения у больных СКВ. Индекс повреждения SLICC. Современная ревматология. 2016;(10)1:56–62.

Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index

Solovyeva E.S., Aseeva E.A., Lisitsyna T.A., Popkova T.V., Solovyev S.K., Nasonov E.L.

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

The paper presents a literature review demonstrating the importance of using the damage index (DI) for the comprehensive evaluation of the degree of irreversible organ changes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The need and prerequisites for creating this reliable tool developed by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Group in 1996 have been substantiated. The emergence of DI is emphasized to be associated with higher survivals in patients with SLE in the past decades and with an increase of their irreversible organ damages that were a consequence of both disease activity and performed therapy. Particular attention is given to the explanation for a possibility of using DI not only to estimate the degree of irreversible organ damages in a specific patient, but also to choose more adequate therapy. According to the guidelines of the US Food and Drug Administration (FDA) and the European League Against Rheumatism (EULAR), DI along with activity indices (SLEDAI, BILAG) is indicated to be included in the comprehensive assessment of performed therapy in patients with SLE.

Keywords: damage index; systemic lupus erythematosus; disease duration; inflammatory activity; irreversible organ changes; therapy; outcome; individual approach; quality of life.

Contact: Elena Aleksandrovna Aseeva; eaasseeva@mail.ru

For reference: Solovyeva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, Popkova TV, Solovyev SK, Nasonov EL. Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):56–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-56-62>

Системная красная волчанка (СКВ) — мультисистемное аутоиммунное заболевание с различными клиническими проявлениями, длительным течением и непредсказуемым исходом. За последние десятилетия 10-летняя выживаемость больных СКВ превысила 90%, в связи с чем одной из наиболее актуальных задач лечения и мониторинга этих пациентов становится предотвращение необратимых повреждений органов и улучшение качества жизни. Количество различных повреждений, как правило, ассоциируется с длительностью и высокой активностью болезни, а также лекарственной терапией. Особенно важным является соблюдение баланса меж-

ду полноценным подавлением активности СКВ, особенно в тяжелых случаях, и минимизацией токсичности применяемых препаратов. В то же время нельзя забывать, что у некоторых пациентов ни один из этих факторов не приводит к развитию повреждения, что подчеркивает важность проблемы и необходимость индивидуального контроля у пациентов с СКВ. В стандарты для проведения клинических исследований включены три основных параметра оценки СКВ: активность болезни, повреждение органов и качество жизни, связанное со здоровьем [1]. Необходимость в надежном инструменте для оценки кумулятивных повреждений органов при-

вела к созданию в 1996 г. индекса повреждения (ИП): SLICC/ACR Damage Index – SLICC/ACR DI – SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index), что позволило стандартизовать показатели повреждения, облегчить проведение исследований и улучшить их качество [2–4].

ИП содержит пункты, отражающие долгосрочное необратимое повреждение, которое появилось у пациента после установления диагноза СКВ. Выявленное повреждение должно наблюдаться не менее 6 мес, за исключением инфаркта и инсульта, которые фиксируются одномоментно [4]. Повреждения, входящие в ИП должны быть зафиксированы после установления диагноза СКВ, однако не требуется их прямой ассоциации с болезнью. Например, у пациента с диагнозом СКВ, который пострадал в ДТП (перелом, ампутация) или которому выполнена замена сердечного клапана вследствие эндокардита, эти пункты должны быть зафиксированы, хотя они не связаны с СКВ. Высокий уровень ИП имеет четкую взаимосвязь с высоким риском развития летального исхода, что делает особенно важным выявление и профилактику факторов, способствующих возникновению повреждений, и, возможно, позволит снизить летальность больных СКВ [5–8]. ИП включает описание состояния 12 систем органов, максимальный счет по отдельным системам составляет от 1 до 7 баллов, в зависимости от количества оцениваемых параметров. Общий максимально возможный балл – 47 баллов (см. таблицу). Целесообразно разделение ИП по степени накопленного ущерба на четыре уровня: отсутствие повреждений – 0 баллов; низкий ИП – 1 балл; средний ИП – от 2 до 4 баллов; высокий ИП – >4 баллов. Такое разделение было проведено в ходе исследования ИП, выполненного в 2003 г. в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» у 154 больных СКВ, наблюдавшихся с 1982 по 2001 г. [9].

Факторы, влияющие на развитие необратимых повреждений органов у больных СКВ

1. Длительность болезни

В многочисленных исследованиях анализируется связь между длительностью СКВ и нарастанием частоты органных повреждений. В большинстве случаев наблюдается прогрессивное, линейное нарастание балла ИП по мере увеличения длительности болезни [9–19]. Хотя в некоторых исследованиях можно обнаружить противоречащие этому данные. Так, D.D. Gladman и соавт. [10] сообщают о линейном нарастании счета ИП в течение 15 лет, в то же время A. Becker-Merok и H.C. Nossent [17] показали, что начальное линейное нарастание индекса через 10 лет переходит в плато. В одном из последних исследований сообщается о 50% увеличении ИП у детей за счет развития психоза и когнитивных нарушений в течение 11 мес [17]. Анализ частоты нарастания органных повреждений в течение длительного наблюдения позволил S.A. Chambers и соавт. [14] установить, что наибольшая выраженность ИП появляется в первые годы болезни, в последующем из года в год возникают новые повреждения и к 25-му году наблюдения их выявление достигает 100%. Таким образом, нарастание повреждения выявляется как стойко линейная модель на протяжении ряда лет с потенциально платообразным эффектом в более поздние сроки. При достижении плато с высоким счетом ИП увеличивается риск развития летального исхода [17, 19, 20].

2. Демографические факторы

В ряде исследований мужской пол ассоциирован с более высоким баллом ИП. Так, R.M. Andrade и соавт. [21] при изучении пациентов мужского и женского пола со средней продолжительностью СКВ, равной $58,9 \pm 44,2$ (M $\pm$ SD) и $63,7 \pm 42,6$ мес соответственно, установили, что более раннее развитие повреждения ассоциировано с мужским полом, возрастом, этнической принадлежностью, употреблением алкоголя, активностью и аномальным поведением, связанным с болезнью. В другом исследовании при изучении мужчин и женщин, больных СКВ, одного возраста, имевших сходные давность, течение заболевания и длительность наблюдения, установлено, что сумма баллов ИП у мужчин была достоверно выше, чем у женщин [22].

3. Возраст начала СКВ

Развитие СКВ в различных возрастных группах может оказывать существенное влияние на частоту органных повреждений. P. Maddison и соавт. [23] при сравнении двух групп пациентов, у которых СКВ развилась до 40 лет и после 54 лет, обнаружили, что более выраженный ИП был характерен для лиц, заболевших в более позднем возрасте. Однако степень аккумуляции повреждения не различалась в этих возрастных группах. Результаты большинства работ, посвященных изучению влияния различных факторов на накопление баллов ИП, свидетельствуют о преобладании повреждения органов при более позднем начале СКВ. Так, S. Appenzeller и соавт. [24], сравнивая пациентов с поздним (после 49 лет) и ранним началом болезни, обнаружили более значимый ИП у пациентов с поздним началом ($2,4 \pm 2,1$ против $1,2 \pm 0,9$ балла; $p=0,001$). E.W. Karlson и соавт. [25] также отметили ассоциацию между поздним развитием СКВ и большей тяжестью органных повреждений. И, хотя влияние развития СКВ в более позднем возрасте на аккумуляцию ИП практически очевидно, в отдельных исследованиях получены противоречивые данные. В норвежской когорте пациентов с СКВ (Tromso lupus cohort) за 12 лет наблюдения повреждения средней степени тяжести были выявлены у 32% больных, а тяжелые – у 22%, различий по тяжести и накоплению баллов ИП в различных возрастных группах не выявлено на протяжении 1, 5 и 10 лет наблюдения [17]. В двух северо-американских когортах возраст развития и длительность СКВ оставались значимым предиктором возникновения органных повреждений [26, 27]. Возраст и длительность болезни тесно связаны. Представляется очевидным, что чем дольше длится заболевание, тем более вероятно, что разовьется повреждение, зависимое от тяжести болезни и токсических эффектов лечения. Таким образом, предполагается, что течение болезни будет связано с выраженностью ИП, как и показано в ряде исследований [26, 28, 29]. Представляется очевидным, что возраст пациента и длительность болезни могут независимо друг от друга влиять на нарастание ИП [30].

4. Этническая принадлежность

Хорошо известно, что расовая принадлежность пациента с СКВ во многом определяет течение болезни, эффективность лечения, развитие побочных эффектов и в конечном счете прогноз. В ряде исследований этническая принадлежность была выдвинута на первый план как ключевой предсказатель степени повреждения у пациентов с СКВ [19]. В одноцентровых исследованиях выявлен более высокий уровень повреждения в отдельных этнических группах по сравнению

О Б З О Р Ы

Индекс повреждения SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus) [4]

(Необходимо наличие у пациента нижеперечисленных симптомов не менее 6 мес)

Признак	Баллы
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
Нервная система	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения)	1
Или большие психозы	1
Судорожные припадки, требующие лечения >6 мес	1
Инсульт когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
Почки	
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 ч	1
Или конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
Легкие	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
Сердечно-сосудистая система	
Стенокардия или аортокоронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	1
Периферические сосуды	
Переменяющаяся хромота в течение 6 мес	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности; счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
Желудочно-кишечный тракт	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря когда-либо по любым причинам (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
Панкреатит (ферментативная недостаточность, требующая заместительной терапии или с псевдокистами)	1
Костно-мышечная система	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1–2
Остеомиелит	1
Разрыв сухожилия	1
Кожа	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (требующий терапии)	1
Малигнизация (исключая дисплазии; счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1–2
Общий балл	

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

с показателями, представленными в литературе в целом [31, 32]. J. C. Nossent [31] указывает, что у пациентов с СКВ в афро-карибской популяции в Кюрасао исходный средний ИП, составлявший $0,6 \pm 0,9$ балла через 6 мес после начала болезни, повышался в среднем до 2,4 балла через 5,9 года наблюдения. В Гонконге у китайских пациентов со средней продолжительностью болезни 6,2 года ИП нарастал с $0,76 \pm 1,3$ балла в начале исследования до $1,33 \pm 1,7$ балла после 3 лет наблюдения. Большая часть исследований, в которых изучали этническую составляющую, проводилась либо в Великобритании, либо в США. В ретроспективном когортном исследовании, проходившем в Великобритании, T. Stoll и соавт. [33] сравнивали степень ИП через 1,5 года и 10 лет наблюдения как для когорты в целом, так и в этнических группах. При сравнении групп оказалось, что выраженность ИП была значительно выше у афро-карибских и индо-азиатских пациентов, чем у представителей белой расы на 5-м и 10-м годах наблюдения. В исследовании P. Maddison и соавт. [23] также выявлена большая выраженность ИП у «цветных» пациентов по сравнению с представителями белой расы. Хорошо известно, что в испанской популяции неблагоприятные исходы СКВ наблюдаются чаще, чем у англичан и англо-американцев. В связи с этим интересные данные приводят J. Calvo-Alen и соавт. [34], которые сравнивали нарастание повреждения в двух популяциях испанского происхождения — одна из северной Испании, другая из США (испано-американцы), в основном мексиканского происхождения. В то время как выраженность ИП была сопоставима в начале исследования, к 4-му году наблюдения в испано-американской когорте ИП стал значительно выше, чем в испанской когорте, несмотря на меньшую давность болезни (2,7 против 1,6 года). В исследовании LUMINA испано-американцы были наиболее предрасположены к развитию любого повреждения (61% — испано-американцы; 51% — афро-американцы и 41% — белая раса; $p=0,038$), обнаружены статистически значимая разница между выраженностью ИП для испано-американцев по сравнению с пациентами белой расы ($1,65 \pm 0,24$ против $1,09 \pm 0,22$; $p=0,0023$) и тенденция к более высоким значениям ИП у афро-американцев по сравнению с представителями белой расы ($1,39 \pm 0,20$ против $1,09 \pm 0,22$; $p=0,0739$) [35]. Интерес представляют также данные о существенном превышении ИП у северо-американских индейцев и афро-американцев по сравнению с пациентами белой расы [36, 37]. Неоднозначность и противоречивость результатов оценки влияния этнической принадлежности на частоту органных повреждений при СКВ подтверждают данные канадских исследователей, не получивших достоверной разницы в нарастании ИП в группах представителей белой расы и другой этнической принадлежности [38, 15].

5. Активность СКВ

Очевидно, что активность СКВ оказывает существенное влияние на развитие повреждений [39]. Наличие высокой активности в дебюте заболевания и персистирующая активность болезни, определяемая по шкалам SLEDAI и Physical Global Assessment (PGA), являются независимыми предикторами нарастания повреждения [17, 40]. T. Stoll и соавт. [33] при оценке активности СКВ по индексу BILAG установили, что через 5 лет средний балл BILAG, или общее число А-категорий, независимо ассоциировался с негативным исходом, определяемым как смерть или нарастание ИП при финальной оценке. Активность болезни и выраженность обострения во

время проведения исследования также предшествовали нарастанию степени повреждения в гонконгской когорте [32]. Прямая связь между высокой активностью и развитием повреждений выявлена и в других исследованиях [21, 41].

6. Поражение органов при СКВ и их связь с прогрессирующим ИП

Волчаночный нефрит. По данным большинства исследований, люпус-нефрит ассоциирован не только с более высоким ИП — в большинстве случаев поражение почек способствует развитию повреждения других органов как у взрослых, так и у детей [38, 42].

Нейропсихические нарушения. Поражение центральной и периферической нервной системы при СКВ достаточно четко связано как с появлением повреждений, так и с дальнейшим нарастанием их числа и тяжести [17, 28, 30, 38]. По данным некоторых авторов, нейропсихическое повреждение присутствует более чем у 50% больных СКВ. К нейропсихическим повреждениям, входящим в общий ИП, относятся: хронические когнитивные нарушения (27,3%), в том числе снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения, или большие психозы (15,1%), судорожный синдром (7,6%), требующие лечения более 6 мес, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), произошедшее когда-либо (25,7%), черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную) (18,2%), поперечный миелит (6,1%). Выраженность нейропсихических симптомов, входящих в ИП, по данным многофакторного анализа, ассоциируется в первую очередь с длительностью СКВ, белой расой, более старшим возрастом на момент постановки диагноза, мужским полом, высокой активностью СКВ, кожным васкулитом и использованием иммуносупрессивных препаратов, даже после поправки на возраст начала заболевания. Мужской пол, васкулит и позитивность по anti-Ro/SSA-антителам являются независимыми факторами риска тяжелого нейропсихического повреждения. Судорожный синдром, входящий в ИП, чаще ассоциируется с перенесенным ОНМК и наличием антифосфолипидных антител (IgG АКЛ и ВА). Позитивность по anti-Ro/SS-A и антифосфолипидным антителам (IgG АКЛ, ВА) также коррелирует с тяжестью нейропсихического повреждения. Полиневропатия и психоз, входящие в ИП, ассоциируются с высокой воспалительной активностью СКВ и наличием антител к ДНК в анамнезе. ОНМК, как правило, ассоциируется с присутствием антифосфолипидных антител. Когнитивные нарушения, входящие в ИП, связаны с высокой воспалительной активностью СКВ в анамнезе, с более старшим возрастом к моменту установления диагноза СКВ, а также с наличием хронической депрессии [43, 44]. Тяжелое нейропсихическое повреждение, как правило, сопровождается наличием повреждений мышечно-скелетной системы, вовлечением почек и легких. В одном из исследований установлено, что когнитивные нарушения могут быть предикторами развития повреждений при СКВ. Причины этой связи неясны. Однако когнитивные нарушения могут влиять на приверженность пациента проводимой терапии, а также быть причиной недоверия к способам лечения и советам по образу жизни, особенно касающимся профилактики обострений.

7. Взаимосвязь повреждений органов и смертность

В ряде исследований подтверждается связь между высоким ИП и увеличением смертности. Так, в шведской когорте

те больных было установлено, что через 7 лет после начала наблюдения увеличение смертности отмечалось у больных с ИП >1 балла по сравнению с группой больных, у которых повреждение отсутствовало или ИП был <1 балла [6]. Сходным образом в когорте LUMINA ранняя смертность (в течение 5 лет после начала исследования) была связана с высоким ИП при включении в исследование ($1,8 \pm 2,1$ против $0,7 \pm 3,1$; $p=0,0002$) [45]. В канадской когорте развитие раннего повреждения (определяемого как ИП >1 во время первичной оценки) было связано с низкой выживаемостью: в течение 10 лет 25% пациентов с начальным повреждением умерли через 10 лет по сравнению с 7,3% без раннего повреждения ($p=0,0002$) [5]. Корреляция между увеличением смертности и высоким ИП обнаружена также А. Jonsen и соавт. [46] и Y. Chen и соавт. [47].

8. Лабораторные предикторы развития повреждений

Возможная связь ИП с концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных СКВ обсуждается лишь в нескольких работах. В исследовании А. Becker-Merok и соавт. [48] когорты больных СКВ была условно разделена на три группы: 1-я — ИП = 0, 2-я — ИП = 1–2, 3-я — ИП ≥3 баллов. Оказалось, что в 3-й группе с более высоким ИП наблюдались значительное повышение в сыворотке крови уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP1) и низкий уровень трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGFβ1). В исследовании М. Jackson и соавт. [49] также выявлена ассоциация между низким уровнем TGFβ1 и более высоким ИП у больных СКВ. Имеется всего два исследования, в которых анализируется возможная связь между аутоантителами и развитием повреждений органов. G. Ruiz-Irastorza и соавт. [12] сообщают об ассоциации антифосфолипидных антител и более высокого уровня повреждения у больных СКВ через 5 лет наблюдения. R. Prasad и соавт. [26] при мультивариантном анализе не подтвердили значимость выявления повышенного уровня α-ДНК и α-Sm для прогнозирования развития повреждений.

9. Глюкокортикоиды

В ряде исследований была предпринята попытка проанализировать влияние патогенетической терапии на развитие повреждения у больных СКВ. Хотя на первый взгляд ассоциация между назначением глюкокортикоидов (ГК) и развитием повреждения более чем очевидна (остеопороз, сахарный диабет, ожирение и др.), а назначение циклофосфамида (ЦФ) часто приводит к развитию бесплодия, существует и другая точка зрения: своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и тем самым способствует снижению риска развития повреждений. В когортном исследовании D.D. Gladman и соавт. [10] появление повреждений у больных СКВ рассматривалось как «определенно зависимое от ГК» (катаракта, аваскулярный некроз), «вероятно зависимое» (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) или «независимое» (злокачественные опухоли, болезни легких). Через год после установления диагноза СКВ «определенно зависимые от назначения ГК» повреждения были выявлены у 58% больных, в то время как при более длительном течении заболевания стероид-зависимые повреждения выявлялись уже у 80% больных. В этом исследовании было также установлено, что «стероид-независимые» повреждения достаточно

часто встречаются в ранней стадии болезни и их появление можно объяснить высокой активностью СКВ и развитием аутоиммунного воспаления различных тканей с последующим повреждением органа. Ключевым вопросом для более точного прогнозирования развития повреждения при назначении ГК является неоднозначность оценки такого назначения: «длительность применения», «кумулятивная доза» или «среднесуточная доза» [19, 28]. Еще одним важным моментом оценки влияния ГК на развитие повреждений является пульс-терапия. В исследовании А. Ravelli и соавт. [28] показано, что пульс-терапия при СКВ у подростков нередко приводит к возникновению аваскулярных некрозов.

10. Антималярийные препараты

Назначение гидроксихлорохина (ГХ) положительно влияет на течение СКВ благодаря мягкому противовоспалительному и иммуномодулирующему эффекту, улучшению реологических свойств крови, снижению уровня липидов сыворотки крови, предотвращению обострений и возможности снижения дозы ГК [50–52]. Использование ГХ в комплексной терапии СКВ имеет четкую взаимосвязь с более низким ИП и увеличением продолжительности жизни без нарастания степени повреждения органов [32, 41]. В исследовании LUMINA отсутствие у пациентов терапии ГХ в начале исследования ассоциировалось с более высоким ИП, индексом активности SLAM, а назначение ГХ сопровождалось более медленным нарастанием повреждений и более низкой активностью заболевания [52].

11. Циклофосфамид

По данным Y. Molad и соавт. [41], назначение ЦФ коррелирует с более высоким ИП: в группе ЦФ ИП был равен $2,6 \pm 2,3$ балла, а в группе без такого лечения — $1,4 \pm 2,0$ балла ($p<0,0001$). Применение ЦФ наряду с тяжестью и частотой обострений и высоким индексом SLEDAI ассоциируется с развитием повреждений в ряде исследований [28, 32, 53].

Заключение

С увеличением продолжительности жизни больных СКВ актуальными проблемами современной ревматологии становятся качество жизни, социальная адаптация и стоимость лечения. Развитие повреждений органов на протяжении болезни нередко сводит к нулю усилия ревматологов по подавлению ее активности и предотвращению обострений. Лечение катаракты, асептического некроза, инфаркта, инсульта, сахарного диабета, когнитивных и других нарушений требует больших финансовых вложений, далеко не всегда приводит к положительному результату и в итоге значительно ухудшает качество жизни, социальную адаптацию и отдаленный прогноз. Если такие факторы риска развития повреждений, как пол, возраст и расовую принадлежность, нельзя изменить, то смена парадигмы терапии СКВ представляется реальной. Безусловно, основным компонентом современной терапии СКВ являются ГК, которые назначают в высоких и сверхвысоких дозах для подавления активности и в минимальных дозах для поддержания ремиссии в течение многих лет. В то же время назначение ГК чаще других препаратов способствует прогрессированию повреждения органов. Так, ежедневная доза преднизолона более 6 мг увеличивает риск развития повреждений на 50%, а более 18 мг повышает этот риск в 2,5 раза, применение пульс-терапии способствует развитию когнитивных нарушений [54]. Золотым стандартом поликомпонентной терапии активной СКВ является комбинация вы-

ОБЗОРЫ

соких доз ГК и ЦФ. Однако и ЦФ вносит существенную лепту в развитие органных поражений, вызывая аменорею, бесплодие и повышая риск развития опухолей [55]. Есть надежда, что появление генно-инженерных биологических препара-

тов (белимуаб, ритуксимаб, эпратузмаб), применение которых не ассоциируется с развитием «традиционных» органных повреждений, сделает терапию СКВ не только более эффективной, но и более безопасной [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):490-7.
2. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.
3. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):809-13.
4. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):373-6.
5. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93-6.
6. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, et al. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1398-400.
7. Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):1042-8. doi: 10.1177/0961203308093829.
8. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996 Mar;35(3):248-54.
9. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. *Znachenie indeksa povrezhdeniya v prognozirovanii iskhoda sistemoi krasnoi volchanki* [The index of damage and prediction of outcome of systemic lupus erythematosus]. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2003. 140 p.]
10. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1955-9.
11. Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a Predictor of further damage. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb;43(2):202-5. Epub 2003 Aug 15.
12. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martinez-Berriotxo A, et al. Antiphospholipid antibodies predict early damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(12):900-5.
13. Cassano G, Roverano S, Paire S, et al. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multi-centre study. *Clin Rheumatol.* 2007 Dec;26(12):2017-22. Epub 2007 Apr 6.
14. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):673-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep062. Epub 2009 Apr 9.
15. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multi center inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jan;64(1):132-7. doi: 10.1002/acr.20648.
16. Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(8):515-20.
17. Becker-Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1570-7.
18. Lim LS, Lefebvre A, Benseler S, Silverman ED. Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *J Rheumatol.* 2013 Apr;40(4):513-9. doi: 10.3899/jrheum.121096. Epub 2013 Mar 1.
19. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
20. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):77-82.
21. Andrade RM, Alarcon GS, Fernandez M, et al. Accelerated Damage accrual among men with systemic lupus erythematosus XLIV. Results From a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):622-30.
22. Al-Mayouf SM, Al SA. Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008 Sep;27(9):1159-62. doi: 10.1007/s10067-008-0887-z. Epub 2008 Apr 18.
23. Maddison P, Farewell V, Isenberg D, et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):913-7.
24. Appenzeller S, Pereira DA, Costallat LT. Greater accrual damage in late-onset Systemic lupus erythematosus: along-term follow-up study. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):1023-8. doi: 10.1177/0961203308089695.
25. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA, et al. The relationship of socioeconomic status, race, and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Jan;40(1):47-56.
26. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(5):285-91.
27. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):680-4.
28. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):501-7.
29. Venkatesh I, Rukmangatharajan S, Rajeswari S, et al. S LICC-ACR damage index in childhood SLE. *Indian J Rheumatol.* 2010;5(3):S14.
30. Sung YK, Hur NW, Sinskey JL, et al. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):987-91. Epub 2007 Mar 15.
31. Nossent JC. SLICC/ACR damage index in Afro-Caribbean patients with systemic lupus erythematosus: changes in and relationship to disease activity, corticosteroid therapy, and prognosis. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):654-9.
32. Mok CC, Ho CT, Wong RW, Lau CS. Damage accrual in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1513-9.
33. Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship

- between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus—a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1039-44. Epub 2004 May 25.
34. Calvo-Alen J, Reveille JD, Rodriguez-Valverde V, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic Systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. *Lupus*. 2003;12(5):377-85.
35. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups IX. Differences in damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2797-806.
36. Cooper GS, Treadwell EL, Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):993-9.
37. Peschken CA, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study. *J Rheumatol*. 2000 Aug;27(8):1884-91.
38. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Ethnic differences in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2539-46. doi: 10.3899/jrheum.081141. Epub 2009 Oct 15.
39. Vila L, Alarcon G, McGwin G Jr, et al. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Mar;43(3):358-63. Epub 2003 Nov 17.
40. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572. Epub 2010 Apr 7.
41. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, et al. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus*. 2002;11(6):356-61.
42. Uziel Y, Gorodnitski N, Mukamel M, et al. Outcome of a national Israeli cohort of pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(2):142-6.
43. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1555-60. Epub 2004 Sep 1.
44. Petri M. Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 May;26(2):199-213.
45. Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;45(2):191-202.
46. Jonsen A, Clarke AE, Joseph L, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1233-7. doi: 10.1002/acr.20506.
47. Chen Y, Chen GL, Zhu CQ, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1463-9. doi: 10.1007/s10067-011-1826-y. Epub 2011 Aug 13.
48. Becker-Merok A, Eilertsen GO, Nossent JC. Low levels of transforming growth factor beta in systemic lupus erythematosus patients with active disease. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:25.
49. Jackson M, Ahmad Y, Bruce I N, et al. Activation of transforming growth factor-beta and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R81. Epub 2006 Apr 28.
50. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Sep;27(9):2142-5.
51. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. The Cholesterol lowering effect of anti-malarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):325-30.
52. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1473-80.
53. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication Requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):261-9.
54. Fangtham M, Petri M. 2013 Update: Hopkins Lupus Cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0.
55. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):81-6. doi: 10.1177/0961203312468624.
56. Mosca M, Boumpas D, Bruce I, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S112-5. Epub 2012 Nov 20.

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

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом

Эрдес Ш.Ф., Подряднова М.В.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к инвалидизации. Поражая в основном лиц молодого и трудоспособного возраста, АС значительно сокращает трудовой потенциал общества. В настоящее время с учетом имеющихся данных можно утверждать, что длительная терапия больных АС ингибиторами фактора некроза опухоли α позволяет не только улучшить клиническое состояние, но и восстановить трудоспособность. Это, в свою очередь, позволяет сделать вывод, что непрямые расходы, связанные с данным заболеванием, значительно могут сократить медицинские потери общества (связанные с дорогостоящим лечением) по мере возвращения больных к активному труду.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инвалидизация; терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α ; улучшение трудоспособности больных.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Подряднова МВ. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2016;10(1):63–66.

Impact of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors on the working ability of patients with ankylosing spondylitis

Erdes Sh.F., Podryadnova M.V.

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

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive disease resulting in disability. Affecting mainly young and able-bodied people, AS considerably reduces the manpower of society. To date, it may be stated on the basis of the available data, that long-term therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors makes it possible not only to improve clinical status, but also to restore working ability. This in turn can lead to the conclusion that the indirect costs associated with this disease can substantially reduce costly treatment-related medical losses of society as the patients return to active labor.

Keywords: ankylosing spondylitis; disability; therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors; improvement of patients' working ability.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes ShF, Podryadnova MV. Impact of therapy with tumor necrosis factor- α on the working ability of patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):63–66.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-63-66>

За первую декаду настоящего столетия в корне изменилось представление об анкилозирующем спондилите (АС), особенно о потенциале современных терапевтических возможностей при данном заболевании. В настоящее время АС является одним из распространенных ревматических заболеваний, часто приводящим к ранней инвалидизации, особенно у лиц молодого, трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола. Вследствие постоянного роста заболеваемости и неблагоприятного прогноза медико-социальная значимость АС постоянно нарастает, хотя и в настоящее время она достаточно высока. Развитие АС сопровождается хронической болью, скованностью и ограничением функции позвоночника, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, учащению временной и стойкой утраты трудоспособности [1, 2]. Все это представляет серьезную проблему для общества вследствие как больших экономических затрат, так и значительного снижения трудового потенциала.

Прогрессирующее поражение аксиального скелета, характеризующееся постепенным формированием функциональных нарушений со стороны позвоночника и всего опорно-двигательного аппарата у больных АС, оказывает значимое влияние не только на функциональное состояние, но и на профессиональную деятельность пациентов. Стойкая потеря трудоспособности представляет собой невозможность по медицинским или социальным показаниям заниматься профессиональной деятельностью и является одним из важных последствий любого хронического заболевания, в том числе и АС [3]. Хронический характер течения АС обуславливает постепенное нарастание функциональных нарушений у больного, в связи с чем возникают ограничения сначала профессиональной, а затем повседневной деятельности, в тяжелых случаях теряется способность к самообслуживанию. По данным ряда ранее проведенных работ, нетрудоспособность при этом заболевании составляет от 13 до 49% [4–6], причем доля нетрудоспособных больных

АС через 12 мес после дебюта болезни составляет 5%, а к 15-му году заболевания — уже 23% и более [7].

В проведенных ранее в России исследованиях влияния АС на трудоспособность в основном оценивалась лишь доля инвалидов и временно нетрудоспособных [5]. Но для оценки действительных экономических потерь вследствие заболевания необходимо учитывать и другие параметры. Для правильной оценки экономических потерь, помимо количества дней отсутствия на работе из-за болезни (временная утрата трудоспособности, или абсентеизм), немаловажную роль играет снижение производительности труда (презентеизм), а также влияния болезни на общую трудоспособность и повседневную активность. И, конечно, все эти факторы сильно воздействуют и на психологическое состояние пациентов. Ведь большинство из них — люди молодого и среднего возраста. Именно в этом возрасте создаются семьи, наиболее выражены амбиции карьерного роста. И вдруг, в самый физически активный период жизни, возникают проблемы со здоровьем, которые, с одной стороны, требуют от семьи больших финансовых затрат, а с другой — в значительной степени мешают эффективно работать и зарабатывать.

Поэтому в последнее время в ходе клинических исследований все больше внимания стали обращать не только на выраженность клинического эффекта нового лекарственного средства, снижение воспалительной активности заболевания и связанное с болезнью ухудшение функциональных возможностей, но и на динамику качества жизни на фоне терапии, а в последнее время — и на изменение трудоспособности пациента на фоне новой дорогостоящей терапии. Первое исследование, в котором изучали трудоспособность больных, получающих терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), показало, что через 1 год терапии АС инфликсимабом (ИНФ) в стандартно рекомендуемых дозах в 2 раза уменьшается число дней нетрудоспособности из-за болезни [8].

В дальнейшем Н. Haibel и соавт. [9] выявили достоверное улучшение всех показателей WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire — опросник производительности труда и повседневной активности) на фоне терапии ИНФ. В исследовании был включен 101 больной: в начале исследования работали по найму 62 (61%) пациента, а через 28 нед терапии их было уже 75 (70%). Помимо улучшения клинических симптомов, авторы констатировали достоверное увеличение трудоспособности, которое началось уже с первого месяца лечения и продолжалось на протяжении всего исследования ($p < 0,001$ для презентеизма и общего снижения производительности труда). Следует отметить, что в начале исследования пациенты в среднем тратили 4 ч в неделю из-за плохого самочувствия на работе, а через полгода терапии ИНФ этот показатель составил уже 2 ч, одновременно и общая активность пациентов увеличилась более чем в 2 раза. В результате исследования также обнаружено, что показатели активности заболевания и функциональные возможности работающих пациентов через 6 мес терапии ИНФ были значительно лучше, чем у неработающих больных, хотя в начале исследования по основным клиническим параметрам они не различались. При изучении влияния терапии цертолизумабом пэголом на производительность труда было отмечено снижение абсентеизма на 2 рабочих дня через полгода терапии у 325 больных АС.

Интересными оказались результаты совместного субанализа трех больших многоцентровых исследований (GO-FORWARD, GO-REVEAL и GO-RAISE), в которых изучалась эффективность голимумаба (ГЛМ) соответственно при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА) и АС [10]. Влияние заболевания в данном анализе на производительность труда оценивали по визуальной аналоговой шкале (0 — нет влияния, 10 — очень выраженное влияние); кроме того, оценивали долю трудоспособных пациентов (но без работы), которые могли бы работать, если бы было вакантное рабочее место. Изначально, в зависимости от диагноза (РА, ПсА, АС), таких больных было соответственно 13,7, 12,1 и 14,1%. Через 5 лет лечения ГЛМ вероятность устроиться на работу трудоспособных пациентов значительно возросла: до 33,3, 64,3 и 76,5% соответственно. Таким образом, как можно заметить, трудоспособность на фоне терапии особенно выросла среди пациентов АС, что, возможно, в определенной мере связано с более молодым возрастом и большей частотой лиц мужского пола в данной группе. Также за этот период отрицательное влияние основного заболевания на продуктивность труда значительно уменьшилось (-1,987, -2,242, -2,805, для всех групп $p < 0,001$). Учитывая представленные данные, можно сделать вывод, что длительная терапия ГЛМ позволяет значительно увеличить трудоспособность пациентов на фоне значимого и уже хорошо известного клинического эффекта иФНО α .

За первую декаду XXI в. уже выполнен ряд работ в данном направлении, что позволило на их основе провести всесторонний анализ и опубликовать первый систематический обзор, посвященный трудоспособности больных АС на фоне терапии иФНО α [11]. К сожалению, в этом обзоре авторы пришли к неутешительному выводу, что, хотя положительный клинический эффект биологических агентов при данном хроническом заболевании отмечен во всех исследованиях, однако методологические ограничения работ затрудняют формулирование четких выводов относительно их влияния на трудовой потенциал пациентов. В первую очередь это связано с тем, что большинство вошедших в анализ исследований были расширенной фазой предшествующих контролируемых клинических испытаний со строгими критериями включения и исключения. Поэтому в выводах к обзору было предложено, чтобы оценка воздействия биологических агентов на работоспособность проводилась в условиях реальной клинической практики, в крупных когортных исследованиях. Кроме того, авторы обзора указали на отсутствие исследований эффекта биологических препаратов у пациентов с ранней стадией болезни.

Однако в скором времени эти два недостатка были в определенной мере восполнены. Недавно были представлены данные о динамике трудоспособности у пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (нр-аксСпА), леченных ГЛМ [12]. Результаты оказались очень сходными с таковыми у пациентов с развернутой стадией АС, леченных иФНО α . Кроме того, было показано, что у пациентов нр-аксСпА, получавших ГЛМ, такие показатели WPAI, как общая производительность труда и общая активность за 16 нед, достоверно улучшились по сравнению с больными группы плацебо (-21,1 против -11,7; $p = 0,0391$ и -24,9 против -8,6; $p < 0,0001$), в то время как в отношении изменения абсентеизма и презентеизма не получено достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп [12].

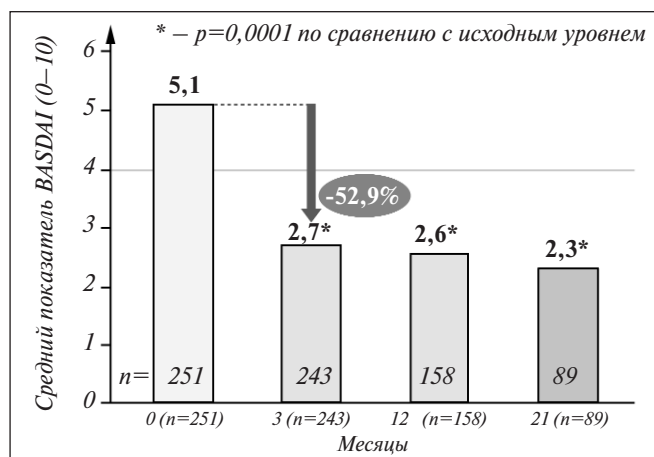


Рис. 1. Уменьшение активности АС на фоне терапии ГЛМ

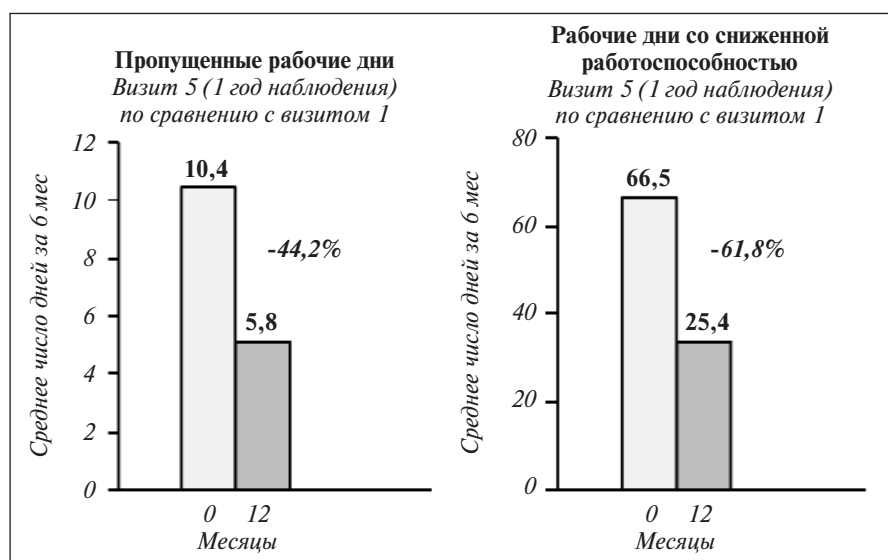


Рис. 2. Уменьшение числа пропущенных рабочих дней и дней со сниженной работоспособностью в связи с АС на фоне терапии ГЛМ

На конгрессе ревматологов Германии впервые были представлены данные неинтервенционного исследования в рамках реальной клинической практики ФРГ по оценке клинической картины, трудоспособности и качества жизни на фоне терапии ГЛМ у пациентов с РА, ПсА и АС — протокол GO-NICE [13]. В исследование было включено 763 больных из 129 клинических центров Германии, которые получали в реальной клинической практике терапию ГЛМ не менее 12 мес. Среди них с РА было 283 (37,1%) больных, с ПсА — 214 (28,0%), а с АС — 266 (34,9%). Авторы отметили, что среди пациентов с РА было больше всего пенсионеров (соответственно 27,0, 12,8 и 5,3%), в то же время среди больных АС было больше всего лиц с полной занятостью (соответственно 32,6, 44,9 и 65,3%). На фоне терапии ГЛМ отмечалась явная положительная динамика клинической картины (рис. 1).

Одновременно на фоне улучшения клинического состояния пациентов заметно улучшилась их трудоспособность (рис. 2). За первый год терапии число пропущенных

рабочих дней уменьшилось практически в 2 раза, а эффективность труда на работе значительно увеличилась.

Данные результаты большого когортного исследования подтвердили, что снижение активности АС сопровождалось уменьшением числа потерянных трудовых дней, связанных с основным заболеванием, и улучшением производительности на работе.

Недавно появился систематический обзор, в который включены не только рандомизированные клинические испытания, но и когортные исследования, посвященные анализу трудоспособности больных с хроническими артритами на фоне терапии иФНОα [14]. Показано, что биологическая терапия значительно снижает число дней нетрудоспособности из-за болезни, улучшает эффективность труда и уменьшает презентеизм. В заключение авторы подчеркнули, что высокая стоимость биологической терапии частично может быть снижена вследствие уменьшения непрямых затрат.

Результаты одного из последних исследований влияния АС на трудоспособность были доложены на конгрессе EULAR (Рим, 2015) [15]. В нем оценивалось изменение заработной платы работающих пациентов с АС на фоне терапии иФНОα (1-я группа) и без нее (2-я группа) за период с 2007 по 2011 г. В 1-й группе было 223 пациента с АС, во 2-й группе — 419. Средний возраст больных 2-й группы был в среднем на 5 лет больше, и во время включения в исследование их заработная плата была в среднем достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы (75,665 долл. против 62,868 долл., $p=0,014$). После стандартизации групп по базовым клиническим показателям оказалось, что пациенты 1-й группы имели ежегодно больший прирост заработной платы, чем пациенты 2-й группы (соответственно 5,04 и 3,35%), и через 5 лет, в конце периода

исследования, кумулятивный 5-летний прирост среднегодовой заработной платы составил соответственно 27,8% против 17,9%. По сравнению с работающими пациентами с АС, не получавшими терапии иФНОα, у леченных этими лекарственными средствами больных выявлена значительно более высокая скорость прироста заработной платы. Учитывая полученные результаты, авторы сделали заключение, что вследствие того, что АС преимущественно поражает пациентов в наиболее продуктивном возрасте, эффективное лечение может смягчить экономическое бремя как для самих работников (т. е. больных АС), так и для работодателей.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что длительная терапия АС иФНОα способна улучшить не только клиническое состояние, но и трудовой потенциал больных. Это, в свою очередь, делает правомочным вывод, что непрямые расходы, связанные с данным заболеванием, могут значительно сократить медицинские потери общества (связанные с дорогостоящим лечением) по мере возвращения больных к активному труду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, Van Der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1178-84.
2. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-513-519>
3. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, et al. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1309-14. doi: 10.1007/s10067-009-1249-1. Epub 2009 Aug 16.
4. Brunner R, Kissling RO, Auckenthaler C, Fortin J. Clinical evaluation of ankylosing spondylitis in Switzerland. *Pain Physician*. 2002 Jan;5(1):49-56.
5. Фоломеева ОМ, Лобарева ЛС, Ушакова МА. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2001;39(1):15-21. [Folomeeva OM, Lobareva LS, Ushakova MA. Disability caused by rheumatic diseases among residents of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(1):15-21. (In Russ.)].
6. Gran JT, Scomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997 Jul;36(7):766-71.
7. Boonen A, van der Heijde D. Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005 Apr;5(2):163-81. doi: 10.1586/14737167.5.2.163.
8. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Impact of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1670-2.
9. Haibel H, Song IH, Rudwaleit M, et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):247-52.
10. Han C, Kavanaugh A, Genovese MC, et al. Sustained Improvement in Health Related Quality of Life, Work Productivity, Employability, and Reduced Healthcare Resource Utilization of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab: 5th Results. *Ann Rheum*. 2013;72:A337 doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.1041
11. van der Burg LRA, ter Wee MM, Boonen A. Effect of biological therapy on work participation in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1924-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201914. Epub 2012 Sep 6.
12. Maksymowych WP, Curtis S, Dougados M, et al. Quality of life in Patients with Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis After 16 Weeks of Golimumab Treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1151-1152 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3046
13. Thomas M, Kruger K, Aries P, et al. Nicht interventionelle Evaluierung: Klinisches Bild, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität unter Golimumab – 2. Interimsanalyse GO-NICE Kongress der DGRh, Düsseldorf, Germany 17-20 Sep 2014 Abst .143, Poster RA.18.
14. Tubery A, Castelli C, Erny F, et al. The effect of biological agents on work in patients with chronic inflammatory arthritides: a meta-analysis of randomized controlled trials and controlled cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl2):124. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4799
15. Deodhar A, Mittal M, Joshi A, et al. Assessment of salary growth in patients with ankylosing spondylitis treated with and without anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl2): 744. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3663

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

Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза

Бадокин В.В.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия
123836, Москва, Баррикадная ул., 2/1

Целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при остеоартрозе (ОА) обусловлена прежде всего наличием персистирующего воспаления в тканях сустава, которое способствует прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща, а также его ведущего клинического проявления — болевого синдрома, обусловленного поражением различных структур сустава. НПВП являются основными симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия в лечении ОА. Мелоксикам обладает высокой противовоспалительной и анальгезирующей активностью. Влияние мелоксикама на метаболизм гиалинового хряща позволяет рассматривать его как потенциальный хондропротективный препарат. В краткосрочных и долгосрочных исследованиях продемонстрирована его хорошая переносимость, в том числе у больных с полиморбидностью. Использование мелоксикама не сопровождается значительным нарастанием риска развития кардиальных и почечных осложнений. Высокая терапевтическая активность мелоксикама наряду с низким уровнем нежелательных реакций обуславливает фармакоэкономическую целесообразность его применения.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; персистирующее воспаление; хондропротекция; безопасность.

Контакты: Владимир Васильевич Бадокин; vbadokin@yandex.ru

Для ссылки: Бадокин ВВ. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;(10)1:67–71.

The place and value of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis

Badokin V.V.

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123836*

The reasonability of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in osteoarthritis (OA) is due mainly to persistent articular tissue inflammation that contributes to the progression of structural changes in the hyaline cartilage, as well as its leading clinical manifestation — pain syndrome caused by damage to different articular structures. NSAIDs are basic rapid-acting symptom-modifying drugs in the treatment of OA. Meloxicam has high anti-inflammatory and analgesic activities. The effect of meloxicam on hyaline cartilage metabolism permits one to consider it as a potential chondroprotective agent. Short- and long-term investigations have demonstrated its good tolerability, including that in patients with polymorbidity. The use of meloxicam does not increase the risk of cardiac and renal complications. The high therapeutic activity of meloxicam along with the low level of adverse reactions determines the pharmacoeconomic expediency of its use.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; persistent inflammation; chondroprotection; safety.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin; vbadokin@yandex.ru

For reference: Badokin VV. The place and value of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):67–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-67-72>

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов [1]. ОА относится к гетерогенной группе заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками [2]. При ОА в патологический процесс вовлекаются диартрозные суставы, причем в первую очередь поражаются нагрузочные суставы (тазобедренные и коленные).

Заболевание представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, являясь одной из ведущих причин стойкой потери трудоспособности. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте у мужчин [3]. Отдаленный прогноз у конкретного больного ОА трудно предсказать, это касается как выраженности отдельных клинических симптомов, так и прогрессирования рентгенологических (структур-

ных) изменений с нарастающим нарушением качества жизни. ОА — дорогостоящее заболевание, требующее постоянной терапии на протяжении ряда месяцев и лет, госпитализаций и хирургического лечения.

ОА — чрезвычайно распространенное заболевание [4]. Его гетерогенность проявляется прежде всего в преимущественной локализации патологического процесса. Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, который встречается наиболее часто. По данным крупного исследования, посвященного эпидемиологии ОА в Европе (Zoetermeer Community Survey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100 на 100 тыс. у мужчин и 22 800 на 100 тыс. у женщин старше 45 лет [2]. Распространенность ОА тазобедренного сустава оказалась существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза составляет 1945 на 100 тыс. у мужчин и 2305 на 100 тыс. у женщин старше 45 лет. Интересно, что это заболевание нередко выявляется и у лиц молодого возраста. Так, в Южной Калифорнии при обследовании 6300 лиц в возрасте до 35 лет ОА выявлен у 16,5% женщин и 11,5% мужчин [5].

В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще — основном плацдарме патологических изменений. Облигатной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща вследствие дефицита протеогликанов — важнейших составляющих патологических нарушений при этом заболевании [6]. Помимо гиалинового хряща, наблюдается вовлечение и других тканей сустава, в частности синовиальной оболочки, субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околосуставных мышц. Поражение отдельных тканей сустава и его выраженность характеризуются соответствующими клиническими проявлениями и определяют объем терапевтических мероприятий.

Индивидуализированная терапия ОА во многом обусловлена его гетерогенностью, причем одни и те же фармакологические агенты по-разному влияют на проявления и дальнейшее течение ОА в зависимости от этого показателя. Основными доменами, влияющими на выбор рациональной терапии, являются наличие, выраженность воспаления и его локализация в тканях сустава (синовит, периаартрит), фенотип ОА (локализация, первичный или вторичный), а также спектр коморбидных заболеваний. При определении персонализированной терапии у больного ОА также необходимо учитывать ведущую причину (или причины) болевого синдрома, наличие функциональной недостаточности и обуславливающие ее факторы. Кроме того, большое значение имеет выявление варианта прогрессирования ОА на основании интегрального показателя, который включает в себя динамику минимальной ширины суставной щели, варусный угол, наличие остеофитов и их выраженность, плотность костной ткани [7].

Хотя ОА считается основным дегенеративным заболеванием суставов, имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовита и периаартрита. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических нарушений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [8].

Воспалительный процесс в тканях сустава при ОА индуцируется большим спектром провоспалительных медиаторов, среди которых наиболее важное значение имеет суперсемейство интерлейкинов — ИЛ (ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛF5—ИЛF10), фактор некроза опухоли (ФНО) α , онкостатинМ, фактор ингибции лейкемии, оксид азота (NO), эйкозаноиды, в том числе простагландины (ПГ) и лейкотриены, протеаз-активированные рецепторы [1]. Ключевое значение принадлежит ИЛ1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП). ИЛ1 β угнетает синтез коллагена и протеогликанов, способствует выработке активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая ПГ и лейкотриены [9, 10]. Этот цитокин определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов.

Структурные изменения матрикса хряща под воздействием протеолитических энзимов и провоспалительных цитокинов ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, которые локализуются в синовиальной жидкости и вызывают развитие синовита. Воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует некоторые медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что, в свою очередь, приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [9]. Таким образом, при ОА наблюдаются тесная

взаимосвязь и взаимообусловленность как дегенерации суставного хряща, так и воспалительного процесса в тканях сустава.

Представленные данные обосновывают применение при ОА препаратов с противовоспалительной активностью. По нашему мнению, любые фармакологические агенты, которые эффективны при этом заболевании, обладают противовоспалительной активностью. Это относится не только к симптом-модифицирующим препаратам быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), но и к симптом-модифицирующим препаратам замедленного действия («хондропротекторам», как их называли ранее).

Как известно, НПВП входят в комплексную терапию ОА и являются при этом заболеванием основными симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. Они более эффективны, чем плацебо или парацетамол, и их рекомендуют назначать при наличии клинически выраженного синовита. НПВП в большинстве случаев влияют на метаболизм гиалинового хряща и активно вмешиваются в патогенетические механизмы ОА.

При выборе НПВП и его суточной дозы следует учитывать активность воспалительного процесса, эффективность и переносимость препарата, возможность его сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний. Для НПВП характерны как общие (групповые), так и индивидуальные особенности, связанные с их химической формулой, метаболизмом в организме, фармакокинетикой, селективностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ). Важное значение имеет выявление факторов риска нежелательных реакций (НР) НПВП, в частности патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек), приема высоких доз НПВП, комбинированной терапии с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК). Игрет роль и пожилой возраст, в этом случае нарушается экскреция многих лекарственных препаратов, включая НПВП. Целесообразность применения НПВП при ОА можно проследить на примере мелоксикама.

Мелоксикам¹ является производным эноликоновой кислоты, в большей степени влияет на ЦОГ2, чем на ЦОГ1. Как и все НПВП, обладает противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активностью. Более 99,5% мелоксикама связывается с белками, причем 40—50% от его концентрации в плазме определяется в синовиальной жидкости, что позволяет активно воздействовать на воспалительный процесс в тканях сустава. Период полувыведения составляет 20 ч, поэтому препарат можно вводить однократно на протяжении суток. Препарат обладает кумулятивным свойством: максимальная концентрация достигается на 3—5-й день приема. Для более быстрого получения лечебного эффекта предложено проводить так называемую ступенчатую терапию, которая предусматривает внутримышечное введение 15 мг мелоксикама в первые 3 дня лечения, после чего больного переводят на пероральный прием препарата [8].

Терапевтическая эффективность и безопасность мелоксикама изучены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите и других ревматических заболеваниях, но наибольшее количество работ проведено при ОА.

Убедительные данные об эффективности мелоксикама были получены в исследованиях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в которых сравнивали метотрексат (MT) в стандартной для ОА дозе (7,5 мг/сут) с диклофенаком (100 мг/сут) и пироксика-

мом (20 мг/сут) [11, 12]. В этих двух исследованиях приняли участие около 20 тыс. больных. Мелоксикам оказался эквивалентен по эффективности диклофенаку и пироксикаму по таким параметрам, как интенсивность боли в суставах, динамика синовита, оценка эффективности терапии по мнению врача и больного. Отмена препарата в связи с малой эффективностью во всех трех группах была низкой и не превышала 1,7%.

Еще в одном большом РКИ оценивалась сравнительная эффективность НПВП у 1309 больных со средней длительностью заболевания 9 лет: 662 больных принимали мелоксикам 7,5 мг/сут и 647 — другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодлак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб и др. На фоне приема мелоксикама успех терапии наблюдался у 66,8% больных, при приеме других НПВП — только у 45% [13].

Целесообразность применения мелоксикама в комплексной терапии больных ОА определяется его позитивным действием на метаболизм гиалинового хряща [14, 15], хотя ряд НПВП в подавляющем большинстве случаев угнетает его метаболизм и, соответственно, может приводить к прогрессированию ОА (см. таблицу). Так, салицилаты, ибупрофен и напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, в том числе протеогликанов, гликозамингликанов и гиалуроната, а также увеличивают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая участвует в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов, а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность ММП в суставном хряще, как это свойственно и нимесулиду. Потенциальное негативное влияние НПВП на хрящ осуществляется также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Подавляющее большинство НПВП способствуют NO-индуцированному апоптозу, причем независимо от ингибирования ЦОГ2 и продукции ПГЕ2. Все это приводит к дальнейшей дегенерации хряща и прогрессированию ОА.

Некоторые механизмы воздействия НПВП на метаболизм хрящевой ткани [14, 15, 17, 18]

Индометацин	Ингибирует синтез ПГЕ2 и приводит к выделению ИЛ1, который и блокирует синтез белков хрящевого матрикса (протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагена II типа, нарушает скорость инкорпорирования сульфатов, ингибирует активность гликозилтрансферазы
Тиапрофеновая кислота	Ингибирует деградацию агрекана в хрящевой ткани, а также деградацию хряща за счет торможения активности ММП
Нимесулид	Оказывает протективное действие за счет ингибирования апоптоза хондроцитов, ингибирует активность ММП
Напроксен	Воздействует на активность ММП в суставном хряще
Ибупрофен	Угнетает синтез основных компонентов матрикса хряща, в том числе протеогликанов и гиалуроновой кислоты, а также увеличивает их высвобождение из артрозного хряща

Представленные результаты дали основание экспертам European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science (GREES) сделать заключение о том, что пока нет убедительных данных о благоприятном действии на хрящевую ткань широко применяемых НПВП (диклофенак, напроксен) и селективных ингибиторов ЦОГ2 [16]. По мнению экспертов этой группы, «идеальный» НПВП не должен негативно влиять на здоровый контралатеральный хрящ и в то же время способствовать

стимулированию синтеза протеогликанов, замедлять резорбцию хряща и ингибировать синтез катаболических цитокинов.

Представленные выше данные о влиянии НПВП на метаболизм суставного хряща были получены в основном в эксперименте на модели культуры ткани суставного хряща, поэтому к этим результатам следует относиться с некоторой оговоркой. Но не вызывает сомнений то, что действие НПВП на метаболические процессы в хондроцитах тесно связано с их метаболической активностью, протестированной дозой исследуемого препарата, возрастом донора, стадией ОА и степенью повреждения хряща. Что касается мелоксикама, то, в отличие от некоторых традиционных НПВП, он не оказывает значительного повреждающего действия на суставной хрящ.

Хондротропное влияние мелоксикама активно изучалось как в эксперименте, так и в клинике [17, 18]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что он повышает синтез протеогликанов в эксплантате остеоартрозного хряща, полученного у больных с различной степенью тяжести ОА, подавляет продукцию NO, воздействует на свободные радикалы, тормозит апоптоз хондроцитов, может нейтрализовать действие ММП, ингибирует деградацию агрекана. Кроме того, он ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ1. Эти данные позволяют рассматривать мелоксикам в качестве препарата, обладающего определенными хондротропными свойствами.

Такую точку зрения подтверждают данные, полученные Е.С. Цветковой и соавт. [19]. Авторы провели сравнительное 18-месячное лечение больных ОА парацетамолом, хондроитин сульфатом, глюкозамин сульфатом и мелоксикамом. Существенное прогрессирование заболевания по данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдалось при приеме парацетамола. Дальнейшее сужение суставной щели выявлено и у больных, получавших структурные аналоги хряща, хотя достоверно в меньшей степени, чем при лечении парацетамолом. Эффективность мелоксикама, определяемая по индексам WOMAC и Лекена, а также результатам динамического изучения рентгенологических и МРТ-данных, оказалась почти такой же, как

при назначении симптоматических противовоспалительных препаратов медленного действия.

Основные биологические эффекты мелоксикама в эксперименте [13–16]:

- подавляет экспрессию ЦОГ1 и, в большей степени, ЦОГ2;
- угнетает синтез ПГ;
- угнетает синтез лейкотриенов;
- ингибирует синтез ИЛ1β, ИЛ6, ФНО;
- подавляет ИЛ1-опосредованную продукцию ММП;

¹ Оригинальный препарат — Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

- влияет на факторы транскрипции, главным образом NF kappa B;
- тормозит высвобождение лизосомальных ферментов;
- ингибирует продукцию NO в хондроцитах у здоровых и больных ОА;
- воздействует на свободные радикалы;
- тормозит пролиферацию синовиоцитов;
- дозозависимо стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты;
- стимулирует синтез гликозамингликанов в хряще, полученном у больных ОА;
- ингибирует деградацию агрекана;
- нейтрализует действие ММП;
- тормозит апоптоз хондроцитов.

При изучении НПВП большое внимание уделяется их переносимости и безопасности. Во многих исследованиях при ОА продемонстрирована более высокая безопасность мелоксикама по сравнению с другими НПВП [8, 11–13]. Так, при сравнительной оценке мелоксикама 7,5 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут, проводившейся в РКИ с участием около 10 тыс. больных, оказалось, что по воздействию на интенсивность боли, объективные признаки воспаления и общее состояние больных мелоксикам не уступал диклофенаку [11], но его переносимость была лучше. НР отмечены у 13% больных в группе мелоксикама и у 19% в группе диклофенака. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ реже наблюдались в группе мелоксикама, как и прекращение лечения из-за НР (в 5,4 и 7,9% случаев соответственно), хотя в группе мелоксикама было больше больных, имевших язвенный анамнез.

Переносимость мелоксикама и других НПВП при ревматических заболеваниях оценивалась в Европейском фармако-эпидемиологическом мультицентровом проспективном исследовании [20]. Длительность терапии составляла 6 мес. На фоне приема мелоксикама достоверно реже встречались такие НР, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия, а ЖКТ-кровотечения зарегистрированы только у 2 из 2530 больных, в то время как другие НПВП привели к такому осложнению у 10 из 1996 больных.

В многоцентровом (31 центр) исследовании, в котором изучали переносимость 7,5–15 мг/сут мелоксикама, участвовало 357 больных РА в возрасте от 19 до 84 лет. Длительность терапии составила 18 мес [21]. В целом переносимость препарата оказалась хорошей: ЖКТ-переносимость мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут превосходила этот же показатель для naproxen в дозе 750 мг/сут при однократном приеме, а ЖКТ-переносимость в дозе 15 мг/сут превосходила таковую пироксикама в дозе 20 мг/сут. Частота тяжелых НР со стороны ЖКТ (язвы, кровотечение, перфорация) при лечении ЦОГ2-селективным препаратом была меньше, чем при лечении другими НПВП. Развитие тяжелых НР ассоциировалось с продолжительностью лечения. Только 13,7% больных прекратили прием препарата из-за развившихся НР, из них 3,9% — из-за ЖКТ-токсичности.

Известно, что применение НПВП сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при длительном приеме больших доз. W. Asghar и F. Jamali [22] представили детальный систематический обзор сердечно-сосудистых и почечных НР, ассоциированных с применением мелоксикама. В работе проведена стратификация по категориям кардиальных, сосудистых и почечных рисков. Были обработаны данные РКИ, опубликованные до апреля 2014 г., о кардиальных НР при длительности приема препарата более 90 дней и сосудистых/почечных осложнениях при любой длительности приема мелоксикама. Применение мелоксикама и naproxen в течение 90 дней и более не ассоциировалось со

значительным повышением риска кардиальных осложнений, в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался достоверным его увеличением. Недавно было показано, что мелоксикам способствует восстановлению активности миокардиальных ферментов после воздействия доксорубина у мышей [23], что является еще одним доказательством его потенциальных кардиопротективных свойств. Отмечено, что применение мелоксикама ассоциировано с более редким возникновением аритмий и уменьшением продолжительности ишемии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которым проводится лечение неселективными ингибиторами ЦОГ [24].

Следует иметь в виду, что мелоксикам незначительно увеличивает сосудистый риск, хотя и в меньшей степени, чем другие ЦОГ2-селективные ингибиторы. Различное влияние этих препаратов на агрегацию тромбоцитов можно объяснить тем, что мелоксикам структурно отличается от специфических коксибов. По данным D. Layton и соавт. [25], кардиоваскулярные тромбоцистические осложнения при длительном лечении мелоксикамом имели место у 0,1% больных, целекоксибом — у 0,16% и рофекоксибом — у 0,14%, а цереброваскулярные осложнения — у 0,27; 0,39 и 0,48% соответственно. Незначительный риск, наблюдаемый у пациентов, принимающих мелоксикам, может быть обусловлен в большей степени наличием воспалительного процесса, чем собственно приемом препарата [22].

Важно отметить, что сосудистые риски некоторых НПВП можно контролировать с помощью приема низких доз АСК, назначаемых для профилактики тромбогенных побочных эффектов [23]. В низких дозах АСК способствует снижению приблизительно на четверть частоты инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих НПВП [23, 24, 26]. Однако это свойство АСК распространяется не на все препараты класса НПВП, в частности ибупрофен. Появились исследования, согласно которым таким же действием (уменьшение кардиопротективных свойств АСК) обладают индометацин и тиапрофеновая кислота. Однако подобное взаимодействие нехарактерно для мелоксикама — препарат не снижает антитромбоцитарный эффект АСК [27]. Несомненно, эти данные требуют дальнейшего изучения.

Риск нефротоксичности для мелоксикама ниже, чем для многих неселективных НПВП, что может быть обусловлено его ограниченным распределением в почках, продемонстрированным в экспериментах на животных. Лишь в редких случаях возможно развитие нефротоксического эффекта на фоне лечения этим препаратом с развитием острой почечной недостаточности [28]. Вероятно, для ингибирования синтеза ПГ и развития почечных осложнений необходима достаточная концентрация этого препарата в тканях органов-мишеней [22].

Интересны данные сравнительного фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» (cost minimization analysis, СМА) мелоксикама в сравнении с другими НПВП, такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб [29]. Был проведен поиск публикаций за период с 1990 по 2014 г., посвященных РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности AI) по применению НПВП у больных ОА и РА. Результаты СМА применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с ОА и РА показали, что общая стоимость лечения мелоксикамом ниже, чем диклофенаком, нимесулидом, целекоксибом и эторикоксибом. Экономия затрат на 1 больного в течение 1 мес терапии в пользу мелоксикама по сравнению с вольтареном составила 465 руб. (8,55%), целекоксиба — 1 255 руб. (23,09%), эторикоксиба — 1 274 руб. (23,43%). Субанализ применения

ОБЗОРЫ

мелоксикама по сравнению с нимесулидом в течение 15 дней показал, что экономия затрат на 1 больного составила 1 504 руб. (117,74%).

Таким образом, мелоксикам оказывает отчетливое противовоспалительное и анальгетическое действие и отличается

хорошей переносимостью, что делает возможным его широкое использование в терапии ОА. Особенно интересным представляется влияние мелоксикама на гиалиновый хрящ, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального хондропротективного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum* 2009;11(9):91-5. [Badokin VV. The importance of inflammation in the development and course of osteoarthritis. *Consilium medicum* 2009;11(9):91-5. (In Russ.)].
2. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. *Professional communications*; 2000. 304 p.
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145-55.
4. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
5. Reid JL, Morton DJ, Wingard DL, et al. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006. *Ethn Dis*. 2010 Autumn;20(4):416-22.
6. van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):555-6.
7. Кашеварова НГ. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания при пятилетнем проспективном наблюдении. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2014.
- 22 с. [Kashevarova NG. Knee osteoarthritis: risk factors for progression of the disease with five-year prospective observation. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow, 2014. 22 p.]
8. Цветкова ЕС. Оценка эффективности применения мовалис при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):29-32. [Tsvetkova ES. Assessment of efficacy of a new scheme of movalis administration in osteoarthritis and rheumatoid arthritis (data of a Russian multicenter study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(2):29-32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1521>
9. Sokolove J, Lepus CM. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Latest Findings and Interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
10. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1237-47.
11. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
12. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51.
13. Gagnier P, Singh G, Reed JI, et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial. *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl 1):235.
14. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*. 2002 Jun;26(3):139-42.
15. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lefeber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late stage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Jun;13(6):519-26.
16. Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996 Aug;55(8):552-7.
17. Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, et al Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dec;8(6):305-15.
18. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
19. Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнью-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63–68. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63–68. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>
20. Degner F, Lanes S, van Ryn J, et al. Pharmacological and clinical profile meloxicam. In: Vane JR, Botting RM, editors. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. London: William Harvey Press; 2001. 423-33.
21. Huskisson EC, Ghoslan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:29-34.
22. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
23. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
24. Мазуров ВИ. Применение мелоксикама (Мовалис) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2004;(12):54-9. [Mazurov VI. The use of meloxicam (Movalis) in patients with rheumatic disease with concomitant coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(12):54-9. (In Russ.)].
25. Layton D, Hughes K, Harris S, et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1354-64. Epub 2003 Jul 16.
26. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):667-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
27. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777-84.
28. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015 May;26(4):285-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008. Epub 2015 Apr 8.
29. Афанасьева ЕВ, Белоусов ДЮ, Цветкова ЕС. Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. Качественная клиническая практика 2015;(1):66-76. [Afanas'eva EV, Belousov DYU, Tsvetkova ES. Pharmacoeconomic analysis of Movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2015;(1):66-76. (In Russ.)].

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