

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Академик РАН, профессор Е.Л. Насонов,
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

EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC SUPERVISOR

Academician of the Russian Academy of Sciences,
Professor E.L. Nasonov, 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, № 3

Современная
ревматология.
2016;10(3):1–103

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ОТ РЕДАКЦИИ	4
ЛЕКЦИЯ	
<i>Савушкина Н.М., Егорова О.Н., Белов Б.С.</i>	
Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы	5
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>Орлова Е.В., Каратеев Д.Е.</i>	
Эффективность ортезирования в реабилитации больных ревматоидным артритом	11
<i>Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В.</i>	
Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе	23
<i>Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М.</i>	
Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома	29
<i>Егорова О.Н., Карпова Ю.А., Савушкина Н.М., Белов Б.С.</i>	
Поражение суставов при синдроме Лефгрена	35
<i>Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В.</i>	
Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты	41
<i>Орлова Е.В., Сурнов А.В., Каратеев Д.Е., Амирджанова В.Н.</i>	
Валидация русскоязычной версии опросника Foot Functional Index (FFI)	47
<i>Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н.</i>	
Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)	52
ОБЗОРЫ	
<i>Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В., Марченкова Л.А., Персиянова-Дуброва А.Л., Мартынова Е.Ю.</i>	
Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы)	62
<i>Буханова Д.В., Белов Б.С.</i>	
Инфекция, вызываемая вирусом <i>Herpes zoster</i> , и ревматические заболевания: современное состояние проблемы	69
<i>Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.</i>	
Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом	77
<i>Олюнин Ю.А.</i>	
Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии	81
ДИСКУССИЯ	
<i>Каратеев А.Е.</i>	
Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины?	87
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	
<i>Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Тарадин Г.Г., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А.</i>	
Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» (Treat to target): пересмотр рекомендаций (международная экспертная группа/2014)	95
ИНФОРМАЦИЯ	
II Национальный саммит по ревматологии и дерматологии (9–10 апреля 2016 г., Сочи)	101

C O N T E N T S

FROM THE EDITOR	4
LECTURES	
<i>Savushkina N.M., Egorova O.N., Belov B.S.</i>	
Panniculitis in rheumatology: Unresolved issues	5
ORIGINAL INVESTIGATIONS	
<i>Orlova E.V., Karateev D.E.</i>	
Efficiency of orthotic intervention in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis	11
<i>Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V.</i>	
Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women	23
<i>Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M.</i>	
Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture	29
<i>Egorova O.N., Karpova Yu.A., Savushkina N.M., Belov B.S.</i>	
Joint involvement in Löfgren's syndrome	35
<i>Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkaryan E.V., Aparkina A.V.</i>	
Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs	41
<i>Orlova E.V., Surnov A.V., Karateev D.E., Amirdzhanova V.N.</i>	
Validation of a Russian-language version of the Foot Functional Index (FFI) questionnaire	47
<i>Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A., Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I., Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N.</i>	
Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study	52
REVIEWS	
<i>Badalov N.G., Konchugova T.V., Marchenkova L.A., Persyanova-Dubrova A.L., Martynova E.Yu.</i>	
Role of nondrug methods in a package of measures for the prevention and treatment of osteoporosis: A review of literature	62
<i>Bukhanova D.V., Belov B.S.</i>	
Herpes zoster virus infection and rheumatic diseases: Current state of the problem	69
<i>Dubinina T.V., Erdes Sh.F.</i>	
Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis	77
<i>Olyunin Yu.A.</i>	
Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy	81
DISCUSSION	
<i>Karateev A.E.</i>	
Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine?	87
CLINICAL GUIDELINES	
<i>Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Taradin G.G., Smirnova A.S., El-Khatib M.A.</i>	
Treating rheumatoid arthritis to target: Revision of the 2014 International Expert Group Recommendations	95
INFORMATION	
Second National Rheumatology and Dermatology Summit (Sochi, 9–10 April 2016)	101

Уважаемые коллеги!

Немедикаментозная терапия и реабилитация имеют чрезвычайно важное значение в комплексе ведения пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Данные методы привлекают все большее внимание, их разнообразие и потенциальные возможности впечатляют. В то же время хорошо известна основная проблема, препятствующая более широкому введению немедикаментозных методов в клинические рекомендации, — это отсутствие доказательной базы в связи с недостаточным объемом контролируемых исследований. Поэтому среди представленных в этом номере публикаций присутствуют как обзоры, знакомящие практикующих врачей с широким спектром методов, применяемых при реабилитации больных с ревматическими заболеваниями, так и публикация, посвященная внедрению новых методов оценки функционального состояния стоп, что имеет большое значение для объективизации результатов ортезирования.



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

Dear Colleagues!

Nondrug therapy and rehabilitation are of supreme importance in managing patients with musculoskeletal diseases. These methods attract more and more attention; their diversity and potential opportunities are impressive. At the same time, the familiar main problem that prevents the wider introduction of nondrug methods in clinical guidelines is no evidence base due to the insufficient volume of controlled studies. Therefore, this issue contains both reviews that familiarize practitioners with a wide range of methods used to rehabilitate patients with rheumatic diseases and a paper dealing with the introduction of new methods for evaluating the functional status of the feet, which is of great importance in objectifying the results of orthotic intervention.

D.E. Karateev, MD
Editor-in-Chief of the journal
«Sovremennaya Revmatologiya» («Modern Rheumatology»)

Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы

Савушкина Н.М., Егорова О.Н., Белов Б.С.

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

Панникулиты (Пн) — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки и нередко опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что до сих пор отсутствуют исследования, проведенные на единой крупной когорте пациентов с различными формами Пн, с дальнейшим тщательным отслеживанием исходов заболевания на протяжении нескольких лет. Отдельными авторами до сих пор ставится под сомнение нозологическая самостоятельность Пн Вебера—Крисчена. Остаются открытыми вопросы лечения Пн в целом и их конкретных форм. Отсутствие общепринятых стандартных методов лечения независимо от формы Пн диктует необходимость проведения клинических испытаний различных схем терапии *in vivo* с сопоставлением течения и исходов заболевания. Чрезвычайно важны распознавание возможных предикторов рецидива при различных формах Пн и оценка отдаленных результатов лечения, поскольку наряду с анализом эффективности различных схем терапии может быть получена ценная информация о разнообразных факторах, значимо влияющих на прогноз заболевания.

Ключевые слова: панникулиты; исходы; причины рецидивов; методы лечения.

Контакты: Наталья Михайловна Савушкина; savushkinanm@mail.ru

Для ссылки: Савушкина НМ, Егорова ОН, Белов БС. Панникулиты в ревматологии: нерешенные вопросы. Современная ревматология. 2016;10(3):5–10.

Panniculitis in rheumatology: Unresolved issues

Savushkina N.M., Egorova O.N., Belov B.S.

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

*Panniculitis (PN) is a group of heterogeneous inflammatory diseases characterized by involvement of the subcutaneous fat and frequently locomotor system and viscera. An analysis of the literature suggests that so far there are no studies using a uniform large cohort of patients with different types of PN and further carefully tracking their outcomes over several years. Some authors still question the nosological independence of Weber—Christian PN. The issues of treatment in general and its specific forms remain open. The lack of conventional treatments, regardless of the form of PN, necessitates *in vivo* clinical trials of various regimens, by comparing the course and outcomes of the disease. Recognizing the possible predictors of a relapse in various forms of PN and assessing the long-term results of treatment are of supreme importance since, along with an analysis of the efficiency of different therapy regimens, valuable information on diverse factors that significantly influence the prognosis of the disease can be obtained.*

Keywords: panniculitis; outcomes; causes of recurrences; treatment options.

Contact: Natalia Mikhailovna Savushkina, savushkinanm@mail.ru

For reference: Savushkina NM, Egorova ON, Belov BS. Panniculitis in rheumatology: Unresolved issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):5–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-5-10>

Под панникулитами (Пн) понимают группу гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), при этом нередко в процесс вовлекаются опорно-двигательный аппарат и внутренние органы. Впервые «синдром очаговой дистрофии» ПЖК с локализацией узлов на щеках, молочных железах, верхних и нижних конечностях, сопровождавшийся прогрессирующей слабостью, описал в 1892 г. V. Pfeiffer. В 1894 г. M. Rotmann сообщил об аналогичных изменениях на нижних конечностях и груди без поражения внутренних органов. В России первые описания подобных изменений ПЖК в виде узлов, возникающих на местах инъекций камфоры у больных тифом, принадлежат А.И. Абрикосову и относятся к периоду Гражданской войны. Несколько позже В.Г. Гаршин отмечал появление аналогичных узлов не только в местах инъ-

екций масляных растворов камфоры, но и на других участках кожи. В ходе дальнейших наблюдений было показано, что узлы возникали у больных спустя несколько месяцев, а иногда и лет после сыпного тифа и локализовались на участках кожи, не связанных с инъекциями. Эти «опухолевидные узелковые разрастания грануляционной ткани, рассасывающей жир», G. Henschen и А.И. Абрикосов назвали «олеогранулемой». Через несколько лет А.И. Абрикосов разработал классификацию олеогранулем, которая была схожей с классификациями Пн, появившимися позже. Непосредственно термин «панникулит» впервые предложил J. Salin в 1911 г. [1–6].

Строение ПЖК и патофизиология развития Пн

Жировая ткань состоит из жировых долек, которые содержат жировые клетки (липоциты). Дольки отделены друг

ЛЕКЦИЯ

от друга тонкими соединительнотканными перегородками (септами), состоящими в основном из волокон коллагена и ретикулярных волокон. Как правило, одна артериола кровоснабжает одну дольку. Артериола делится на несколько капилляров, которые окружают липоциты. Капилляры и жировые клетки находятся в тесном взаимодействии друг с другом. Конечной целью кровоснабжения жировой ткани является долька. Васкулит крупных сосудов, вовлекающий и сосуды септ, как правило, сопровождается незначительным воспалением жировой дольки, но, если васкулит затрагивает мелкие кровеносные сосуды, это приводит к обширному некрозу адипоцитов и появлению плотного воспалительного инфильтрата. Существуют разные мнения по поводу лимфатических сосудов в ПЖК. По мнению T.J. Ryan и S.B. Cunn [7], септы лишены лимфатических сосудов и резидентных макрофагов, что проявляется в «бракованном» механизме элиминации и способствует замедлению циркуляции. Увеличение капиллярной проницаемости может сопровождаться очаговым скоплением лейкоцитов и в ряде случаев нарастанием концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее важная причина повышения проницаемости капилляров — повышение венозного давления и венозный застой. Этим фактом объясняется преимущественная локализация Пн на нижних конечностях. ПЖК на передней поверхности голени особенно уязвима из-за нехватки «массажного» эффекта. Определенная роль в патогенезе Пн принадлежит нарушению процессов перекисного окисления липидов. При этом в органах и тканях происходит накопление высокоактивных промежуточных продуктов окисления, которые подавляют активность ряда ферментов и нарушают проницаемость клеточных мембран, что приводит к дегенерации клеточных структур и цитолизу [5].

Этиология и патогенез

Наиболее важными этиологическими причинами возникновения Пн являются инфекции — бактериальные, вирусные, грибковые или паразитарные. Другие причины включают аутоиммунные заболевания, лимфогранулематоз, лейкоз и т. д. Обсуждается роль провоспалительных цитокинов в генезе Пн. Показано, что при Пн активированные макрофаги и лимфоциты продуцируют повышенное количество интерлейкина 2 (ИЛ2) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в развитии заболевания [8]. Дефицит α 1-антитрипсина также может приводить к поражению ПЖК. Немецкими исследователями выявлена мутация гена *PHOIA* (*R92Q*, *T50M*) в ассоциации с повышенными титрами сывороточного ФНО α при идиопатическом лобулярном Пн [9]. Предполагается активное участие иммунокомпетентных клеток в поддержании гуморального иммунного ответа и в реакции клеточно-опосредованного цитолиза при Пн [10]. Имеются данные о роли CD95-индуцированного апоптоза, опосредованного повышением уровня провоспалительных цитокинов интерферона γ и ФНО α [11].

Классификация

В настоящее время единая общепринятая классификация Пн отсутствует. Впервые попытка упорядочить имеющиеся данные была предпринята испанскими дерматологами L. Requena и E.S. Yus в 2001 г. Авторы предложили груп-

пировать Пн в соответствии с этиологией и гистоморфологической картиной [6, 12]. В зависимости от преимущественного вовлечения в процесс тех или иных структур ПЖК (септы/дольки) все Пн были разделены на септальные (СПн) и лобулярные (ЛПн). Обе указанные формы могут протекать с поражением мелких сосудов (васкулитом) и без такового. Существуют и другие схемы классификации Пн. Так, M.C. Ter Poorten и B.N. Thiers [13] выделяют четыре подгруппы Пн: 1—2) СПн с васкулитом и без него; 3) ЛПн без васкулита; 4) ЛПн с васкулитом и постстероидный Пн. В 2004 г. J.P. Callen [14] предложил свою схему классификации с выделением четырех подгрупп: 1) СПн; 2) ЛПн; 3) смешанный септально-лобулярный Пн, к которому относится волчаночный Пн, и 4) Пн с васкулитом, который в свою очередь подразделяется на три подгруппы в зависимости от размеров поражаемых сосудов — мелкие, средние, крупные.

Узловая эритема (УЭ)

Наиболее типичным представителем СПн, протекающего преимущественно без васкулита, является УЭ. Пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 34 лет. Половые и возрастные различия варьируют в зависимости от этиологии и расы; женщины страдают чаще, чем мужчины, соотношение мужчин и женщин составляет 1:4 [15, 16]. В настоящее время самой частой причиной УЭ у детей является стрептококковая инфекция, у взрослых — стрептококковая инфекция и саркоидоз [6, 17–19]. УЭ может встречаться в ассоциации с некоторыми системными заболеваниями, являться следствием лекарственной терапии или быть идиопатической. Частота идиопатической УЭ варьирует от 5 до 45% [15, 20].

Клинически УЭ характеризуется болезненными узелками, которые, как правило, симметричны и локализуются преимущественно на разгибательной поверхности голени, часто сопровождаются лихорадкой и разрешаются без последствий. Отдельные узлы сохраняются до 2 нед, возможно появление новых очагов в течение 3–6 нед. Артралгии возникают более чем у 50% пациентов во время острой фазы болезни, а затем полностью проходят.

УЭ при синдроме Лефгрена (СЛ)

В настоящее время саркоидоз является одной из основных причин УЭ в России. Частота его ассоциации с УЭ в различных регионах составляет 11–65% [21]. Сочетание УЭ с двусторонней прикорневой лимфаденопатией, поражением суставов и лихорадкой получило название «синдром Лефгрена». Одной из возможных причин развития УЭ, ассоциированной с саркоидозом, может быть отсутствие TNF АП аллели [22]. В другом исследовании была продемонстрирована роль активатора -174G>C полиморфизма гена *IL6* как возможного фактора риска развития саркоидоза [23]. Стоит отметить, что СЛ является клинической ситуацией, когда достоверный диагноз саркоидоза может быть поставлен без патоморфологического исследования. Этот остро протекающий вариант заболевания имеет ряд особенностей: 1) клинические признаки поражения бронхолегочной системы (одышка, кашель, боль в грудной клетке); 2) выраженные артралгии и периартикулярные изменения, преимущественно голеностопных суставов; 3) интенсивный отек нижних конечностей, часто предшествующий появлению

ЛЕКЦИЯ

УЭ; 4) преимущественная локализация УЭ на всех поверхностях голени, над коленными суставами, в области бедер и предплечий; 5) крупные размеры элементов УЭ (>2 см в диаметре) нередко с тенденцией к слиянию; 6) преимущественно благоприятный прогноз [24, 25].

УЭ в ассоциации с инфекциями

Как указывалось выше, бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) является одной из основных причин развития острой УЭ, особенно у детей [15, 26]. Обычно УЭ развивается через 2–3 нед после острого тонзиллита. В крови выявляются повышенные титры антистрептолизина О, хотя при культуральном исследовании БГСА, как правило, не определяется. Хотя УЭ нередко развивается после А-стрептококковой инфекции и протекает с суставным синдромом, сердечная патология в форме эндокардита или эндомиокардита у таких пациентов не выявляется. Не усугубляется тяжесть клапанной патологии и при возникновении УЭ у больных с ревматическими пороками сердца. Таким образом, в целом не отрицая возможности развития данного синдрома у больных с достоверным ревматическим анамнезом, следует подчеркнуть, что УЭ не является отражением активности ревматического процесса и не характерна для острой ревматической лихорадки как таковой. Другими часто выявляемыми этиологическими факторами УЭ могут быть вирусы, микопlasма, хламидии, иерсинии, туберкулезная инфекция и простейшие.

УЭ при беременности

Одной из возможных причин возникновения УЭ является беременность. По данным литературы, УЭ диагностируется у беременных в 1,9–10,9% случаев, чаще в I триместре [27–31]. Причины развития УЭ во время беременности полностью не установлены. Предполагают связь УЭ с иммунными механизмами, обусловленными гормональными изменениями и/или активацией сопутствующих хронических заболеваний [32–34]. Длительное время в литературе обсуждалась роль эстрогенов при этой патологии [28]. Однако накопленный экспериментальный материал позволил предположить, что ведущую роль в патогенезе УЭ играют изменения концентрации прогестерона или соотношения между эстрогенами и прогестероном [29, 30]. Другие данные показывают, что УЭ является результатом воздействия иммунных комплексов на эпидермис и стенки сосудов [34]. Неясно, как именно иммунные комплексы влияют на патогенез УЭ, но возможно, они вызывают повреждение ткани путем активации системы комплемента и развития клеточной инфильтрации тканей с выходом медиаторов воспаления [35].

Липодерматосклероз (ЛДС)

Довольно часто в повседневной практике ревматолога встречается ЛДС, характеризующийся дегенеративно-дистрофическими изменениями ПЖК, возникающими чаще у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности. ЛДС проявляется формированием уплотнений на нижней трети голени(ей), чаще в области медиальной лодыжки с последующей индурацией, гиперпигментацией кожи и атрофией ПЖК. В дальнейшем при отсутствии лечения венозной патологии возможно формирование трофических язв. В классификации В.С. Савельева (2001) ЛДС относится ко 2-му классу хронической венозной недо-

статочности [36], а в Международной классификации хронических заболеваний вен нижних конечностей (СЕАР) — к 4-му классу. С учетом специфической гистологической картины ЛДС также относится к Пн. Термин «склерозирующий панникулит» был предложен с целью более точно отразить истинную природу заболевания [37].

Идиопатический панникулит Вебера–Крисчена (ИП)

ИП — редкое малоизученное заболевание из группы диффузных болезней соединительной ткани. Характеризуется рецидивирующим поражением ПЖК, нередко протекает с вовлечением внутренних органов и рассматривается как клиничко-патоморфологический вариант ЛПн. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила основные клинические формы заболевания. Основным симптомом ИП являются узлы, расположенные в ПЖК на разной глубине, как правило, множественные, с преимущественной локализацией на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе и лице. Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя блюдцеобразные западения кожи вследствие атрофии ПЖК, в которых иногда откладываются соли кальция. В зависимости от формы узла ИП подразделяют на узловатый, бляшечный и инфильтративный [3, 5]. В некоторых случаях развитию ИП предшествуют лихорадка (до 41°C), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артриты и миалгии.

Лечение и исходы отдельных видов Пн

На сегодняшний день в литературе имеются единичные публикации, посвященные исходам отдельных видов Пн. Так, В. Tejera Segura и соавт. [38] провели ретроспективное исследование, в ходе которого оценивали клинические характеристики, лечение и исход болезни у 80 пациентов с СЛ, наблюдавшихся в двух университетских больницах Барселоны и Пондеведры с 1984 по 2013 г. Ремиссия в первые 2 года после установления диагноза и инициации терапии наблюдалась у 70 (87,5%) больных. У 14 (17%) пациентов возник рецидив, из них 7 получали лечение глюкокортикоидами (ГК), 3 — нестероидными противовоспалительными препаратами, остальные не лечились. Среднее время с момента установления диагноза до развития рецидива составило 50 мес. Ни один пациент на момент рецидива терапии не получал. Эволюция процесса у пациентов с I и II стадиями саркоидоза не различалась. И.Ю. Визель и соавт. [39] представили результаты 10-летнего наблюдения за 83 больными с гистологически верифицированным саркоидозом. Установлено, что в 47% случаев наступила полная ремиссия. Отрицательно влияли на прогноз внелегочные проявления саркоидоза, применение системных ГК в разных стадиях болезни (особенно в I стадии и при СЛ), положительная реакция на туберкулин, применение противотуберкулезных препаратов. Неблагоприятными факторами, обуславливающими рецидивирующее течение, были II стадия саркоидоза, применение системных ГК у больных с СЛ, а также противотуберкулезных препаратов, исходно сниженный индекс объема форсированного выдоха за 1 с/форсированной жизненной емкости легких, уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови.

Несмотря на множество публикаций об УЭ, ассоциированной с инфекцией, ни в одной из них не прослежено те-

ЛЕКЦИЯ

чение заболевания на протяжении нескольких лет и не указаны причины возможного рецидива. Так, S. Bohn и соавт. [40] в ретроспективном исследовании проанализировали 112 пациентов с УЭ, получавших лечение в отделении дерматологии Университетского госпиталя Базеля (Швейцария) с 1983 по 1993 г. В 77% случаев УЭ претерпела обратное развитие через 7 нед, наибольший период регресса составил 18 нед. Более полная информация об исходах УЭ в данной работе отсутствует. В библиографической системе PubMed мы не встретили публикаций, посвященных факторам риска рецидива и оценке лечения при УЭ.

Аналогичная ситуация наблюдается и при УЭ, развивающейся в период гестации. Несмотря на разнообразие лекарственных средств, применяемых для лечения УЭ при беременности [41–44], многие вопросы до настоящего времени остаются нерешенными, спорными и требуют дальнейшего изучения. Так, недостаточно оценено влияние УЭ на течение и исходы гестации. Не всегда удается верифицировать причину УЭ у беременных, что приводит к назначению неадекватного лечения или отсутствию такового. Не разработаны вопросы ранней диагностики перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов гестации при УЭ.

Полагают, что ЛДС связан с хронической венозной недостаточностью. Нарушения фибринолиза, чрезмерная протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ и повышение уровня ИЛ8 могут стать причинами данного состояния [45]. В связи с этим лечение ЛДС затруднено, а отдельные препараты в клинических испытаниях показали различную эффективность. При лечении пентоксифиллином было выявлено снижение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, а также продукции цитокинов с ингибированием лейкоцитарно-эндотелиальной клеточной реакции [46]. S. Kalia и J.P. Dutz [47] сообщают о возможном уменьшении продукции провоспалительных цитокинов и влиянии на синтез матриксных металлопротеиназ при лечении аминохинолиновыми препаратами J. Jorizzo и соавт. [37] применяли различные препараты у 6 больных с ЛДС, в том числе гидроксихлорохин у 1 и пентоксифиллин у 2 пациентов, однако клинического улучшения в этих случаях не наблюдали. Никакой информации о дозе и продолжительности лечения для указанных препаратов в работе не представлено. C. Choonhakarn и S. Chaowattanapanit [48] сообщили о 32 пациентах с ЛДС, которые получали только гидроксихлорохин (максимальная доза <6,5 мг/кг/сут) и пентоксифиллин (1200 мг/сут). Полное исчезновение боли, оцениваемой с помощью визуальной аналоговой шкалы, отмечено у 13 из 30 пациентов. Отек и эритема полностью регрессировали в 14 из 15 и 24 из 28 случаев соответственно. Язвы зажили во всех 3 случаях. У 4 пациентов отмечена полная клиническая ремиссия. У 2 пациентов через 7 и 12 мес после прекращения лечения развился рецидив заболевания, сопровождавшийся отеком, покраснением и болью. На сегодняшний день отсутствуют работы с описанием факторов риска рецидива ЛДС и взаимосвязи между рецидивом и проводимой терапией.

Еще сложнее обстоит дело с ИП. При узловатой или бляшечной формах целесообразно назначение ГК в средних дозах в сочетании с цитостатическими препаратами — циклофосфаном, метотрексатом, азатиоприном. Имеются отдельные публикации, посвященные успешному применению

этих препаратов [49–52], однако четкие показания, дозы и схемы терапии не приводятся. Большие трудности возникают при лечении инфильтративной формы ИП. В таких случаях даже терапия высокими дозами ГК в комбинации с цитостатическими препаратами далеко не всегда приводит к успеху. Учитывая предполагаемую ключевую патогенетическую роль провоспалительных цитокинов (в первую очередь ФНОα), есть основания полагать, что их ингибирование при помощи моноклональных антител могло бы оказать значительно большее влияние на патофизиологический процесс при ИП по сравнению с терапией ГК и цитостатиками. В литературе имеется несколько описаний отдельных случаев успешного применения ингибиторов ФНОα при этой патологии. Так, P. Lamprecht и соавт. [53] наблюдали 2 пациентов с ИП, ассоциированным с мутацией гена *TNFRSF1A*. В одном случае терапия солями золота, колхицином, метотрексатом, лефлуномидом и азатиоприном не давала положительного клинического эффекта. При назначении этанерцепта в дозе 25 мг подкожно 2 раза в неделю состояние пациента стабилизировалось. В другом случае не удавалось снизить суточную дозу ГК, составлявшую 50 мг, так как это приводило к обострению процесса. Назначение этанерцепта в дозе 50 мг/нед позволило добиться клинической и лабораторной ремиссии. F. Al-Niaimi и соавт. [54] безуспешно применяли ГК (перорально и в виде пульс-терапии) с циклофосфаном. Трехкратное применение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг (0-я, 2-я и 6-я неделя) в сочетании с ГК (10 мг/сут) позволило нормализовать лабораторные показатели активности и уменьшить клинические проявления заболевания. Стойкая ремиссия отмечалась в течение 14 мес. Отдельные сообщения о когортах больных с ЛПн поступали из клиники Мейо в Миннесоте. J.W. White и R.K. Winkelmann [55] проанализировали исходы у 30 пациентов, которым с 1960 г. ставили диагноз «идиопатический панникулит Вебера—Крисчена». Период наблюдения составил 10 лет и более. Как показал ретроспективный анализ, у 12 пациентов клинико-морфологическая картина соответствовала УЭ, 6 пациентов имели флебит или постфлебитический синдром. Фасциальный Пн диагностирован у 5 пациентов, посттравматический Пн — у 3, цитофагический гистиоцитарный Пн, лимфома и лейкомия — по 1 случаю. При гистоморфологическом исследовании установлено, что во всех случаях в патологический процесс были вовлечены жировые дольки, в 19 биоптатах отмечалась липофагия. На основании проведенного исследования авторы поставили под вопрос наличие ИП и призвали проводить более тщательный диагностический поиск.

Таким образом, в литературе отсутствуют описания факторов риска рецидива и исходов даже у немногочисленных групп больных с диагнозом «идиопатический панникулит Вебера—Крисчена», не проанализированы результаты применения различных схем терапии при этой болезни. Ставится под сомнение нозологическая самостоятельность ИП с учетом того, что при проведении дополнительных обследований и в ходе последующего наблюдения появляется возможность верифицировать причину Пн или заболевания, в рамках которого он развивается. Как сказал Гиппократ, ничто не происходит без причины. Тем не менее современная клиническая практика и наш собственный опыт свидетельствуют о том, что у пациента с вышеописанной клинической симптоматикой ИП (в том числе при ин-

ЛЕКЦИЯ

филтративной форме) причину болезни нередко практически невозможно установить даже с применением всех доступных методов исследования. В то же время не подлежит сомнению то, что разработка и внедрение новых высокотехнологических методик обследования больных позволят в будущем выявлять причину ИП значительно чаще, чем в настоящее время.

Заключение

Анализ доступной литературы свидетельствует о том, что, несмотря на накопленные знания о каждом конкретном виде Пн, до сих пор отсутствуют исследования единой крупной когорты пациентов с различными видами Пн и дальнейшим тщательным отслеживанием исходов данного заболевания на протяжении нескольких лет.

Остаются открытыми вопросы лечения Пн в целом и конкретных его форм. Так, в настоящее время ни один лекарственный препарат не одобрен регуляторными органами здравоохранения (например, FDA в США) для лечения больных саркоидозом. В каждом конкретном случае врач принимает самостоятельное решение о назначении той или иной терапии. Известно широкое применение ГК при саркоидозе в целом и при СЛ в частности. Федеральные клинические согласительные рекомендации 2014 г. также предполагают применение гидроксихлорохина и цитостатических препаратов в зависимости от стадии и характера процесса. Однако до сих пор не проводилось исследований, посвященных сопоставлению отдаленных результатов применения различных схем терапии у таких пациентов.

Аналогичная ситуация наблюдается при УЭ у беременных. В последние годы все больше пациенток приходят на

прием к ревматологу с вопросами: «Не повредит ли УЭ плоду, не повлечет ли за собой нежелательных последствий? Стоит ли сохранять беременность? Если да, не повредит ли назначенная терапия ребенку?» Ответы на эти вопросы неизвестны, так как отсутствуют данные каких-либо исследований даже немногочисленных групп этих пациенток.

По-прежнему остаются неизученными особенности течения отдельных видов Пн и связь возникновения рецидивов с различными факторами. Немногочисленные сообщения, посвященные данной проблеме, в основном относятся к УЭ в рамках СЛ, в то время как о других формах Пн информации нет. Разработка данного раздела представляется весьма важной в практическом аспекте, так как это позволит в ближайшем будущем создать надежные прогностические алгоритмы.

Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют исследования исходов Пн, проведенные на многочисленных когортах больных. В единичных работах приведены факторы риска для отдельных видов Пн, однако до сих пор нет их комплексной оценки. Исходы некоторых форм Пн по-прежнему не освещены. Отсутствие общепринятых стандартных методов лечения любых видов Пн диктует необходимость проведения клинических испытаний различных схем терапии этого заболевания *in vivo* с сопоставлением течения и исходов. Распознавание возможных предикторов рецидива при различных формах Пн и оценка отдаленных результатов лечения представляются чрезвычайно важными, поскольку наряду с анализом эффективности различных схем терапии может быть получена ценная информация о разнообразных факторах, влияющих на прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов ОЛ. Кожные и венерические болезни. Москва: Шико; 2006. С. 170-4. [Ivanov OL. *Kozhnye i venericheskie bolezni* [Skin and venereal disease]. Moscow: Shiko; 2006. P. 170-4].
2. Фитцпатрик ТБ, Бернард ДР. Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение. В кн.: Браунвальд Е, редактор. Внутренние болезни. Книга 2. Москва: Медицина; 1999. С. 67-82. [Fitzpatrick TB, Bernard DR. Skin lesions that have medical value. In: Braunval'd E, editor. *Vnutrennie bolezni*. [Internal diseases]. Book 2. Moscow: Medicine; 1999. P. 67-82.].
3. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec; 22(6):530-49.
4. Беренбейн БА, Студнищина АА. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Москва: Медицина; 1989. С. 432-59. [Berenbeyn BA, Studnitsina AA. *Differentsial'naya diagnostika kozhnykh bolezney* [Differential diagnosis of skin diseases]. Moscow: Medicine; 1989. P. 432-59.].
5. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. P. 399-410. [Verbenko EV. Idiopathic panniculitis. In: Skripkin YuK, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Skin and venereal disease. A guide for physicians]. Moscow: Medicine; 1995. P. 399-410].
6. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 August; 45(2):163-83. doi: 10.1067/mjd.2001.114736.
7. Ryan TJ, Curri SB. Cutaneous Adipose Tissue. *Dermatology Clinics*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. Vol. 7. P. 107-19.
8. Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med*. 1999; 38(7):612-4. doi: 10.2169/internalmedicine.38.612.
9. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumour necrosis factor receptor associated. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov; 63(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733.
10. Егорова ОН, Белов БС, Савушкина НМ. Панникулит: иммунологические аспекты. В кн.: VII Национальный конгресс терапевтов: Сб. тез. Москва; 2012. С. 75-6. [Egorova ON, Belov BS, Savushkina NM. Panniculitis: immunological aspects. In: VII National Congress of the therapists: theses]. Moscow; 2012. P. 75-6.].
11. Fischer-Posovszky P, Hebestreit H, Hofmann AK, et al. Role of CD95-mediated adipocyte loss in autoimmune lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar; 91(3):1129-35.
12. Requena L, Yus ES. Panniculitis Part II: mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol September 2001*; 45(3): 325-64. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
13. Ter Poorten MC, Thiers BH. *Panniculitis. Dermatol Clin*. 2002 Jul; 20(3):421-33.
14. Callen JP. Panniculitis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, et al, editors. *Oxford Text Book of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 2004. P. 1031-5.
15. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36:424-7. doi: 10.1080/00365540410027184.
16. Pink A, Barker J. Erythema nodosum. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012 Apr; 73(4):C50-2.
17. Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheumatol Int*. 2013; 33(2):315-8.

ЛЕКЦИЯ

- doi: 10.1007/s00296-012-2413-5.
18. Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya-Anunt S, et al. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai*. 1995;78(2):72-5.
 19. Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomella V, et al. Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr*. 1997 Nov;156(11):851-3.
 20. Моисеев СВ, Корнев БМ. Узловатая эритема: ревматизм или саркоидоз? Новый медицинский журнал. 1996;(1-2):8-10. [Moiseev SV, Kornev BM. Erythema nodosum: rheumatic disease or sarcoidosis? *Novyi meditsinskii zhurnal*. 1996;(1-2):8-10. (In Russ.)].
 21. Вермель АЕ. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. Клиническая медицина; 2004;(4):4-9. [Vermel' AE. Erythema nodosum in the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(4):4-9. (In Russ.)].
 22. Labunski S, Posern G, Ludwig S, et al. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol*. 2001 Jan-Feb;81(1):18-21. doi: 10.1080/00015550116912.
 23. Maver A, Medica I, Salobir B, et al. Polymorphisms in genes coding for mediators in the interleukin cascade and their effect on susceptibility to sarcoidosis in the Slovenian population. *Int J Mol Med*. 2007 Sep;20(3):385-90. doi: 10.3892/ijmm.20.3.385.
 24. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999;107(3):240-5.
 25. Шмидт ЕИ, Адамович ВН. Узловатая эритема у больных саркоидозом. В кн.: Республиканский сборник научных трудов: Проблемы диагностики и лечения ревматических заболеваний. Москва; 1998. С. 75-9. [Shmidt EI, Adamovich VN. Erythema nodosum in patients with sarcoidosis. In: *Respublikanskiy sbornik nauchnykh trudov: Problemy diagnostiki i lecheniya revmaticheskikh zabolevaniy*. [The Republican collection of scientific articles: Problems of diagnosis and treatment of rheumatic diseases]. Moscow; 1998. P. 75-9.].
 26. Шапошников ОК. Хроническая узловатая эритема. Ленинград: Медицина; 1971. С. 101 [Shaposhnikov OK. *Khronicheskaya uzlovataya eritema* [Chronic erythema nodosum]. Leningrad: Medicine; 1971. P. 101.].
 27. Papagrigoraki A, Gisondi P, Rosina P, et al. Erythema nodosum; etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2010; 20(6):773-7. doi: 10.1684/ejd.2010.1116.
 28. Salvatore M, Lynch P. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1980 May;116(5):557-8.
 29. Yang S, Han K, Cho K, et al. Development of erythema nodosum in the course of estrogen replacement therapy. *Br J Dermatol*. 1997 Aug;137(2):319-20.
 30. Jeon HC, Choi M, Paik SH, et al. A case of assisted reproductive therapy induced erythema nodosum. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):362-4. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.362.
 31. Михневич ЭА. Узловатая эритема и беременность. Лечебное дело. 2012;(5):64-9. [Mikhnevich EA. Erythema nodosum and pregnancy. *Lechebnoe delo*. 2012;(5):64-9. (In Russ.)].
 32. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Caruncho M, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(3):584-92. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<584::AID-ANR15>3.0.CO;2-6.
 33. Sanguanserm S, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008 Jun-Sep;26(2-3):171-81.
 34. Silver RM. Immune activation early in pregnancy: trouble down the road? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct; 199(4):327-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.053.
 35. Bartelmeyer JA, Petrie RH. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1990;33(4):777-81.
 36. Савельев ВС. Флебология. Москва: Медицина; 2001. 648 с. [Savel'ev VS. *Flebologiya* [Phlebology]. Moscow: Meditsina; 2001. 648 p.].
 37. Jorizzo J, White WL, Zanolli MD, et al. Sclerosing panniculitis: a clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol*. 1991 Apr;127(4):554-8. doi: 10.1001/archderm.1991.04510010122016.
 38. Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, et al. Löfgren syndrome: A study of 80 cases. *Medicina Clinica*. 2014;143(4):166-9. doi: 10.1016/j.medcli.2014.02.029.
 39. Визель ИЮ, Шмелев ЕИ, Баранова ОП и др. Мультицентриковой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения. Клиническая медицина. 2014;92(6):28-34. [Vizel' IYu, Shmelev EI, Baranova OP, et al. Multicentric retrospective analysis of patients with sarcoidosis with a 10-year observation interval. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(6):28-34. (In Russ.)].
 40. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997 Jul; 127(27-28):1168-76.
 41. Ubogly Z, Persellin RH. Suppression of erythema nodosum by indomethacin. *Acta Dermato-Venereol*. 1982;62(3):265-6.
 42. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
 43. Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skinmed*. 2007;6(4):197-9.
 44. McGready R, Thwai KL, Cho T, et al. The effects of quinine and chloroquine anti-malarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96(2):180-4.
 45. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther*. 2010 Jul-Aug;23(4):375-88. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01338.x.
 46. Bruynzeel I, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol*. 1998;23(4):168-72. doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00316.x.
 47. Kalia S, Dutz, JP. New concepts in anti-malarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):160-74. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00131.x.
 48. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Lipodermatosclerosis: improvement noted with hydroxychloroquine and pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun; 66(6):1013-4. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.942.
 49. Kirch W, Duhrsen U, Hoensch H, et al. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int*. 1985;5(5):239-40.
 50. Martin RJ, Michals EL, Voth MR. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian disease: case report. *Mil Med*. 1977;142(2):158-60.
 51. Szyszymar B, Gwiedzinski Z. Treatment of recurrent panniculitis febrilis nonsuppurativa with methotrexate. *Przegl Dermatol*. 1974;61(5):623-7.
 52. Hotta T, Wakamatsu Y, Matsumura N, et al. Azathioprine induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J*. 1981 Feb; 74(2):234-7.
 53. Lamprecht P, Moosig F, Adam-Klages S, et al. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis periodic syndrome (TRAPS) in tumour necrosis factor receptor associated. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1518-20. doi: 10.1136/ard.2003.016733.
 54. Al-Niaimi F, Clark C, Thorat A, Burden AD. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol*. 2009 Sep;161(3):691-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x.
 55. White JW, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1998 July; 39(1):56-62.

Поступила 10.08.2016

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

Эффективность ортезирования в реабилитации больных ревматоидным артритом

Орлова Е.В., Каратеев Д.Е.

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

Ортезирование — важнейший элемент реабилитации пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ортезирования в реабилитации пациентов с РА.

Пациенты и методы. В исследование включено 70 больных РА (84,3% женщин, возраст — от 18 до 64 лет, давность заболевания — от 3 мес до 4 лет), которые были разделены на четыре группы: три группы ортезирования (ортезы коленного, голеностопного и лучезапястного суставов ORLETT разной степени фиксации) и одна контрольная группа (только медикаментозная терапия). В течение 6 мес оценивали число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм, СОЭ, уровень СРБ, индексы DAS28, HAQ, RAPID3, FFI, амплитуду движений в коленном суставе, маршевую пробу, силу сжатия кистей. Проводили определение клинической эффективности и комфортности ортезов, а также приверженности ортезированию.

Результаты. Ортезирование коленного, голеностопного и лучезапястного суставов в течение 6 мес способствовало снижению ЧБС и ЧПС, боли по ВАШ, индексов HAQ, RAPID3 и FFI, показателей маршевой пробы, увеличению угла сгибания коленного сустава, силы сжатия кистей, при этом отмечены достоверные различия с группой контроля. Ортезирование значимо не повлияло на активность РА по индексу DAS28 и лабораторные показатели. Ортезирование существенно (>50%) снизило потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах. Отмечены высокая оценка удобства и клинической эффективности ортезирования, по мнению врача и пациента, а также хорошая приверженность использованию ортезов (от 86,7 до 93,3%).

Выводы. Применение ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов в течение 6 мес снижает болевой синдром, припухлость суставов, улучшает локомоторные показатели, функциональный статус и качество жизни больных РА, что позволяет рекомендовать включение ортезирования в комплексную реабилитацию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ортезы; реабилитация.

Контакты: Евгения Владиславовна Орлова; yevorlova@mail.ru

Для ссылки: Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ. Эффективность ортезирования в реабилитации больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2016;10(3):11–22.

Efficiency of orthotic intervention in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis

Orlova E.V., Karateev D.E.

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

Orthotic intervention is the most important element in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to evaluate the clinical efficiency of orthotic intervention in the rehabilitation of patients with RA.

Patients and methods. The investigation enrolled 70 patients with RA (women, 84.3%; age, 18 to 64 years; disease duration, 3 months to 4 years) who were divided into 4 groups: 3 orthotic groups (ORLETT knee, ankle, and wrist orthoses of various fixation) and one control group (only drug therapy). The number of tender and swollen joints (TJ and SJ), pain on 100-mm VAS, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels, DAS28, HAQ, RAPID3, and FFI scores, knee joint movement amplitudes, step test values, and hand compression force were estimated during 6 months. The clinical efficacy and comfort of orthoses and adherence to orthotic intervention were evaluated.

Results. Six-month knee, ankle, and wrist orthotic intervention caused a reduction in the number of TJ and SJ, pain VAS, HAQ, RAPID3, and FFI scores, and step test values and an increase in knee flexion angle and hand compression force; at the same time, there were significant differences in those observed in the control group. The orthotic intervention failed to affect DAS28 scores and laboratory parameters. This decreased substantially (by more than 50%) the patients' needs for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Both a physician and a patient appreciated the comfort and clinical efficacy of orthoses greatly and adherence to their use well (86.7 to 93.3%).

Conclusion. The 6-month application of knee, ankle, and wrist orthoses reduces pain syndrome and joint swelling and improves locomotor indicators, functional status, and quality of life in patients with RA, which may recommend including orthotic intervention in a comprehensive rehabilitation program.

Keywords: rheumatoid arthritis; orthoses; rehabilitation.

Contact: Evgenia Vladislavovna Orlova; yevorlova@mail.ru

For reference: Orlova EV, Karateev DE. Efficiency of orthotic intervention in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):11–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-11-22>

Ортезирование является важнейшим элементом реабилитационных программ пациентов с ревматоидным артритом (РА). Это консервативный метод лечения и предупреждения патологии опорно-двигательного аппарата, при использовании которого сохранение или восстановление формы и функций пораженных сегментов осуществляется с помощью специальных технических устройств — ортезов (*orthos* — прямой, правильный) [1, 2]. *Ортез* — внешнее ортопедическое приспособление для стабилизации, разгрузки и коррекции анатомических и биомеханических осей, защиты суставов или сегментов опорно-двигательной системы [2]. Ортезы могут выполнять следующие функции: фиксирующую — жестко фиксировать сегменты опорно-двигательного аппарата в заданном положении; корригирующую — осуществлять коррекцию относительного положения сегментов опорно-двигательного аппарата; разгружающую — снижать воздействие нагрузок на пораженные сегменты за счет их перераспределения.

Принципиально ортезы можно разделить на статические и динамические. *Статические* ортезы выполняют стабилизирующую и корригирующую функцию в пораженном суставе. *Динамические* ортезы предотвращают избыточную подвижность суставов, сохраняют контролируемый объем движений в период физической активности, при выполнении различных бытовых и профессиональных действий. В реабилитации пациентов с РА применяют статические и динамические ортезы кисти и лучезапястного сустава, ортезы большого пальца, локтевого, коленного, голеностопного суставов, шейного и поясничного отделов позвоночника, стельчатые ортезы (ортопедические стельки).

Поражение суставов кистей является наиболее характерным признаком РА [3, 4]. Ортезирование кисти и/или лучезапястного сустава используется в следующих целях: для уменьшения боли и воспаления в суставах; для стабилизации пораженных и/или деформированных суставов; для предотвращения и/или сдерживания прогрессирования девиаций, деформаций и контрактур; для улучшения функциональных способностей [2].

Поражение суставов стопы и голеностопных суставов нередко наблюдается уже в дебюте заболевания. Для ортезирования стопы применяются ортопедические стельки и обувь, которые уменьшают болевой синдром, улучшают опороспособность и рессорную функцию стоп [5]. При артритах голеностопных суставов часто требуется использование уменьшающих нагрузку на голеностопный сустав ортезов. Они обеспечивают высокую стабильность, позволяют регулировать степень фиксации, иммобилизируют стопу в нейтральном положении, создавая условия для снижения острых воспалительных явлений, практически не ограничивают сгибание и разгибание стопы.

Современные коленные ортезы имеют анатомически точный дизайн и позволяют обеспечить необходимый диапазон и физиологичность движения. Основные функции коленных ортезов следующие: иммобилизация в острой стадии артрита; профилактика деформаций и контрактур; контролируемое ограничение амплитуды движений; восстановление мышечного баланса; стабилизация; защита связочного аппарата и коррекция оси конечности.

В многочисленных исследованиях показано, что ортезирование кисти, лучезапястного сустава и стопы снижает болевой синдром, припухлость, улучшает функциональные

способности, облегчает бытовую и профессиональную деятельность у пациентов с РА [6–31]. Имеются данные о профилактическом влиянии ортезирования на суставы кистей и стоп: ортезы предотвращают или, по меньшей мере, тормозят развитие типичных деформаций кисти, лучезапястных суставов и *hallux valgus*. При этом показано, что ортезы в комплексной реабилитации больных РА необходимо начинать использовать уже в ранней стадии РА, в его дебюте, до развития деформаций [32–36].

Таким образом, ортезирование является важнейшим методом защиты суставов у пациентов с РА. Несмотря на это, значение ортезирования в реабилитации больных РА недооценено. Не определены оптимальные типы ортезов, применяемые в зависимости от степени функциональной недостаточности и нестабильности суставов, режим и продолжительность их ношения. Практически отсутствуют отечественные испытания ортезов в реабилитации больных РА с должным уровнем доказательности и клинические рекомендации по применению ортезов.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ортезов коленных, голеностопных и лучезапястных суставов в реабилитации пациентов с РА и разработать рекомендации по применению ортезирования.

Пациенты и методы. В открытое контролируемое исследование было включено 70 больных с диагнозом РА, соответствующим критериям EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) 2010 г., проходивших стационарное обследование и лечение в клинике НИИР им. В.А. Насоновой. *Критериями исключения* были: хирургическое лечение РА на протяжении исследования; тяжелая сопутствующая патология (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, нарушения мозгового кровообращения, геморрагический инсульт в анамнезе); злокачественные новообразования и доброкачественные новообразования, склонные к прогрессированию; злоупотребление алкоголем, психические заболевания; беременность; активная бактериальная или вирусная инфекция; лихорадочные состояния неясной этиологии.

Было обследовано 59 (84,3%) женщин и 11 (15,7%) мужчин в возрасте от 18 до 64 лет с давностью заболевания от 3 мес до 4 лет. У 14 (20,0%) больных наблюдалась очень ранняя стадия заболевания, у 38 (54,3%) — ранняя, у 18 (25,7%) — развернутая. Серопозитивным по ревматоидному фактору был 61 (87,1%) пациент, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — 50 (71,4%). 1-я степень активности по индексу DAS28 наблюдалась у 15 больных (21,4%), 2-я — у 50 (71,4%), 3-я — у 5 (7,2%). I рентгенологическая стадия определялась у 20 (28,6%) пациентов, II — у 46 (65,7%), III — у 4 (5,7%). I функциональный класс был у 12 (17,1%) больных, II — у 50 (71,4%), III — у 8 (11,5%). На момент включения все пациенты получали синтетические базисные противовоспалительные препараты: метотрексат (MT) 15–25 мг/нед или лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут; 19 (27,1%) больных — генно-инженерные биологические препараты: адалимумаб 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед или абатацепт 750 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 нед в комбинации с MT (20–25 мг/нед); 65 (92,9%) — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак 75–150 мг/сут, мелоксикам 7,5–15 мг/сут, нимесулид

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

200–400 мг/сут, цеλεкоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60–90 мг/сут) и 14 (20,0%) – глюкокортикоиды: метилпреднизолон 4–8 мг/сут.

Пациенты с РА (n=70) были разделены по мере поступления на четыре группы: три группы ортезирования и одна контрольная группа (см. таблицу). В группу 1а включено 20 больных с поражением коленных суставов и двумя видами ортезирования колена в зависимости от выраженности нестабильности сустава. У 12 (60,0%) пациентов группы 1а применялся ортез на коленный сустав ORLETT RKN-202 сильной степени фиксации, у 8 (40,0%) – ортез на коленный сустав ORLETT RKN-103 (М) средней степени фиксации.

Группу 1b составили 15 больных с артритом голеностопных суставов и двумя видами ортезирования голеностопа в зависимости от степени нестабильности сустава. У 10 (66,7%) пациентов этой группы использовали ортез на голеностопный сустав ORLETT LAB-201 сильной степени фиксации, у 5 (33,3%) – ортез на голеностопный сустав ORLETT BAN-101 (М) средней степени фиксации. В группу 1с вошли 15 пациентов с поражением лучезапястных суставов и ортезированием запястья двух видов в зависимости от выраженности нестабильности сустава. У 8 (53,3%) больных группы 1с применяли ортез на лучезапястный сустав ORLETT WRS-306 сильной степени фиксации, у 7 (46,7%) – ортез на лучезапяст-

Характеристика больных РА, распределенных на четыре группы

Параметр	Группа 1а (n=20)	Группа 1b (n=15)	Группа 1с (n=15)	Контроль (n=20)
Возраст, годы, М±σ	44,35±10,12	41,37±15,42	39,73±16,44	43,49±20,13
Длительность заболевания, мес, М±σ	17,32±8,14	20,13±10,39	18,89±7,45	15,97±8,23
Пол, женщины/мужчины, n (%)	17 (85,0)/3 (15,0)	12 (80,0)/3 (20,0)	13 (86,7)/2 (13,3)	17 (85,0)/3 (15,0)
Стадия РА, n (%):				
очень ранняя	5 (25,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	4 (20,0)
ранняя	11 (55,0)	8 (53,3)	9 (60,0)	10 (50,0)
развернутая	4 (20,0)	4 (26,7)	4 (26,7)	6 (30,0)
Активность по индексу DAS28, n (%):				
1-я степень	5 (25,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	5 (25,0)
2-я степень	14 (70,0)	11 (73,3)	12 (80,0)	13 (65,0)
3-я степень	1 (5,0)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (10,0)
Рентгенологическая стадия, n (%):				
I	6 (30,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	5 (25,0)
II	13 (65,0)	10 (66,6)	9 (60,0)	14 (70,0)
III	1 (5,0)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (5,0)
Функциональный класс, n (%):				
I	4 (20,0)	2 (13,3)	3 (20,0)	3 (15,0)
II	13 (65,0)	12 (80,0)	11 (73,3)	14 (70,0)
III	3 (15,0)	1 (6,7)	1 (6,7)	3 (15,0)
Медикаментозная терапия на момент включения в исследование, n (%):				
МТ 15–25 мг/нед	18 (90,0)	14 (93,3)	12 (80,0)	18 (90,0)
ЛЕФ 20 мг/сут	2 (10,0)	1 (6,7)	3 (20,0)	2 (10,0)
ГИБП в стандартных дозах	6 (30,0)	4 (26,7)	5 (33,3)	4 (20,0)
НПВП в стандартных дозах	19 (95,0)	14 (93,3)	15 (100)	17 (85,0)
Метилпреднизолон 4–8 мг/сут	4 (20,0)	4 (26,7)	3 (20,0)	3 (15,0)
Ортезирование:				
ортез на коленный сустав ORLETT RKN-202 сильной фиксации, n (%)	12 (60,0)	—	—	—
ортез на коленный сустав ORLETT RKN-103 (М) средней фиксации, n (%)	8 (40,0)	—	—	—
ортез на голеностопный сустав ORLETT LAB-201 сильной фиксации, n (%)	—	10 (66,7)	—	—
ортез на голеностопный сустав ORLETT BAN-101 (М) средней фиксации, n (%)	—	5 (33,3)	—	—
ортез на лучезапястный сустав ORLETT WRS-306 сильной фиксации, n (%)	—	—	8 (53,3)	—
ортез на лучезапястный сустав ORLETT DWR-202 средней фиксации, n (%)	—	—	7 (46,7)	—

ный сустав ORLETT DWR-202 средней степени фиксации. Пациентам всех трех групп ортезирования был рекомендован единый режим ношения ортезов: ежедневно в активный период суток, в среднем на протяжении 5–7 ч. Во 2-й (контрольной) группе у 20 пациентов с артритом коленных, голеностопных и лучезапястных суставов ортезирование не использовали, они получали только медикаментозную терапию.

На стационарном этапе с пациентами всех групп ортезирования было проведено 10 занятий эрготерапии (ЭТ) под руководством инструктора (продолжительность — 45 мин, по 7–8 человек в группе). ЭТ включала обучение двигательным навыкам, лечебным положениям, методикам формирования правильного функционального стереотипа, стратегиям защиты суставов и энергосбережения, необходимым в повседневной и профессиональной деятельности. В ЭТ входил также комплекс упражнений для восстановления мелкой моторики, силы и тонкой координации кистей, объема движений в суставах пальцев, их кожно-суставной чувствительности. Во всех группах ортезирования проводилась лечебная гимнастика для суставов 3 раза в неделю по 45 мин в течение 6 мес.

Больные всех четырех групп не имели значимых различий по возрасту, полу, длительности, активности, рентгенологической стадии РА, функциональной недостаточности и медикаментозной терапии ($p > 0,05$; см. таблицу).

Всех пациентов с РА обследовали по одному протоколу: исходно во время госпитализации (визит 0, контрольная точка V0); через 2 нед в стационаре (визит 1, контрольная точка V1); на амбулаторном этапе при очных визитах через 2–2,5 мес (визит 2, контрольная точка V2), 4–4,5 мес (визит 3, контрольная точка V3) и 6 мес (визит 4, контрольная точка V4). Общий период наблюдения составил 6 мес. При каждом визите (V0, V1, V2, V3, V4) оценивали число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли 100 мм. Остальные показатели определяли исходно (V0), через 2–2,5 мес (V2) и через 4–4,5 мес (V3). Об активности РА судили по индексу DAS28. Оценка ответа на терапию проводилась по критериям EULAR (DAS28). Исследовали лабораторные показатели: СОЭ, сыровороточную концентрацию СРБ. Количественное определение функционального состояния больных и его динамики включало оценку функционального статуса и качества жизни по валидированным опросникам, основанную на мнении пациента («self-reported»), а также исследование локомоторной функции объективными методами. Для характеристики индекса состояния здоровья больных использовали модифицированную анкету оценки здоровья Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) [37, 38]. Для оценки качества жизни применяли многомерный опросник оценки здоровья Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) (R798–NP2) и рассчитывали индекс Rheumatology Assessment Patient Index Data (RAPID3) [39, 40]. Влияние поражения суставов стоп на функциональный статус определяли с помощью индекса Foot Functional index (FFI), который наиболее полно отражает состояние пациента с патологией нижних конечностей по таким критериям, как болевой синдром, функциональные ограничения и активность в повседневной жизнедеятельности [41].

Для количественной оценки двигательных возможностей пациентов определялись локомоторные показатели

объективными методами исходно (V0), через 2–2,5 мес (V2) и через 4–4,5 мес (V3). Оценивали амплитуду движений в коленном суставе. Сгибание в коленном суставе (сагиттальная плоскость) измеряли с помощью гониометра в градусах. Измерение проводили в положении пациента лежа на животе при максимальном сгибании в коленном суставе, при этом гониометр располагался на латеральной поверхности коленного сустава, неподвижное плечо — в положении 0° , подвижное плечо — параллельно малоберцовой кости. Показатели нормального объема движения составляли 135° , незначительное ограничение — $134\text{--}90^\circ$, умеренное — $89\text{--}60^\circ$, значительное — менее 60° . Проводили также маршевую пробу (время прохождения 20 м в секундах). Силу сжатия кисти измеряли динамометром (в кПа). Больной выполнял по 3 сжатия каждой кистью, рассчитывали среднее значение для каждой руки. Все измерения локомоторных показателей проводили при снятых ортезах.

Оценку удобства (комфортность) применения ортеза пациентом проводили через 2 нед (V1) по следующим критериям: «очень удобно» — 2 балла, «удобно» — 1 балл, «не удобно» — 0 баллов. Клиническую эффективность ортезирования по влиянию на функциональные возможности суставов, по мнению врача и пациента, оценивали через 2–2,5 мес (V2) и 6 мес (V4) по 2-балльной шкале: «очень хорошо» — 2 балла, «хорошо» — 1 балл, «нет эффекта» — 0 баллов. Кроме того, при каждом визите (V1, V2, V3, V4) проверяли безопасность ортезов (отсутствие аллергических реакций и потертостей при применении, регистрация других нежелательных явлений — НЯ) и приверженность ортезированию в течение 6 мес.

При статистической обработке результатов исследования использовали программы Statistica 6.0 и SPSS Statistics 17.0. Критерий Стьюдента применялся для сравнения средних двух нормальных генеральных совокупностей при неизвестных одинаковых дисперсиях. При нарушении условий на нормальность распределений и равенства дисперсий использовали непараметрические критерии. Критерий Манна–Уитни применяли для сравнения двух независимых выборок. Ранговый критерий Вилкоксона использовали для анализа различия между связанными выборками, т. е. при наблюдении одних и тех же объектов до и после эксперимента. Для анализа различия частот качественного признака в группах применяли критерий χ^2 . Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения и частотные показатели (проценты). Значения количественных переменных представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное (среднее квадратичное) отклонение. Указывалось значение вероятности (p), выбирался уровень статистической значимости, равный 0,05 или 0,01. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В течение 6 мес у больных РА наблюдалась высокая приверженность применению ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов различной степени фиксации. В группе 1a недостаточная комплаентность в отношении ортезирования (нарушение режима ношения или полный отказ от использования ортезов) наблюдалась у 2 (10%) пациентов, в группе 1b — у 1 (6,7%), в группе 1c — у 2 (13,3%). Следует подчеркнуть, что основной причиной отказа от ношения ортеза во всех группах являлось его неудобство (3 случая) или неэффективность (2 случая), по субъективному мнению пациента. При этом каких-либо НЯ при

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

применении ортезов, в том числе аллергических реакций и потертостей, или объективных данных об отсутствии клинического эффекта ортезирования не зарегистрировано. Таким образом, из исследования выбыли 5 больных, и оценка клинической эффективности ортезирования проводилась у 45 (18 (90%) пациентов из группы 1a, 14 (93,3%) пациентов из группы 1b и 13 (86,7%) из группы 1c.

Больные РА групп 1a, 1b и 1c через 2 нед высоко оценили удобство применения ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов разной степени фиксации. По 2-балльной шкале комфортность ортезирования, по мнению пациента, приближалась к 2 баллам во всех группах ($1,84 \pm 0,13$ в группе 1a; $1,74 \pm 0,17$ в группе 1b; $1,69 \pm 0,22$ в группе 1c). Средняя оценка клинической эффективности ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов по влиянию на функциональные возможности, по мнению врача, также была очень хорошей и составляла практически 2 балла во всех группах через 2–2,5 и 6 мес ($1,67 \pm 0,24$ и $1,96 \pm 0,03$ в группе 1a; $1,72 \pm 0,19$ и $1,85 \pm 0,13$ в группе 1b; $1,70 \pm 0,23$ и $1,89 \pm 0,07$ в группе 1c соответственно), что практически совпадало с оценкой эффективности ортезирования, по мнению пациента, через 2–2,5 и 6 мес ($1,73 \pm 0,19$ и $1,91 \pm 0,08$ в группе 1a; $1,77 \pm 0,12$ и $1,87 \pm 0,11$ в группе 1b; $1,79 \pm 0,17$ и $1,83 \pm 0,14$ в группе 1c соответственно).

Исходно (V0) пациенты всех групп ортезирования (1a, 1b и 1c) и контрольной группы не имели статистически значимых различий по параметрам болевого синдрома, активности заболевания, функционального статуса, качества жизни и локомоторным показателям ($p > 0,05$).

Уже через 2 нед (V1) во всех группах ортезирования наблюдалась достоверное снижение показателей болевого синдрома. При V1 в группе 1a ЧБС уменьшилось на $4,1 \pm 2,1$ (43,6%; $p < 0,05$), в группе 1b — на $2,5 \pm 1,3$ (28,4%; $p < 0,05$), в группе 1c — на $4,3 \pm 1,8$ (43,0%; $p < 0,05$), при этом наблюдались достоверные различия с контролем во всех группах ортезирования ($p < 0,05$). Через 2 нед в группе 1a боль по ВАШ 100 мм уменьшилась на 35,1% ($p < 0,05$), в группе 1b — на 28,2% ($p < 0,05$), в группе 1c — на 34,5% ($p < 0,05$), различия с контролем были статистически значимы во всех группах ортезирования ($p < 0,05$). Достоверной динамики ЧПС в группах ортезирования и в контрольной группе через 2 нед не наблюдалось ($p > 0,05$).

Через 2–2,5 мес (V2) и 6 мес (V4) во всех группах ортезирования отмечались достоверные позитивные изменения большинства параметров, отражающих болевой синдром, воспалительную активность, функциональный статус и качество жизни больных РА по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), за исключением уровня СРБ ко времени V2 ($p > 0,05$). При этом на момент V2 и V4 положительная динамика исследуемых показателей в группах ортезирования была более значимая, чем в контрольной группе. Через 2–2,5 и 6 мес достоверные различия с группой контроля наблюдались по большинству клинико-лабораторных параметров ($p < 0,05$), за исключением показателей воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ и индекс DAS28; $p > 0,05$).

Через 2–2,5 мес (V2) в группе 1a ЧБС снизилось на $5,4 \pm 3,1$ (57,4%; $p < 0,01$), боль по ВАШ — на 55,0% ($p < 0,01$), в группе 1b — на $5,0 \pm 2,6$ (56,8%; $p < 0,01$) и 48,9% ($p < 0,05$), в группе 1c — на $5,5 \pm 2,1$ (55,0%; $p < 0,01$) и 64,9% ($p < 0,01$) соответственно. При этом на момент V2 достоверные различия с контролем по показателям болевого синдрома наблю-

дались во всех группах ортезирования ($p < 0,05$) и сохранялись через 4–4,5 мес (V3; $p < 0,05$). Через 6 мес (V4) в группе 1a отмечалось значимое уменьшение ЧБС на $6,6 \pm 3,5$ (70,2%; $p < 0,01$) и боли по ВАШ на 63,4% ($p < 0,01$), в группе 1b — на $6,7 \pm 2,9$ (76,1%; $p < 0,01$) и 69,8% ($p < 0,01$), в группе 1c — на $7,6 \pm 3,6$ (75,2%; $p < 0,01$) и 71,1% ($p < 0,01$) соответственно при статистически значимых различиях с контролем во всех группах ортезирования ($p < 0,05$; рис. 1, 2).

Через 2–2,5 мес (V2) во всех группах ортезирования наблюдалась положительная динамика ЧПС ($p < 0,05$), но достоверных различий с контрольной группой по данному показателю не было ($p > 0,05$). Через 4–4,5 мес (V3) в группе 1a ЧПС снизилось на $3,3 \pm 1,8$ (64,7%), в группе 1b — на $2,6 \pm 1,5$ (54,2%; $p < 0,01$), в группе 1c — на $3,5 \pm 2,0$ (62,5%; $p < 0,01$). Через 6 мес (V4) в группе 1a отмечалось значимое уменьшение ЧПС — на $3,8 \pm 1,9$ (74,5%; $p < 0,01$), в группе 1b — на $3,2 \pm 1,4$ (66,7%; $p < 0,01$), в группе 1c — на $3,8 \pm 1,8$ (67,9%; $p < 0,01$; рис. 3). При этом к моменту V3 и V4 наблюдались достоверные различия с контролем по данному показателю во всех группах ортезирования ($p < 0,05$).

Через 2–2,5 мес (V2) в группе 1a СОЭ снизилась на 37,6% ($p < 0,05$), в группе 1b — на 47,3% ($p < 0,05$), в группе 1c — на 42,9% ($p < 0,05$), но без статистически значимых различий с контролем ($p > 0,05$). Динамика уровня СРБ во всех группах ортезирования ко времени V2 была недостоверной ($p > 0,05$), хотя и носила положительный характер. Через 6 мес (V4) во всех группах ортезирования наблюдалось значимое снижение СОЭ и уровня СРБ по сравнению с исходными данными: в группе 1a — на 57,4% ($p < 0,01$) и 53,4% ($p < 0,01$) соответственно, в группе 1b — на 65,1% ($p < 0,01$) и 47,3% ($p < 0,05$), в группе 1c — на 60,8% ($p < 0,01$) и 44,5% ($p < 0,05$), но без достоверных различий с группой контроля ($p > 0,05$).

Через 2–2,5 мес (V2) у пациентов группы 1a индекс DAS28 снизился на $1,25 \pm 0,31$ балла (27,1%; $p < 0,05$), группы 1b — на $1,25 \pm 0,40$ балла (27,7%; $p < 0,05$), группы 1c — на $1,46 \pm 0,58$ балла (30,0%; $p < 0,05$). Через 6 мес (V4) уменьшение индекса DAS28 в группе 1a составило $1,44 \pm 0,61$ балла (31,2%; $p < 0,05$), в группе 1b — $1,55 \pm 0,39$ балла (34,4%; $p < 0,05$), в группе 1c — $1,85 \pm 0,42$ балла (38,0%; $p < 0,05$). Статистически значимых различий между всеми группами ортезирования и контрольной группой по индексу DAS28 на момент V2 и V4 не наблюдалось ($p > 0,05$). Через 6 мес (V4) у большинства пациентов всех групп ортезирования регистрировались низкая активность болезни по индексу DAS28 и хороший ответ на лечение по критериям EULAR (Δ DAS28 $> 1,2$, итоговый DAS28 $< 3,2$).

Применение ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов различной степени фиксации в течение 6 мес значительно улучшило функциональный статус по индексу HAQ и качество жизни по индексу RAPID3 у больных РА всех групп ортезирования по сравнению с исходными данными и группой контроля. Через 2–2,5 мес (V2) у пациентов группы 1a индекс HAQ уменьшился на $0,62 \pm 0,25$ балла (45,9%; $p < 0,05$), группы 1b — на $0,62 \pm 0,33$ балла (45,9%; $p < 0,05$), группы 1c — на $0,59 \pm 0,26$ балла (43,1%; $p < 0,05$). Ко времени V2 у большинства больных всех групп ортезирования наблюдался удовлетворительный эффект терапии по индексу HAQ ($0,36 < \Delta$ HAQ $< 0,8$). Через 6 мес (V4) в группе 1a снижение индекса HAQ составило $1,01 \pm 0,61$ балла (66,9%; $p < 0,01$), в группе 1b — $0,91 \pm 0,44$ балла (67,4%; $p < 0,01$), в группе 1c — $0,98 \pm 0,38$ балла (71,5%;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

$p < 0,01$; рис. 4). На момент V4 у большинства больных всех групп ортезирования регистрировалось выраженное клиническое улучшение функционального статуса по индексу HAQ ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,80$). Через 2–2,5 и 6 мес наблюдались статистически достоверные различия по индексу HAQ с контролем во всех группах ортезирования ($p < 0,05$).

Через 2–2,5 мес (V2) у больных группы 1a индекс RAPID3 снизился на $3,81 \pm 1,17$ балла (35,1%; $p < 0,05$), группы 1b – на $4,17 \pm 1,21$ балла (38,3%; $p < 0,05$), группы 1c – на $5,01 \pm 1,67$ балла (43,2%; $p < 0,05$). На момент V2 у большинства пациентов всех групп ортезирования отмечался удовлетворительный ответ на лечение по индексу RAPID3 ($\Delta\text{RAPID3} > 3,6$, итоговый $\text{RAPID3} \geq 6$). Через 6 мес (V4) уменьшение индекса RAPID3 в группе 1a составило $6,46 \pm 1,72$ балла (59,6%; $p < 0,01$), в группе 1b – $5,78 \pm 1,44$ балла (53,1%; $p < 0,01$), в группе 1c – $6,87 \pm 1,56$ балла (59,3%; $p < 0,01$; рис. 5). Ко времени V4 во всех группах ортезирования у большинства пациентов наблюдался хороший ответ на лечение по индексу RAPID3 ($\Delta\text{RAPID3} > 3,6$, итоговый $\text{RAPID3} < 6$). Достоверные различия между всеми группами ортезирования и контролем по индексу RAPID3 отмечались через 2–2,5 и 6 мес ($p < 0,05$).

Использование ортезов коленного и голеностопного суставов разной степени фиксации в течение 6 мес достоверно улучшило функциональный статус пациентов групп 1a и 1b с патологией суставов нижних конечностей по сравнению с исходными данными и контролем по индексу FFI. Через 2–2,5 мес (V2) в группе 1a индекс FFI снизился на $19,4 \pm 9,5$ балла (40,6%; $p < 0,05$), в группе 1b – на $26,9 \pm 11,2$ балла (50,6%; $p < 0,01$). Через 6 мес (V4) уменьшение индекса FFI в группе 1a составило $25,1 \pm 13,4$ балла (52,5%; $p < 0,01$), в группе 1b – $33,4 \pm 16,7$ балла (62,8%; $p < 0,01$; рис. 6). На момент V2 и V4 в группах 1a и 1b наблюдались статистически достоверные различия с контролем по индексу FFI ($p < 0,05$).

Позитивное влияние применения ортезов коленного и голеностопного суставов разной степени фиксации на функциональный статус пациентов с РА подтверждалось положительной динамикой локомоторных показателей (маршевой пробы, амплитуды движений в коленном суставе) в течение 6 мес в группах 1a и 1b, оцененных объективными методами. Через

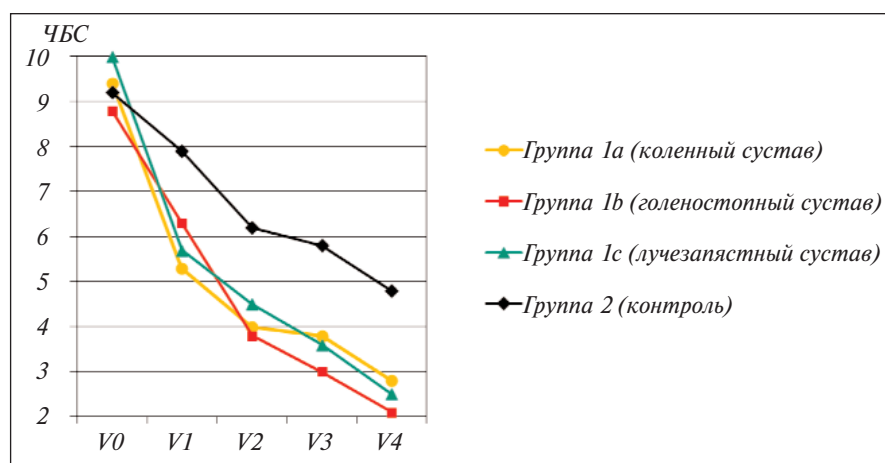


Рис. 1. Динамика ЧБС в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

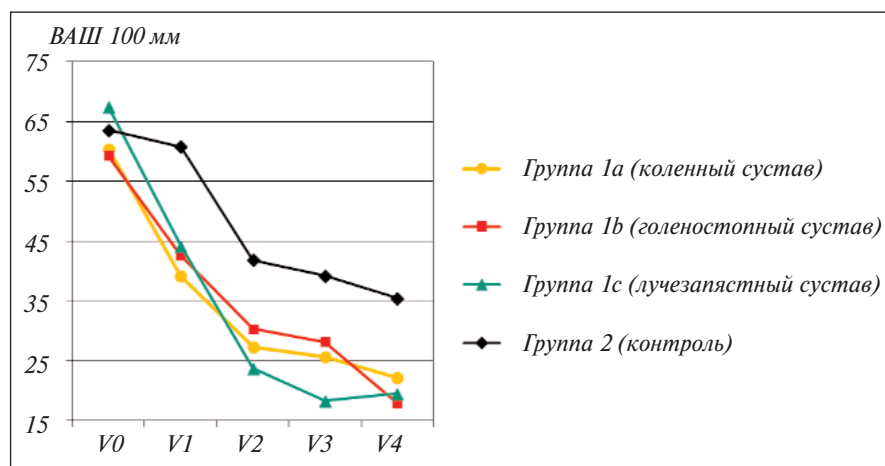


Рис. 2. Динамика болевого синдрома по ВАШ 100 мм в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

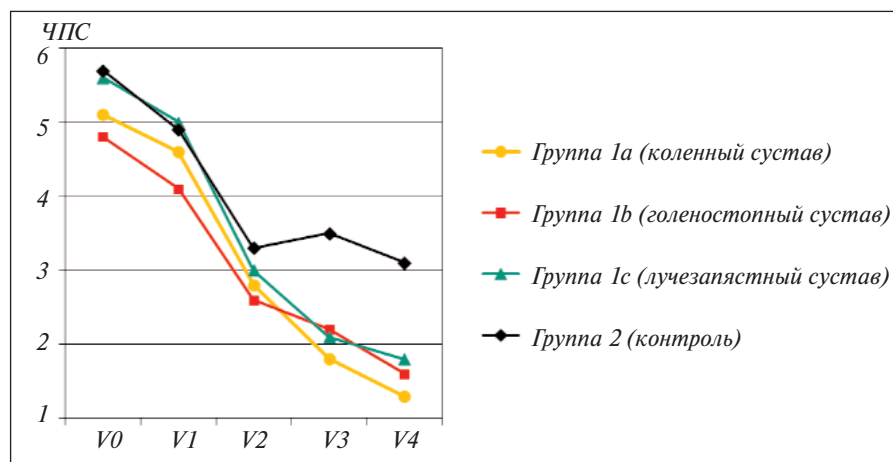


Рис. 3. Динамика ЧПС в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

2–2,5 мес (V2) в группе 1a время прохождения 20 м сократилось на $3,5 \pm 1,8$ с ($p < 0,05$), в группе 1b – на $3,6 \pm 1,5$ с ($p < 0,05$), но без статистически значимых различий с группой контроля ($p > 0,05$). Через 6 мес (V4) ношения коленных и голеностопных ортезов уменьшение времени маршевой

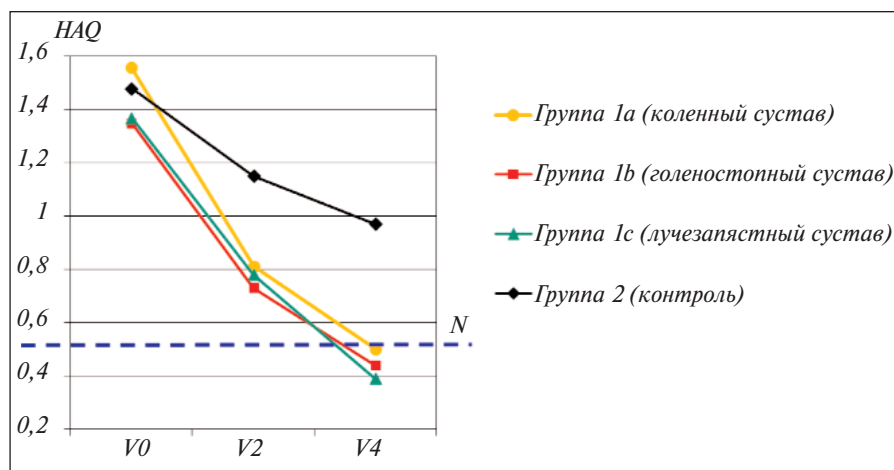


Рис. 4. Динамика индекса HAQ в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе. N — норма, соответствует популяционным значениям

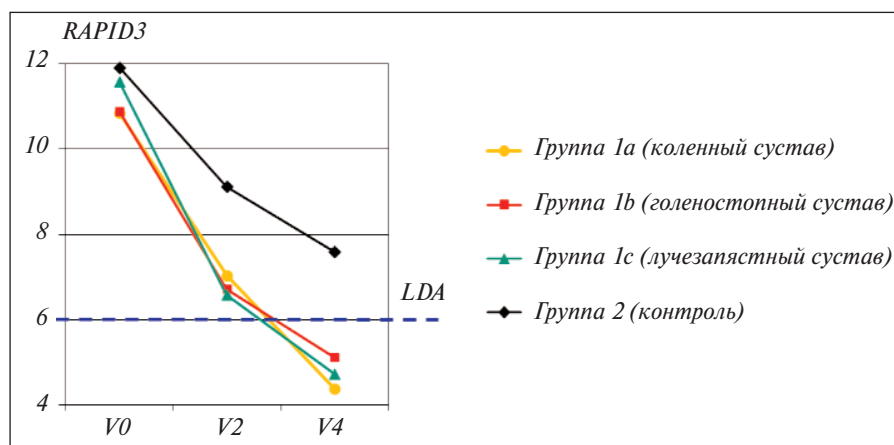


Рис. 5. Динамика индекса RAPID3 в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе. LDA (low disease activity) — низкая активность болезни

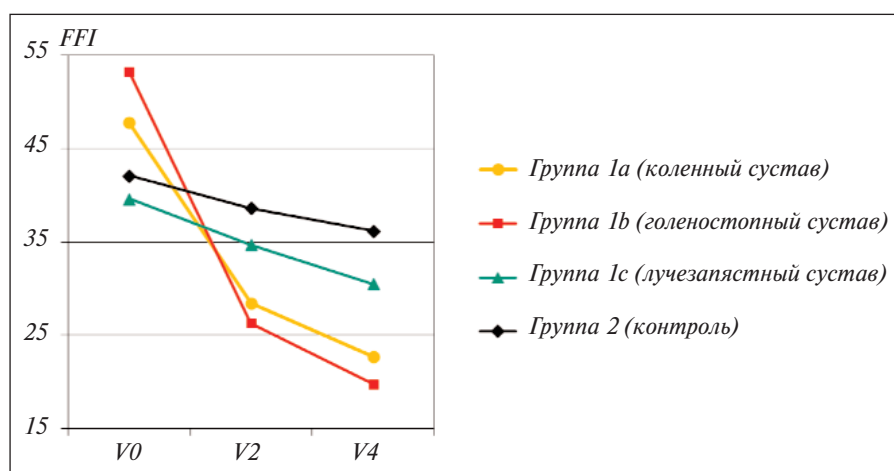


Рис. 6. Динамика FFI в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

Исходно (V0) в группе 1a наблюдались умеренные ограничения амплитуды движения в коленном суставе (сгибание в диапазоне 89–60° при норме 135°). Через 2–2,5 мес (V2) ношения коленных ортезов у пациентов группы 1a сгибание в коленном суставе, измеренное с помощью гониометра, улучшилось на $42,1 \pm 17,3^\circ$ ($p < 0,05$), через 6 мес (V4) — на $45,6 \pm 15,2^\circ$ ($p < 0,05$), различия с группой контроля в обеих контрольных точках по данному показателю достоверны ($p < 0,05$; рис. 8). При этом через 2–2,5 и 6 мес применения наколенников у пациентов группы 1a регистрировались незначительные ограничения движения в коленном суставе, близкие к нормальной амплитуде (сгибание в диапазоне 134–90° при норме 135°).

Использование ортезов лучезапястного сустава разной степени фиксации у пациентов группы 1c способствовало значимому повышению силы сжатия более пораженной кисти на 42,7% ($p < 0,05$) через 2–2,5 мес (V2) и на 70,0% ($p < 0,01$) через 6 мес (V4; рис. 9). При этом через 6 мес определялись достоверные различия между группой 1c и контролем по данному показателю ($p < 0,05$).

Исходно во всех группах ортезирования и в контрольной группе НПВП принимали более 90% пациентов с РА. В течение 6 мес во всех группах ортезирования произошли статистически значимые изменения в профиле используемой симптоматической терапии. Уже через 2–2,5 мес (V2) потребность в НПВП в группе 1a снизилась на 35,3% ($p < 0,05$) от исходного уровня, в группе 1b — на 30,8% ($p < 0,05$), в группе 1c — на 38,5% ($p < 0,05$). Через 6 мес (V4) число пациентов, принимающих НПВП, в группе 1a уменьшилось на 52,9% ($p < 0,01$) от первоначального значения, в группе 1b — на 53,8% ($p < 0,01$), в группе 1c — на 53,8% ($p < 0,01$; рис. 10). При этом на момент V2 и V4 во всех группах ортезирования существовали достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$) в снижении потребности в НПВП, причем в контроле не наблюдалось выраженного уменьшения приема данных препаратов ($p > 0,05$).

Таким образом, через 6 мес НПВП принимали только 44,4; 42,9 и 46,2% больных групп 1a, 1b и 1c соответственно.

Обсуждение. Необходимость ортезирования наблюдается уже в ранних стадиях РА, с момента установления диагно-

пробы в группе 1a составило $4,1 \pm 1,5$ с ($p < 0,05$), в группе 1b — $4,3 \pm 2,0$ с ($p < 0,05$), различия с контролем по данному показателю в обеих группах ортезирования достоверны ($p < 0,05$; рис. 7).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

за, и обусловлена тем, что прогрессирование заболевания неизбежно связано с развитием деформаций суставов [32–36]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) М.М. Veehot и соавт. [6] рабочие ортезы лучезапястного сустава позволили снизить боль по ВАШ на 32% у 33 больных РА. В американском исследовании Е.В. Stern и соавт. [7–9] использование трех типов готовых ортезов лучезапястного сустава у 42 больных РА в течение 1 нед с недельным перерывом также значительно уменьшало болевой синдром. При этом удовлетворенность пациентов ортезированием основывалась больше не на его эффективности, а на удобстве и комфорте при использовании ортезов. В канадском РКИ статические ортезы лучезапястного сустава уменьшали боль в кистях по ВАШ при работе с ножницами и отверткой на тренажере-имитаторе у 40 больных РА [10]. В другом канадском перекрестном исследовании применение двух готовых и одной индивидуально изготовленной шины лучезапястного сустава у 45 пациентов с воспалительным артритом в течение 4 нед с однонедельным перерывом уменьшало болевой синдром, улучшало силу сжатия кистей без снижения ловкости [11]. В голландском РКИ F.J. van der Giessen и соавт. [12] использование 2 видов ортезов кисти (серебряных кольцевидных и готовых ортезов из термопластика) у 50 больных РА с деформацией по типу «шеи лебедя» в течение 4 нед улучшало функцию кисти по индексу Sequential Occupational Dexterity Assessment (SODA). Через 12 нед 94% пациентов применяли ортезы с высокой степенью удовлетворенности. В другом голландском исследовании использование серебряных кольцевидных ортезов у 17 больных РА с деформациями кистей в течение 1 года увеличивало ловкость и функцию кистей по индексу SODA и снижало активность заболевания по индексу DAS28 [13]. В норвежском РКИ применение ортезов лучезапястного сустава у 36 больных артритом значительно улучшало силу сжатия кистей и уменьшало боль через 6 мес [14]. В исследовании А.О. Арсеньева и соавт. [1] применение индивидуально изготовленных статических ортезов кисти у 142 больных РА уменьшало боль, улучшало функциональный статус по индексу HAQ, силу сжатия кистей, замедляло прогрессирование ограничений движений в лучезапястном суставе и ульнарной девиации.

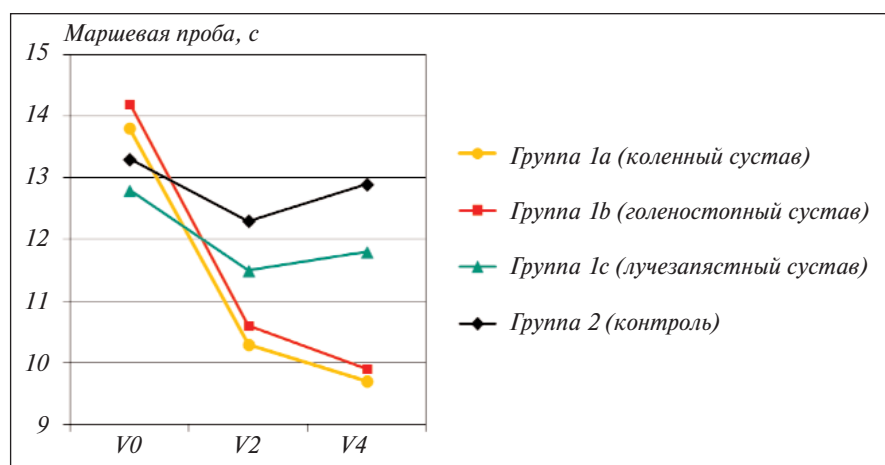


Рис. 7. Динамика маршевой пробы (время прохождения 20 м) в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

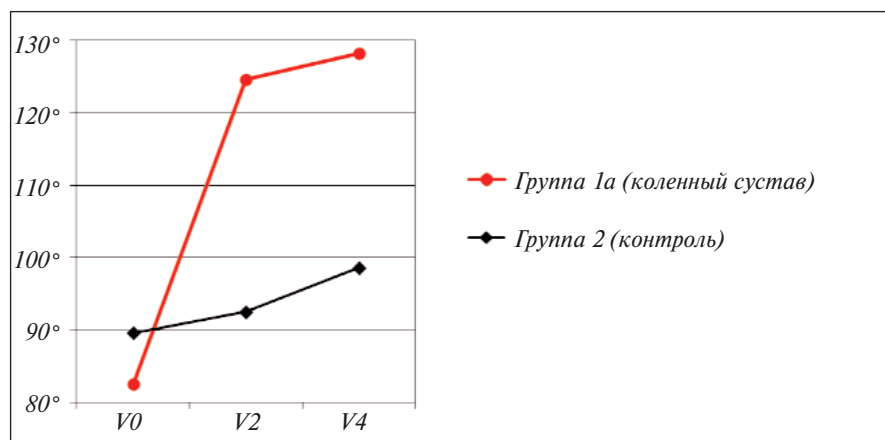


Рис. 8. Динамика амплитуды движений в коленном суставе (сгибание в градусах) в течение 6 мес в группе 1a и контрольной группе

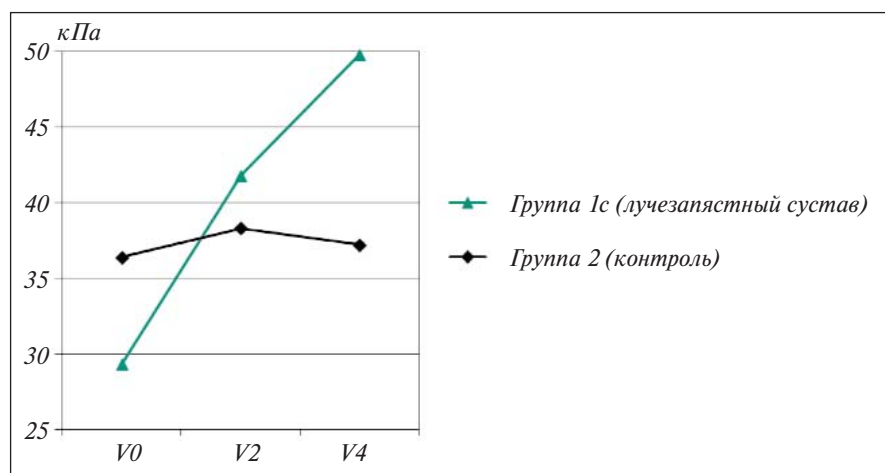


Рис. 9. Динамика силы сжатия более пораженной кисти в течение 6 мес в группе 1c и контрольной группе

В нескольких исследованиях не получено существенно-го эффекта ортезирования кисти и лучезапястного сустава у больных РА [26, 42]. При этом большинство пациентов, применявших ортезы в течение 2 мес, предпочитали продолжать их использование. Такие эффекты, как снижение

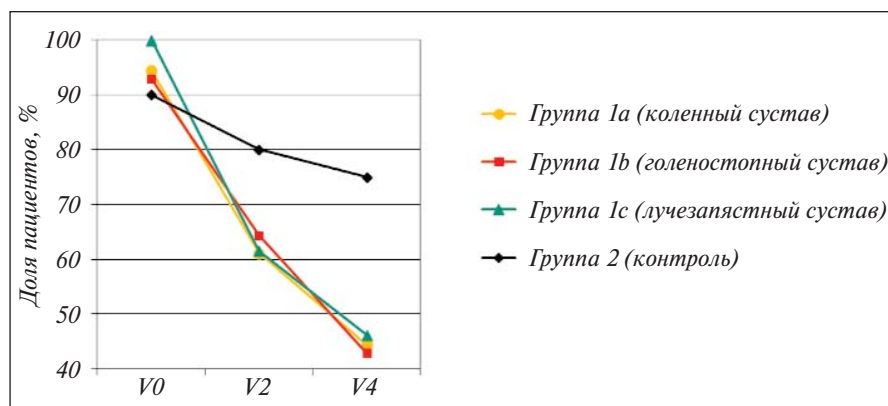


Рис. 10. Динамика потребности в НПВП в течение 6 мес в группах ортезирования и контрольной группе

диапазона движения и силы сжатия кистей во время ношения ортеза, не представляли серьезной проблемы для больных. В ряде исследований подчеркивается, что обязательно должно учитываться удобство ортеза для пациента, что является одним из основных факторов приверженности ортезированию кисти [7–9].

Многочисленные исследования показали, что ортезирование стопы при РА (стелечные ортезы и ортопедическая обувь) правильно перераспределяет давление стопы по данным плантографии, уменьшает болевой синдром, улучшает функцию стопы по индексу FFI и предотвращает прогрессирование угла *hallux valgus*, в том числе в ранней стадии заболевания [15–31].

Международные и национальные клинические рекомендации по немедикаментозному лечению РА поддерживают включение в реабилитацию пациентов ортезирования с достаточно высоким уровнем доказательности. Британская ассоциация ревматологов (British Society for Rheumatology, BSR) рекомендует динамические и статические ортезы при припухании и/или болезненности кистей и лучезапястных суставов (уровень доказательности C) и ортезирование стоп (B) при РА [43–44]. По данным британского систематического обзора, ЭТ и ортезирование улучшали функциональный статус в краткосрочной перспективе [45]. В американском систематическом обзоре получены доказательства эффективности ортезирования, методов защиты суставов и применения вспомогательных устройств при РА [46]. Австралийская Королевская коллегия врачей общей практики (Royal Australian College of General Practitioners, RACGP) поддерживает применение статических и динамических ортезов и шин при боли и/или припухлости лучезапястного сустава, уход за стопами (C) [47]. Испанская ассоциация ревматологов (Spanish Society of Rheumatology, SSR) при активном воспалении суставов кисти и лучезапястных суставов рекомендует использование статических ортезов, которые можно часть времени комбинировать с динамическими (C), при боли в переднем отделе стопы — твердые или мягкие стелечные ортезы, при боли в заднем отделе стопы в ранней стадии РА — жесткие ортопедические стельки, при этом периодически должна проводиться оценка эффективности ортезирования (D) [48]. SSR считает, что использование ортезов может предотвратить развитие и прогрессирование *hallux valgus*, а ортопедическая обувь улучшает результаты лечения (A). В соответствии с

французскими рекомендациями при раннем РА следует использовать ортопедические стельки при боли и/или деформациях в плюснефаланговых и межфаланговых суставах стопы [49]. Французские клинические рекомендации по немедикаментозному лечению РА поддерживают использование статических ортезов и вспомогательных устройств (C) [50]. Профессиональное соглашение Национального департамента здравоохранения Франции достигнуто в отношении эффективности ортопедических стелек и обуви [51]. В систематических обзорах Медицинского центра Лейденского университета (Голландия) получены

умеренные доказательства эффективности ортезирования при РА [52–56]. При этом в большинстве клинических рекомендаций по ортезированию кисти и стопы подчеркивается, что неоднородность исследований не позволяет установить оптимальные типы ортезов.

В проведенном нами открытом контролируемом исследовании применение ортезов ORLETT коленного, голеностопного и лучезапястного суставов разной степени фиксации в реабилитации пациентов с РА способствовало достоверному уменьшению болевого синдрома (ЧБС и боли по ВАШ 100 мм) и ЧПС. Значимого влияния на активность РА по индексу DAS28 ортезирование не оказывало.

Применение ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов в течение 6 мес значительно улучшало функциональные способности пациентов с РА, оцененные по валидированным опросникам и объективными методами. Ортезирование способствовало повышению функционального статуса по индексу HAQ и качества жизни по индексу RAPID3. Ношение ортезов коленного и голеностопного суставов значительно улучшало состояние пациентов с поражением суставов нижних конечностей по таким критериям, как болевой синдром, функциональные ограничения и активность в повседневной жизнедеятельности, оцененные по индексу FFI.

Ортезирование улучшало локомоторную функцию опорно-двигательного аппарата у пациентов с РА, оцененную объективными методами в течение 6 мес. Применение ортезов коленного и голеностопного суставов разной степени фиксации сократило время маршевой пробы. Использование наколенников достоверно повысило амплитуду движения в коленном суставе. Угол сгибания в коленном суставе через 6 мес применения ортезов приблизился к нормальным значениям. Применение ортезов лучезапястного сустава разной степени фиксации в течение 6 мес способствовало значимому увеличению силы сжатия кистей.

Ортезирование значительно снизило потребность в НПВП у больных РА. Использование ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов разной степени фиксации в течение 6 мес позволило отменить прием НПВП более чем у 50% пациентов во всех группах ортезирования. Таким образом, у некоторых больных РА ортезирование может стать адекватной заменой НПВП.

В течение 6 мес у больных РА наблюдалась высокая приверженность использованию ортезов ORLETT. Полностью соблюдали режим ношения ортезов коленного сустава 90%

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пациентов, ортезов голеностопного сустава — 93,3% больных, ортезов лучезапястного сустава — 86,7%. Больные всех групп ортезирования высоко оценили удобство и комфортность всех типов ортезов, использованных в исследовании. Оценка клинической эффективности ортезов коленного, голеностопного и лучезапястного суставов разной степени фиксации, по мнению врача и пациента, также была хорошей. При этом каких-либо НЯ, связанных с применением всех типов ортезов в течение 6 мес, не зарегистрировано.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют рекомендовать включение ортезирования (ортезы ORLETT) в комплексную реабилитацию больных РА. С учетом международных и национальных клинических рекомендаций, данных РКИ, систематических обзоров и метаанализов можно сформулировать следующие основные принципы ортезирования у пациентов с РА:

1. Крайне важным является начало реабилитационных мероприятий, в том числе применение ортезирования, в ранней стадии РА, уже в дебюте заболевания, до развития деформаций и контрактур суставов. Раннее ортезирование — залог эффективной реабилитации.

2. Основным показанием к ортезированию у больных РА является артрит (боль и/или припухлость) сустава.

3. Ношение ортеза легкой и средней степени фиксации оправдано при наличии болевого синдрома в суставе в покое и/или при движении даже при отсутствии признаков нестабильности (принцип «превентивности» ортезирования).

4. При явлениях выраженной нестабильности показано применение ортезов сильной и полной степени фиксации.

5. При высокой степени функциональной недостаточности суставов, наличии выраженных деформаций также показано использование ортезов для предотвращения дальнейшего развития деформаций и коррекции функциональных нарушений. При этом пациент должен быть информирован о возможностях хирургической коррекции деформаций суставов.

6. Оптимальными типами ортопедических изделий для пациента с РА в большинстве случаев являются динамические ортезы средней и сильной степени фиксации, позволяющие не только разгрузить суставы и сохранить правильную ось, но и дозированно ограничить подвижность, сохраняя при этом функцию движения и возможность бытовой и профессиональной деятельности.

7. Принципиально важными для обеспечения должной приверженности пациентов ортезированию и соблюдения режима ношения являются удобство и комфортность ортеза.

8. Желательно, чтобы каждые 4–6 мес врач оценивал эффективность ортезирования с использованием валидированных индексов и объективных клинических показателей, а также удобство ортеза для пациента и при необходимости проводил коррекцию ортезирования.

9. Ношение ортеза показано ежедневно, в среднем 5–7 ч в сутки. Этого времени достаточно для достижения основных целей ортезирования.

10. Лучшим режимом применения ортеза является прерывистый, когда пациент снимает ортез на 1–3 ч в течение суток, что позволяет осуществить полный объем движений в суставе.

11. Ортез необходимо носить в активный период суток, при длительных пеших прогулках, переносе тяжестей, домашней работе в стоячем положении (ортезирование спины, шеи и нижних конечностей), во время работы на кухне, на даче, за клавиатурой компьютера (ортезирование плечевого, локтевого и лучезапястного суставов) и других видах физической активности, в том числе при занятиях лечебной физкультурой и тренировках.

12. Если ношение ортеза сильной фиксации препятствует самообслуживанию, домашней работе и другим видам деятельности (особенно при ортезировании кисти), его можно использовать в свободное от занятий время и при необходимости применять ортезы во время длительного ночного сна.

13. При полиартикулярном поражении возможен множественный характер ортезирования у одного и того же пациента с РА. Принцип множественности ортезирования не предполагает одновременного ношения различных типов ортезов, хотя в ряде случаев это может быть оправдано. Методика должна быть индивидуально подобрана для каждого пациента с РА. Например, ортезы кисти или лучезапястного сустава могут применяться во время работы на кухне и за клавиатурой компьютера, ортезы коленного и голеностопного суставов — во время длительной ходьбы, ортезы для шейного и поясничного отделов позвоночника — при работе, связанной с наклонным положением тела, подъемом и переносом тяжестей и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев АО, Павлов ВП, Казначеев ЛИ. Опыт ортезирования у больных ревматическими заболеваниями суставов. Российская ревматология. 1998;(1):33–7. [Arsen'ev AO, Pavlov VP, Kaznacheev LI. Experience the orthotics in patients with rheumatic diseases of the joints. *Rossiiskaya revmatologiya*. 1998;(1):33–7. (In Russ.)].

2. Макаров СА, Панасюк ЕЮ, Арсеньев АО и др. Ортопедические приспособления для больных ревматическими заболеваниями с поражением суставов. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 159–70. [Makarov SA, Panasyuk EYu, Arsen'ev AO, et al. Orthopedic devices for patients with rheu-

matic diseases with joint involvement. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. A National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 159–70.]

3. Насонова ВА, Насонов ЕЛ, редакторы. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литера; 2010. 448 с. [Nasonova VA, Nasonov EL, editors. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litera; 2010. 448 p.]

4. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinich-*

eskie rekomendatsii [Rheumatology: Clinical Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]

5. Насонова ВА, Денисов ЛН, Павлов ВП и др. Особенности восстановительного лечения больных ревматического профиля. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2003;(3):32–5. [Nasonova VA, Denisov LN, Pavlov VP, et al. Features of restorative treatment of patients of rheumatologic profile. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2003;(3):32–5. (In Russ.)].

6. Veehot MM, Taal E, Heijnsdijk-Rouwenhorst LM, et al. Efficacy of wrist working splints in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study.

- Arthritis Rheum.* 2008 Dec 15;59(12):1698-704.
7. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, et al. Commercial wrist extensor orthoses: A descriptive study of use and preference in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;10(1):27-35.
 8. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, et al. Finger dexterity and hand function: effect of three commercial wrist extensor orthoses on patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1996 Jun;9(3):197-205.
 9. Stern EB, Ytterberg SR, Krug HE, et al. Immediate and short-term effects of three commercial wrist extensor orthoses on grip strength and function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1996 Feb;9(1):42-50.
 10. Pagnotta A, Baron M, Korner-Bitensky N. The effect of a static wrist orthosis on hand function in individuals with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998 May;25(5):879-85.
 11. Haskett S, Backman C, Porter B, et al. A crossover trial of custom-made and commercially available wrist splints in adults with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Oct 15;51(5):792-9.
 12. van der Giessen FJ, van Lankveld WJ, Kremers-Selten C, et al. Effectiveness of two finger splints for swan neck deformity in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, crossover study. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug 15;61(8):1025-31.
 13. Zijlstra TR, Heijnsdijk-Rouwenhorst L, Rasker JJ. Silver ring splints improve dexterity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec 15;51(6):947-51.
 14. Kjeker I, Moller G, Kvien TK. Use of commercially produced elastic wrist orthoses in chronic arthritis: a controlled study. *Arthritis Care Res.* 1995 Jun;8(2):108-13.
 15. Clark H, Rome K, Plant M, et al. A critical review of foot orthoses in the rheumatoid arthritic foot. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Feb;45(2):139-45.
 16. Li CY, Imaishi K, Shiba N, et al. Biomechanical evaluation of foot pressure and loading force during gait in rheumatoid arthritic patients with and without foot orthosis. *Kurume Med J.* 2000;47(3):211-7.
 17. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE, et al. Can foot orthoses prevent hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol.* 1995 Dec;1(6):313-22.
 18. Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug 15;53(4):593-602.
 19. Mejjad O, Vittecoq O, Pouplin S, et al. Foot orthotics decrease pain but do not improve gait in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine.* 2004 Nov;71(6):542-5.
 20. Fransen M, Edmonds J. Off-the-shelf orthopedic footwear for people with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1997 Aug;10(4):250-6.
 21. Hodge MC, Bach TM, Carter GM. Orthotic management of plantar pressure and pain in rheumatoid arthritis. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 1999 Oct;14(8):567-75.
 22. Jackson L, Binning J, Potter J. Plantar pressures in rheumatoid arthritis using pre-fabricated metatarsal padding. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2004 May-Jun;94(3):239-45.
 23. Chalmers AC, Busby C, Goyert J, et al. Metatarsalgia and rheumatoid arthritis – a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1643-7.
 24. Kavlak Y, Uygur F, Korkmaz C, et al. Outcome of orthoses intervention in the rheumatoid foot. *Foot Ankle Int.* 2003 Jun;24(6):494-9.
 25. Cho NS, Hwang JH, Chang HJ, et al. Randomized controlled trial for clinical effects of varying types of insoles combined with specialized shoes in patients with rheumatoid arthritis of the foot. *Clin Rehabil.* 2009 Jun;23(6):512-21.
 26. Egan M, Brosseau L, Farmer M, et al. Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD004018.
 27. de P Magalhaes E, Davitt M, Filho DJ, et al. The effect of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Apr;45(4):449-53.
 28. Williams AE, Nester CJ, Ravey MI, et al. Women's experiences of wearing therapeutic footwear in three European countries. *J Foot Ankle Res.* 2010 Oct 8;3:23.
 29. Woodburn J, Barker S, Helliwell PS. A randomized controlled trial of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1377-83.
 30. Woodburn J, Helliwell PS, Barker S. Changes in 3D joint kinematics support the continuous use of orthoses in the management of painful rearfoot deformity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2356-64.
 31. van der Leeden M, Fiedler K, Jonkman A, et al. Factors predicting the outcome of customised foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *J Foot Ankle Res.* 2011 Feb 10;4:8.
 32. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ и др. Комплексная программа реабилитации больных ранним ревматоидным артритом, включающая локальную воздушную криотерапию, лечебную гимнастику, эрготерапию, ортезирование и образовательный проект. Вестник восстановительной медицины. 2012;52(6):47-54. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV, et al. A comprehensive program of rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis, including local air cryotherapy, physiotherapy, occupational therapy, orthotics and educational project. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny.* 2012;52(6):47-54. (In Russ.)].
 33. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ и др. Комплексная этапная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;(1):44-50. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov A, et al. Comprehensive step-by-step rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2013;(1):44-50. (In Russ.)].
 34. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):398-406. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV. Comprehensive rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis: results of 6-month program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):398-406. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1252
 35. Surnov A, Karateev D, Orlova E. Efficiency of customized foot insoles in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6 Suppl 3):1034.
 36. Orlova E, Karateev D, Denisov L, et al. Comparative efficiency of four rehabilitation programs for patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2):375-6.
 37. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-64. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the russian-language version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(2):59-64. (In Russ.)].
 38. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, Disability Pain Scale. *J Rheumatol.* 1982 Sep-Oct;9(5):789-93.
 39. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40. [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(4):36-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-59.
 40. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, et al. RAPID3 (routine assessment of patient index data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to DAS and CDAI categories. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2136-47.
 41. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot

- pain and disability. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(6):561-70.
42. Adams J, Burridge J, Mullee M, et al. The clinical effectiveness of static resting splints in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1548-53.
43. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Sep;45(9):1167-9.
44. Hennell S, Luqmani R. Developing multidisciplinary guidelines for the management of early rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2008 Jun;6(2):97-107.
45. Hammond A. Rehabilitation in rheumatoid arthritis: a critical review. *Musculoskeletal Care*. 2004;2(3):135-51.
46. Beasley J. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis: conservative therapeutic management. *J Hand Ther*. 2012 Apr-Jun;25(2):163-71.
47. The Royal Australian College of General Practitioners and the Australian National Health and Medical Research Council Recommendations For The Diagnosis And Management Of Early Rheumatoid Arthritis. Melbourne, Australia: Royal Australian College of General Practitioners; 2009. 46 p.
48. Spanish Society of Rheumatology. Update of the Clinical Practice Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis in Spain. Madrid: Sociedad Espanola de Reumatologia; 2007. 301 p.
49. Gossec L, Pavy S, Pham T, et al. Nonpharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006 Jul;73(4):396-402.
50. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):691-8.
51. Francon A, Forestier R. Spa therapy in rheumatology. Indications based on the clinical guidelines of the French National Authority for health and the European League Against Rheumatism, and the results of 19 randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(6):1345-56.
52. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, et al. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1879-88.
53. Vliet Vlieland TP. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Oct;17(5):847-61.
54. Vliet Vlieland TP. Non-drug care for RA — is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1397-404.
55. Vliet Vlieland TP, Li LC. Rehabilitation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: differences and similarities. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S171-8.
56. Vliet Vlieland TPM, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):259-64.

Поступила 15.08.2016

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.

Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе

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

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

Для выявления лиц, имеющих высокий риск перелома, в 2012 г. была предложена российская модель FRAX® — алгоритм оценки 10-летнего абсолютного риска переломов на основании определения факторов риска, повышающих вероятность возникновения перелома.

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность российской модели FRAX® и рентгеновской денситометрии (DXA) для прогнозирования высокого риска перелома.

Пациенты и методы. В 2013–2014 гг. на 224 женщины в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — 62 ± 7 лет), обследованные в 2003–2004 гг. в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ретроспективно заполнен вопросник FRAX® при условии наличия всей информации в первичной документации. Риск основных остеопоротических переломов (ОП-переломов) оценивался в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации по остеопорозу как без, так и с учетом минеральной плотности кости (МПК-/МПК+) шейки бедра. Диагноз остеопороза (ОП) ставился на основании критериев ВОЗ при проведении DXA.

Результаты. На момент первичного обследования переломы при минимальной травме в анамнезе имели 96 (43%) пациенток, ОП в позвоночнике и/или шейке бедра — 105 (47%), значения FRAX® (МПК-) выше порога терапевтического вмешательства — 70 (31%). У 71 (32%) женщины не было факторов риска, вносимых в вопросник FRAX®. В соответствии с современными рекомендациями терапию следовало назначить 146 (65%) пациенткам. За 10-летний период переломы при минимальном уровне травмы произошли у 106 (47%) женщин, в том числе у 46 (40%) из 128 пациенток, первоначально не имевших переломов.

Чувствительность алгоритма FRAX® с МПК- и МПК+ составила 41% (31–51%) и 38% (29–48%), а специфичность — 77% (68–84%) и 82% (74–88%) соответственно; площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,66 для FRAX® МПК- и 0,69 для FRAX® МПК+.

Чувствительность значений МПК позвоночника для прогнозирования ОП-переломов была выше, чем алгоритма FRAX®, и достигала 53% (43–63%) при более низкой специфичности — 61% (52–70%; AUC 0,61), а для МПК шейки бедра эти параметры составили: чувствительность — 25% (18–35%) при специфичности 89% (82–94%; AUC 0,64).

Выводы. Российская модель FRAX® для основных ОП-переломов, рассчитанная как без МПК шейки бедра, так и с ее учетом, и DXA не позволяют в полной мере выявлять пациентов, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии, что требует проведения дальнейших исследований с фармакоэкономическим обоснованием использования этих методов.

Ключевые слова: FRAX; диагностика остеопороза; факторы риска; прогнозирование переломов.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе. Современная ревматология. 2016;10(3):23–28.

Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women

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

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

The Russian model FRAX®, an algorithm for estimating the 10-year absolute risk of fractures, which is based on the identification of risk factors that increase fracture risk, was proposed in 2012 to detect people at high risk for fracture.

Objective: to estimate the sensitivity and specificity of the Russian model FRAX® versus dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) for predicting high fracture risk.

Patients and methods. In 2013–2014, the FRAX® questionnaire was retrospectively filled in provided that all information was available in the initial documents on 224 women aged 50 years and older (mean age, 62 ± 7 years), examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2003–2004. The risk of major osteoporotic fractures was assessed in accordance with the guidelines of the Russian Osteoporosis Association both with and without regard for bone mineral density (BMD+/BMD-) in the femoral neck. The diagnosis of osteoporosis (OP) was based on the WHO criteria using DEXA values.

Results. At a primary examination, 96 (43%) patients had a history of minimal trauma fractures, 105 (47%) had OP in the vertebral column and/or femoral neck; the FRAX® (BMD-) values higher than the therapeutic intervention threshold were seen in 70 (31%) patients. 71 (31%) women had no risk factors included in the FRAX® questionnaire. In accordance with the current guidelines, therapy should be recommended for 146 (65%) patients. Over the 10-year period, minimal trauma fractures occurred in 106 (47%) women, including in 46 (40%) of the 128 patients who had no history of fractures.

The sensitivity of the FRAX® algorithm with BMD- and BMD+ was 41% (31–51%) and 38% (29–48%) and its specificity was 77% (68–84%) and 82% (74–88%), respectively. The area under the ROC curve (AUC) was 0.66 for FRAX® BMD- and 0.69 for FRAX® BMD+.

The sensitivity of BMD values in the spine for predicting OP fractures was greater than that of the FRAX® algorithm and was as high as 53% (43–63%) with a lower specificity of 61% (52–70%) (AUC, 0.61) and these values in the femoral neck were as follows: a sensitivity of 25% (18–35%) with a specificity of 89% (82–94%) (AUC 0.64).

Conclusion. The Russian model FRAX® for major OP fractures, which is calculated both with and without regard for BMD in the femoral neck, and DEXA fail to identify in full measure patients who need antiosteoporotic therapy, which calls for further investigations providing a pharmacoeconomic rationale for the application of these methods.

Keywords: FRAX; diagnosis of osteoporosis; risk factors; prediction of fractures.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptysova; torop@irramn.ru

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptysova NV, Demin NV. Risk factors and bone mineral density in predicting the risk of fracture in postmenopausal women. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):23–28.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-23-28>

Измерение минеральной плотности кости (МПК) длительное время было единственным инструментом, который использовался для выявления пациентов с остеопорозом (ОП) и принятия решения о назначении терапии в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ для данного заболевания, которое, помимо низкой МПК, характеризуется еще и повышением риска переломов. Однако рентгеновская денситометрия (DXA) не позволяет в полной мере выявлять лиц, имеющих повышенный риск переломов, так как известно, что многие больные, перенесшие малотравматичный перелом, не имели показателей МПК, соответствующих ОП. Ограничения DXA и данные о том, что некоторые клинические факторы оказывают независимое от МПК влияние на риск переломов, способствовали внедрению в практику различных алгоритмов прогнозирования риска переломов (Garvan [1], QFracture™[2] и FRAX® [3]).

Калькулятор FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) позволяет определить 10-летнюю вероятность как основных остеопоротических переломов — ОП-переломов (проксимального отдела бедра, позвонков, плечевой кости и предплечья), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра, используя данные о возрасте, индексе массы тела, наличии предшествующего перелома, перелома бедра у родителей, факта курения, злоупотребления алкоголем, длительного приема глюкокортикоидов и других причин вторичного ОП. Математическая модель FRAX® была построена на основе изучения связи между различными факторами риска и риском переломов в 9 популяционных когортах Северной Америки, Европы, Азии и Австралии, а вероятность перелома рассчитывалась с учетом не только частоты переломов, но и показателей смертности, так как некоторые факторы, включенные в модель FRAX®, повышали риск обоих этих событий [4]. По замыслу разработчиков алгоритма, для повышения прогнозирования риска перелома в модель можно дополнительно вводить значение МПК шейки бедренной кости. Так как частота переломов отличается в разных регионах мира [5], FRAX® был откалиброван для тех стран, в которых имелись эпидемиологические данные о частоте переломов и смертности, в итоге в 57 странах мира используются национальные модели. Для России также был разработан свой алгоритм FRAX®, основанный на национальных данных о частоте переломов бедра и дистального отдела предплечья, и

предложены пороги вмешательства для принятия решения об иницировании терапии в зависимости от возраста пациента. Этот алгоритм доступен для практического использования в нашей стране с 2012 г.

Клиническое применение какого-либо нового алгоритма, прогнозирующего риск события, диктует необходимость оценки его прогностической ценности. На сегодня данных об испытании российской версии FRAX® для определения 10-летнего абсолютного риска основных ОП-переломов не представлено. Целью нашего исследования стала оценка чувствительности и специфичности двух методов — российской модели FRAX® и DXA у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Пациенты и методы. В 2003–2004 гг. была сформирована случайная выборка из 350 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и старше, жительниц одного из районов Москвы, на которых был заполнен специально разработанный вопросник по факторам риска ОП и переломов; кроме того, им проведена DXA аксиальных отделов скелета (Hologic 4500A). Диагноз ОП ставили на основании критериев ВОЗ. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. К 2013–2014 гг. под наблюдением оставались 224 (64%) пациентки, о которых имелась полная информация, касавшаяся произошедших новых переломов и принимаемой антиosteoporотической терапии. Для этих женщин ретроспективно на 2003–2004 гг. были заполнены вопросники FRAX® для определения у них 10-летнего абсолютного риска переломов. Риск основных ОП-переломов оценивали в соответствии с порогом терапевтического вмешательства как без, так и с учетом минеральной плотности кости шейки бедра (МПК-/МПК+), предложенного Российской ассоциацией по остеопорозу [6] (рис. 1) в соответствии с рекомендациями разработчиков модели FRAX® [7].

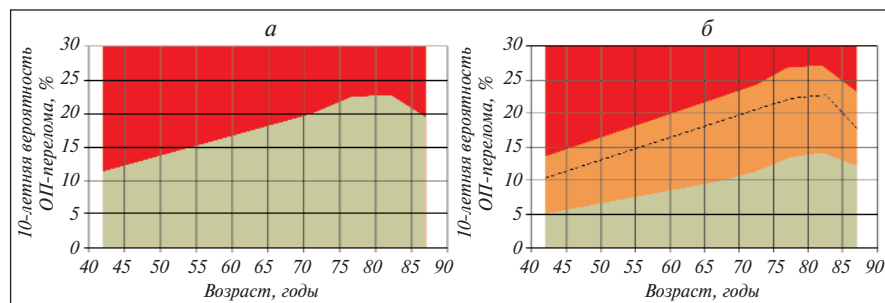


Рис. 1. Порог терапевтического вмешательства российской модели FRAX® без возможности проведения DXA (а) и при наличии такой возможности (б)

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 15.0 с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных выборок) и непараметрических (точный критерий Фишера, χ^2) методов сравнения. Анализ вероятности наступления изучаемого исхода в определенный период времени осуществляли с помощью метода Каплана–Мейера, сравнение — с помощью лог-ранк теста. Анализ точности диагностических методов проводили путем оценки диагностических чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, построения характеристических кривых (ROC-анализ) и оценки площади под ROC-кривой (AUC). Экспертная шкала значений AUC для оценки клинической значимости теста: 0,6–0,7 — средняя, 0,7–0,8 — хорошая, 0,8–0,9 — очень хорошая, 0,9–1,0 — отличная. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На момент первичного обследования у 71 (32%) женщины не было факторов риска, вносимых в вопросник FRAX®. Переломы при минимальной травме в анамнезе после 40 лет имели 96 (43%) пациенток, ОП в позвоночнике и/или шейке бедра — 105 (47%), значения FRAX® МПК- выше порога терапевтического вмешательства — 70 (31%). При ретроспективном анализе группу высокого риска составили 146 (65%) пациенток. За 10 лет переломы при минимальном уровне травмы произошли у 106 (47%) женщин, в том числе у 46 (40%) из 128 без переломов в анамнезе; 77 (53%) пациенток из группы высокого риска также имели перелом в течение 10 лет, в то время как в группе с низким риском переломов они случились у 29 (37%).

Пациентки с новыми переломами были старше, чаще имели переломы в анамнезе, среди них было больше лиц с диагностированным ОП. Средние показатели FRAX® для основных ОП-переломов и для перелома бедра без учета МПК у лиц с вновь возникшими переломами, как и следовало ожидать, были выше по сравнению с таковыми у пациенток без новых переломов, аналогичные результаты получены и при включении в модель значения МПК шейки бедра (табл. 1).

В группе женщин с высокими показателями FRAX® переломы происходили чаще и их количество было больше, при этом достоверные различия между группами лиц с высокими и низкими показателями FRAX® выявлялись через

3 года и сохранялись на протяжении всего 10-летнего наблюдения ($p < 0,05$; рис. 2). Женщины с высокими показателями FRAX® имели риск нового перелома в 2,3 раза (95% ДИ 1,29 — 4,1; $p = 0,0044$) выше, чем лица с низкими его значениями, а наличие ОП в позвоночнике и/или бедре повышало риск перелома в 2,8 раза (95% ДИ 1,2 — 6,37; $p = 0,016$).

Оценка диагностических методов выделения групп высокого риска переломов представлена в табл. 2. Чувствительность российской модели FRAX® МПК- для основных ОП-переломов оказалась умеренной, а при добавлении в алгоритм показателей МПК шейки бедра она еще несколько уменьшилась. При этом в обоих случаях отмечалась достаточно высокая специфичность. В то же время у лиц без предшествующих переломов чувствительность FRAX® МПК- была еще ниже и составила только 11% (95% ДИ 4–24) при специфичности 91% (95% ДИ 83–96). Чувствительность DXA поясничного отдела позвоночника оказалась выше таковой FRAX® и составила 53%, тогда как DXA шейки бедра — лишь 25%. Однако в ROC-анализе площади под характеристическими кривыми оцениваемых методов (FRAX® и DXA) были приблизительно одинаковыми — от 0,61 до 0,69 (см. табл. 2).

При оценке абсолютного риска переломов по FRAX® с использованием графика вероятности перелома с переходной зоной между высоким и низким риском при возможности проведения DXA (см. рис. 1, б) была получена более высокая чувствительность метода — 67% (95% ДИ 57–76) при специфичности 59% (95% ДИ 50–68), что связано с выявлением лиц с ОП при DXA.

Обсуждение. Российская модель FRAX® без учета значений МПК предсказала риск основных ОП-переломов у 41% пациенток с вновь произошедшими в течение 10 лет переломами, в то время как использование этого алгоритма с включением показателя МПК шейки бедра снизило этот показатель до 38%. Аналогичные результаты были получены в исследовании испанской когорты, в котором алгоритм FRAX® без МПК позволил предсказать риск основных ОП-переломов у 41,1% женщин, а при расчете 10-летнего риска перелома с использованием показателей костной DXA — у 46% [8].

Невысокая чувствительность алгоритма 10-летнего абсолютного риска переломов была показана еще на двух когортах французских женщин [9, 10]. В одной из них, вклю-

Таблица 1. Характеристика пациенток с произошедшими новыми переломами и без таковых в течение 10 лет наблюдения

Показатель	Без новых переломов (n=118)	С новыми переломами (n=106)	p
Возраст, годы	60,3±7,2	63,0±7,2	0,0044
FRAX® для основных ОП-переломов, %:			
без МПК	12,6±6,5	6,3±7,0	0,000065
с МПК	12,3±6,1	16,9±7,8	0,0002
FRAX® для переломов бедра, %	1,96±2,8	2,8±2,4	0,002
FRAX® для переломов бедра с МПК, %	1,74±2,78	2,96±3,35	0,004
Переломы в анамнезе, n (%)	36 (31)	60 (57)	0,00011
Высокий FRAX®, n (%)	27 (23)	43 (41)	0,005
ОП, n (%)	48 (41)	59 (57)	0,013

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

чавшей женщин в постменопаузе (OFELY), в течение 10 лет частота низкоэнергетических переломов увеличивалась с возрастом и была схожа с прогнозируемой частотой с помощью алгоритма FRAX®, однако среди женщин 65 лет и старше с низкой МПК частота переломов была значительно выше, чем предсказанная с помощью данного алгоритма их 10-летняя вероятность [9]. Зарегистрированная частота основных ОП-переломов была на 48% больше, чем вероятность, определенная с помощью FRAX® ($p < 0,01$), однако данный алгоритм прогнозировал переломы на 12% лучше, чем МПК в диапазоне значений, соответствующих ОП ($p < 0,05$). В другой когорте, состоявшей из 2651 женщины в пери- и ранней постменопаузе, чувствительность алгоритма FRAX® с учетом МПК в прогнозировании переломов составила 50% [10].

В результате ROC-анализа мы получили умеренную дискриминационную способность российской версии алгоритма FRAX® (как с показателями МПК, так и без них) для прогнозирования основных ОП-переломов, AUC была соответственно 0,69 (95% ДИ 0,62–0,75) и 0,66 (95% ДИ 0,59–0,74). Так как МПК является достаточно сильным предиктором переломов, мы также оценили возможности этого показателя в прогнозировании переломов и установили, что при DXA поясничного отдела позвоночника и бедра AUC составляла 0,61 (95% ДИ 0,54–0,69) и 0,64 (95% ДИ 0,57–0,71) соответственно, что также характерно для умеренного результата диагностического теста.

С момента появления FRAX® в 2008 г. исследователи во многих странах предпринимали попытки оценить способность этой модели как с использованием МПК шейки бедра, так и без нее прогнозировать основные ОП-переломы и переломы бедра на национальных когортах [9–13]. Во французской когорте OFELY для FRAX® МПК+ AUC составила 0,78 (95% ДИ 0,72–0,82), для FRAX® без МПК – 0,75 (95% ДИ 0,71–0,79), только для значений МПК – 0,74 (95% ДИ 0,71–0,77), в то время как для показателя МПК и возраста она была больше, чем для других оцениваемых параметров, – 0,79 (95% ДИ 0,75–0,81) [9]. Чуть ниже AUC были в другой французской когорте, в которой оценивали про-

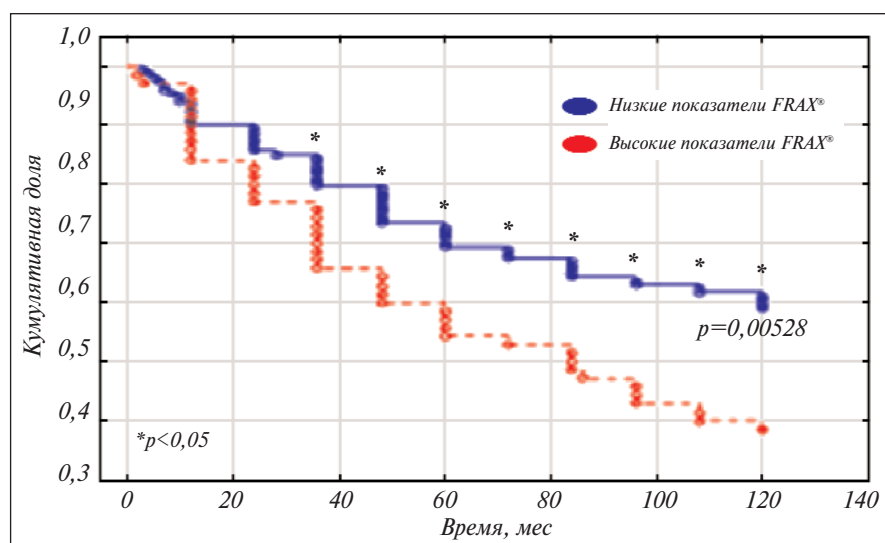


Рис. 2. Анализ времени до наступления перелома в группах с высокими и низкими показателями FRAX® (метод Каплана–Мейера)

гностическую ценность FRAX® МПК+ и отдельно для МПК шейки бедра, которые имели значения 0,63 (95% ДИ 0,56–0,69) и 0,66 (95% ДИ 0,60–0,73) соответственно [10].

Умеренную прогностическую дискриминационную способность FRAX® выявили и в когорте из 1422 женщин в постменопаузе и с нормальными показателями МПК в Новой Зеландии, наблюдавшихся в 5-летнем исследовании с дополнительным приемом препаратов кальция, а затем еще в среднем 8,8 года: AUC для FRAX® МПК- была 0,69 (95% ДИ 0,63–0,76) для переломов бедра и 0,62 (95% ДИ 0,58–0,66) для основных ОП-переломов. Аналогичные результаты были получены и при добавлении в алгоритм данных МПК: 0,70 (95% ДИ 0,64–0,77) и 0,64 (95% ДИ 0,60–0,68) соответственно [11]. Прогностическая способность только показателей МПК была также умеренной: AUC для переломов бедра составила 0,64 (95% ДИ 0,57–0,72), для основных ОП-переломов – 0,60 (95% ДИ 0,56–0,64).

Сопоставимые результаты были получены и в других исследованиях. В 9 различных когортах FRAX® для МПК+ среднее значение AUC для переломов бедра составило 0,78 и для ОП-переломов – 0,63, а соответствующие значения для FRAX® без учета МПК – 0,67 и 0,62 [12]. В 11 когортах валидации модели FRAX® медиана AUC для этого алгоритма с МПК была 0,74 (95% ДИ 0,65–0,81) для переломов

Таблица 2. Оценка диагностических возможностей различных методов выделения групп высокого риска переломов

Показатель	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)	AUC
FRAX®:					
без МПК	41 (31–51)	77 (68–84)	61 (49–73)	59 (51–67)	0,66 (0,59–0,74)
с МПК	38 (29–48)	82 (74–88)	66 (52–77)	60 (51–67)	0,69 (0,62–0,75)
DXA:					
позвоночника	53 (43–63)	61 (52–70)	55 (45–65)	59 (50–68)	0,61 (0,54–0,69)
шейки бедра	25 (18–35)	89 (82–94)	68 (51–81)	57 (50–64)	0,64 (0,57–0,71)

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

шейки бедра и 0,60 (95% ДИ 0,55–0,77) для основных ОП-переломов, в то время как без значений МПК шейки бедра средняя AUC составила 0,65 (95% ДИ 0,57–0,77) для переломов бедра и 0,58 (95% ДИ 0,54–0,81) для основных ОП-переломов [12]. Результаты еще одного исследования также показали, что у женщин с нормальной минеральной плотностью или остеопенией алгоритм FRAX® без МПК и с МПК шейки бедра был лучшим предиктором риска переломов бедра (AUC 0,66 и 0,70 соответственно), чем основных ОП-переломов (AUC 0,59 и 0,62) [14].

Большинство исследований, в которых оценивали прогностическую способность FRAX® в различных национальных когортах, имели ряд ограничений, способных повлиять на конечные результаты. Наше исследование также имело определенные ограничения: в анализ было включено 127 женщин, которые в течение 10 лет получали терапию по поводу ОП на протяжении 1 года и более. Помимо этого, мы не оценивали дополнительный прием препаратов кальция и витамина D, который также мог повлиять на риск переломов в нашей когорте. Полная информация за 10 лет была собрана только у 64% женщин из изначально сформированной выборки. Среди тех, кого мы не включили в анализ, были пациентки, отказавшиеся от наблюдения в нашем центре, и в эту группу попали в основном лица, не имевшие ОП при первоначальной DXA, а также те, кто стал недоступен из-за естественных причин (10 женщин умерли) или поменял место жительства/номер телефона. Поэтому когорты, вошедшая в окончательный анализ, была в большей степени представлена пациентками, изначально имевшими высокий риск перелома, и результаты нашего исследова-

ния лишь частично могут быть перенесены на популяцию, в которой людей с повышенным риском переломов, по данным эпидемиологических исследований, чуть больше 30% [15].

Таким образом, настоящее исследование показало умеренную прогностическую способность российской модели FRAX®, что было сопоставимо с результатами, полученными в других когортах в мире. Однако это несколько не снижает ее значимости для определения вероятности перелома, связанного с ОП, и возможности применения в клинической практике. Так, прогностические модели, имеющие умеренную дискриминационную способность, широко используются и в других областях медицины. Примерами могут служить алгоритм для прогнозирования ишемической болезни сердца (суммарный сердечно-сосудистый риск – SCORE) и интегральные шкалы оценки тяжести состояния в неотложной помощи (оценка физиологических расстройств – SAPS и оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния – APACHE) [16].

На сегодняшний день российская модель FRAX® для основных ОП-переломов, рассчитанная как без МПК шейки бедра, так и с ее учетом, а также DXA не позволяют в полной мере выявлять пациентов, нуждающихся в антиостеопоротической терапии. Вместе с тем модели FRAX® отдает предпочтение из-за возможности ее повсеместного применения, но требуется проведение дальнейших более масштабных исследований для определения более точного порога терапевтического вмешательства с применением фармакоэкономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1431-44. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0. Epub 2008 Mar 7.
2. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractures Scores. *BMJ.* 2009 Nov 19;339:b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.
3. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008a. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>.
4. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011 Sep;22(9):2395-411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z. Epub 2011 Jul 21.
5. Kanis JA, Oden A, McCloskey EV, IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012 Sep;23(9):2239-56. Epub 2012 Mar 15.
6. Лесняк ОМ, редактор. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: ИПК «Литера»; 2013. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical practice guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: IPK «Litera»; 2013. 24 p.].
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):385-97. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5. Epub 2008 Feb 22.
8. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. FRAX® tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204.
9. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX® tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort. *J Bone Miner Res.* 2010 Oct;25(10):2101-7. doi: 10.1002/jbmr.106.
10. Tremollieres FA, Pouilles JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):1002-9. doi: 10.1002/jbmr.12.
11. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011 Feb;26(2):420-7. doi: 10.1002/jbmr.215.
12. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46. Epub 2007 Feb 24.
13. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2087-94. doi: 10.1001/archinternmed.2009.404.
14. Hillier TA, Cauley JA, Rizzo JH. The WHO absolute fracture risk models (FRAX): do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1774-82. doi: 10.1002/jbmr.372.

15. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. *Фарматека*. 2012;(6):90-3. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Social program

«Osteoscreening Russia» in action. *Farmateka*. 2012;(6):90-3. (In Russ.)].
16. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic

research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009 Jun 4;338:b606. doi: 10.1136/bmj.b606.

Поступила 20.05.2016

Исследование проводилось в рамках научной темы «Пути совершенствования помощи больным остеопорозом с целью ранней диагностики заболевания и профилактики его осложнений», утвержденной научным советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

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.

Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома

Добровольская О.В.¹, Торопцова Н.В.¹, Лесняк О.М.^{2,3}

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

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³620028, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Цель исследования — оценка затрат на лечение больных при осложненном остеопорозе (ОП) в течение первого года после перелома в условиях муниципального здравоохранения Москвы.

Пациенты и методы. В исследование включено 196 женщин (средний возраст — 65,8±9,1 года), перенесших переломы пяти основных остеопоротических локализаций: проксимального отдела бедра (ПОБ), дистального отдела предплечья (ДОП), хирургической шейки плеча, позвоночника и медиальной и/или латеральной лодыжки. На основе унифицированного вопросника, включавшего данные о стационарном и амбулаторном лечении, личных затратах пациенток и социальных выплатах, а также тарифах на услуги Московского городского фонда обязательного медицинского страхования, проведена оценка стоимости лечения осложненного ОП в течение 1 года после перелома.

Результаты. Прямые затраты на лечение при переломе ПОБ составили 101 243 руб. и были достоверно выше ($p < 0,01$), чем при переломах других локализаций: ДОП — 22 080 руб., шейки плечевой кости — 39 855 руб., позвоночника — 51 167 руб. и лодыжки — 43 345 руб. В среднем стоимость лечения с учетом косвенных затрат при осложненном ОП в течение 1 года достигала 61 151 руб. В общей структуре «стоимости заболевания» 44% приходилось на госпитальные затраты, 12% — на социальные выплаты и всего 7% — на противоостеопоротические препараты, что связано с их редким назначением врачами первичного звена здравоохранения.

Выводы. Оценены затраты на лечение больных с осложненным ОП в зависимости от локализации НП в Москве. Показано, что заболевание приводит к существенным экономическим потерям независимо от локализации остеопоротического перелома, однако стоимость противоостеопоротических лекарственных средств занимает незначительную долю в структуре общих затрат на лечение. В то же время с целью вторичной профилактики ОП следует проводить комплексную противоостеопоротическую терапию всем пациентам, перенесшим НП.

Ключевые слова: осложненный остеопороз; «стоимость заболевания»; затраты на лечение.

Контакты: Ольга Михайловна Лесняк; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Для ссылки: Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Лесняк ОМ. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология. 2016;10(3):29–34.

Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture

Dobrovolskaya O.V.¹, Tороptsova N.V.¹, Lesnyak O.M.^{2,3}

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

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

³Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³3, Repin St., Yekaterinburg 620028

Objective: to estimate the cost of treatment in patients with complicated osteoporosis (OP) in the first year after fracture under the conditions of the Moscow municipal healthcare system.

Patients and methods. The investigation enrolled 196 women (mean age, 65.8±9.1 years) who had sustained fractures at five major osteoporotic sites (proximal hip (PH), distal forearm (DF), surgical humeral neck, vertebral column, and medial and/or lateral ankle). A unified questionnaire that included data on inpatient and outpatient treatment, patients' personal costs, and social benefits, as well as tariffs on services of the Moscow City Fund of Obligatory Health Insurance was used to estimate the cost of treatment for complicated OP during one year after fracture.

Results. The direct cost of treatment for PH fracture amounted to 101,243 rubles and was significantly higher ($p < 0.01$) than that for fractures at other sites: DF (22,080 rubles); humeral neck (39,855 rubles), vertebral column (51,167 rubles), and ankle (43,345 rubles). The average cost of treatment in terms of indirect costs of treatment for complicated OP during a year was as high as 61,151 rubles. In the overall cost structure for the disease, hospital costs accounted for 44%; social benefits were 12% and the cost of antiosteoporotic drugs was only 7%, which was associated with the fact that the latter were rarely prescribed by primary healthcare physicians.

Conclusion. Costs of treatment in patients with complicated OP in Moscow were estimated in relation to the site of low-energy fracture. The disease was shown to cause considerable economic losses regardless of the site of osteoporotic fracture; however, the cost of antiosteoporotic drugs

has an insignificant share in the overall cost structure for treatment. At the same time, secondary prevention of OP requires that combination antiosteoporotic therapy should be performed in all patients who have sustained low-energy fracture.

Keywords: complicated osteoporosis; cost of disease; costs of treatment.

Contact: Olga Mikhailovna Lesnyak; olga.m.lesnyak@yandex.ru

For reference: Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV, Lesnyak OM. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):29–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-29-34>

Социальное значение остеопороза (ОП) определяется в основном его осложнениями, к которым относятся остеопоротические, или низкоэнергетические (НП), переломы, так как их лечение и последующая реабилитация больных сопряжены со значительными затратами. В первую очередь это касается НП проксимального отдела бедра (ПОБ). Однако другие остеопоротические переломы также ведут к немалым финансовым потерям [1, 2]. В 2010 г. общие затраты на лечение НП в 6 европейских странах составили 1 млрд 55 млн евро [2]. При этом наиболее дорогостоящей оказалась медицинская помощь пациентам, перенесшим переломы не только ПОБ, но и позвоночника, что было связано с высокой частотой хирургического лечения.

По данным Международного фонда остеопороза (IOF), в европейских странах к 2025 г. (по сравнению с 2010 г.) ожидается увеличение количества остеопоротических переломов в среднем на 28%. При этом частота переломов более тяжелых локализаций, таких как ПОБ и позвоночник, вырастет значительно, чем переломов дистального отдела предплечья (ДОП), — на 32, 27 и 21% соответственно. Как показало эпидемиологическое исследование, проведенное в 27 европейских странах, в 2010 г. на лечение ОП было затрачено более 37 млрд евро, а в 2025 г., по расчетным данным, эта сумма увеличится на 25% [3].

В 2010 г. каждый 5-й житель нашей страны находился в пенсионном возрасте, а 13% россиян составляли люди старше 65 лет. Предполагается, что к 2030 г. количество россиян пенсионного возраста увеличится на 10 млн и составит почти треть населения [4]. Следовательно, возрастет распространенность ОП, его осложнений и связанных с ними затрат системы здравоохранения.

Появление новых лекарственных препаратов и способов хирургического лечения ведет к постепенному удорожанию медицинской помощи пациентам с НП. Например, согласно результатам исследования, проведенного в 1996 г. в Бельгии, затраты на стационарное лечение 1 пациента с переломом ПОБ составляли 8977 долл., а расходы на амбулаторное лечение и реабилитацию в течение первого года после одного перелома — всего 752 долл. [5]. В более поздних исследованиях в этой же стране было установлено, что стоимость 1 года лечения после НП указанной локализации, включая госпитальный период, последующую реабилитацию и не прямые затраты, увеличилась более чем в 2 раза и составила 15 тыс. евро. В тот же период стоимость лечения перелома ПОБ в Великобритании достигала 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде — 26,5 тыс. канадских долларов [6].

Существенной является стоимость реабилитации после перелома. По данным A. Duclos и соавт. [7], у пациентов в

течение года после НП ПОБ по сравнению с годом до перелома существенно увеличивалась средняя ежегодная длительность пребывания в стационаре (в среднем на 23,1 дня в год, из которых 22,7 дня приходилось на пребывание в реабилитационных отделениях). Дополнительные расходы на лечение 1 пациента составили в среднем 5986 евро (95% ДИ 5638–6335), в том числе 5673 евро (95% ДИ 5419–5928) — на реабилитационные мероприятия.

Затраты на лечение пациентов с НП позвоночника значительно увеличиваются при возрастании частоты хирургических вмешательств и становятся сопоставимыми с таковыми при переломах ПОБ. Например, расходы на стационарное лечение пациентов с НП позвоночника в США в 2004 г. составили 1,3 млрд долл. [8]. По данным шведского исследования [1], затраты на лечение НП бедра и позвоночника достигали соответственно 14 221 и 12 544 евро в год, в то время как на лечение одного перелома ДОП — всего 2 147 евро в год.

Фармакоэкономические аспекты осложненного ОП в России изучались лишь в отдельных регионах. Например, исследование, проведенное в Екатеринбурге, показало, что затраты на лечение 1 пациента с НП ПОБ составляли лишь 490 долл. США [9]. В Московской области в те же годы общие затраты на лечение переломов ПОБ за 5 лет достигали 2 879 624 руб. (в среднем 575 925 руб., или 20 569 долл., в год, исходя из среднего курса 1 долл. — 28 руб.), при этом средняя стоимость лечения 1 больного составила 16 307 руб. (582 долл.). Следует учитывать, что в описываемый период как в Екатеринбурге, так и в Московской области крайне редко проводилось хирургическое лечение по поводу НП ПОБ [10].

Как и в других странах, лечение НП ДОП в России относится к наименее затратным по сравнению с переломами других локализаций. В связи с невысокой хирургической активностью стоимость такого лечения сопоставима с таковой при НП позвоночника. Так, по данным О.М. Лесняк, стоимость лечения и реабилитации после НП предплечья и позвоночника в 2000 г. в Екатеринбурге составляла всего 45 и 80 долл. соответственно [9]. В Московской области в 1998–2002 гг. общие затраты на лечение НП ДОП за 5 лет составили 692 475 руб. (в среднем 138 495 руб., или 4946 долл., в год) при средних затратах на 1 больного 286 руб. (10,2 долл.) [10].

Таким образом, фармакоэкономические аспекты медицинской помощи пациентам, перенесшим НП в России, изучены лишь фрагментарно, причем оценка стоимости лечения при осложненном ОП в условиях муниципального здравоохранения Москвы на современном этапе не проводилась. По опубликованным данным о стоимости лечения, она значительно варьирует в зависимости от региона, что во

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. *Распределение пациенток в зависимости от локализации НП*

Локализация НП	Количество пациенток	Средний возраст, годы
Бедро	42	67,2±10,1
Предплечье	36	63,7±7,2
Плечо	42	66,1±9,2
Позвоночник	43	68,8±8,4
Лодыжка	33	61,9±9,5
Всего	196	65,8±9,1

многим связано с различиями как в частоте хирургических вмешательств по поводу остеопоротических переломов, так и в стоимости эндопротезов тазобедренных суставов и других изделий для остеосинтеза. Кроме того, практически невозможно оценить не прямые затраты на лечение и уход за больными, что занижает оценку значимости данной проблемы для государства.

Целью исследования явилось изучение затрат на лечение больных в течение первого года после НП в условиях муниципального здравоохранения Москвы.

Пациенты и методы. В исследование включено 196 женщин (средний возраст — 65,8±9,1 года), перенесших НП пяти основных остеопоротических локализаций: ПОБ, ДОП, хирургической шейки плеча, позвоночника и медиальной и/или латеральной лодыжки (табл. 1). В исследование не включали женщин, у которых имелись заболевания, негативно влиявшие на состояние костной ткани и сопровождавшиеся возникновением патологических переломов (например, онкологические заболевания, заболевания почек с развитием почечной остеодистрофии, гиперпаратиреоз и др.). Набор пациенток осуществлялся в рамках Международного многоцентрового исследования ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка затрат на лечение в течение года после остеопоротического перелома проведена на основе унифицированного вопросника, в который были включены данные, каса-

ющиеся пребывания в стационаре и/или амбулаторной помощи, личных затрат пациенток на лечение, длительности нетрудоспособности, инвалидности и социальной помощи, полученных в связи с переломом. Оценка стоимости лечения проводилась на основании тарифов на услуги Московского городского фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) на 2013–2014 гг.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ для статистического анализа Statistica для Windows (версия 10.0).

Результаты. В анализ прямых затрат включали стоимость госпитальной, амбулаторной (посещения врачей, рентгенологические и денситометрические исследования, физиотерапевтическое лечение) и скорой медицинской помощи, связанной с НП, и личные расходы пациенток на дополнительное оборудование и расходные операционные материалы, включая эндопротезы. При анализе прямых затрат были получены следующие данные (табл. 2).

Из представленных данных видно, что затраты на лечение разных видов переломов существенно различались. Так, у женщин с остеопоротическими переломами ПОБ они были в 2–5 раз выше, чем при всех остальных локализациях переломов. При этом основные различия были связаны с затратами на металлоконструкции и зависели от вида проведенной операции. Средние личные затраты пациенток при этой локализации НП составили: 61 632 руб. при эндопротезировании, 18 973 руб. при внутреннем остеосинтезе и 1863 руб. при лечении без хирургического вмешательства. В нашем исследовании при НП ПОБ эндопротезирование было проведено 13 (31%) женщинам, внутренний остеосинтез — 20 (48%) и консервативное лечение — 9 (21%).

При НП ДОП и позвоночника из 36 и 43 женщин было прооперировано соответственно по 1 пациентке. Но если пациентка с НП ДОП, которой была выполнена операция, не отличалась от остальных женщин из этой группы по «стоимости заболевания», то в группе с переломом позвоночника наблюдалась иная картина. Средние расходы на лечение у женщин с НП позвоночника составили 3459 руб., в то время как в случае хирургического лечения — 310 тыс. руб. (из-за высокой стоимости металлоконструкций). Можно предположить, что даже при незначительном возрастании частоты хирургических вмешательств при этой локали-

Таблица 2. *Прямые затраты на лечение больных ОП в течение года после НП (по данным 2013–2014 гг.)*

Прямые затраты, руб.	Локализация НП					
	ПОБ	ДОП	шейка плеча	позвоночник	лодыжка	всего
Первичная, скорая и неотложная медицинская помощь	157 017	33 894	95 734	46 621	107 186	440 452
Госпитальное лечение	1 986 286	409 762	1 063 642	1 294 728	1 138 374	5 892 792
Амбулаторное лечение	280 444	266 690	318 686	321 683	225 082	1 412 585
Немедицинские затраты	1 828 445	84 525	195 861	537 160	184 840	2 830 831
Итого	4 252 192	794 871	1 673 923	2 200 192	1 430 400	10 576 660
На 1 человека	101 243*	22 080	39 855	51 167	43 345	53 962

*p<0,01.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Усредненная стоимость 1 года лечения осложненного ОП

Показатель	Сумма на 1 пациентку, руб.
Первичная, скорая и неотложная медицинская помощь	2247
Госпитальное лечение	26 864
Личные затраты на металлоконструкции и вспомогательные приспособления	14 443
Амбулаторное лечение	2959
Противоостеопоротические препараты (на 6 мес лечения*)	4248
Затраты на лечение повторных переломов	3201
Социальные выплаты	7189
Итого	61 151

*Средний срок приема противоостеопоротических препаратов в течение 1 года после НП.

зации НП произойдет существенное увеличение затрат на лечение. При НП шейки плеча и лодыжки затраты также зависели от наличия хирургического вмешательства. При этих локализациях НП средние личные затраты на 1 пациентку составили: 1139 и 1638 руб. соответственно без операции и 14 609 и 10 505 руб. с операцией.

Косвенные затраты складывались из следующих выплат: по листку временной нетрудоспособности — общее количество дней отсутствия на рабочем месте, умноженное на минимальный размер оплаты труда (МРОТ)/24 рабочих дня; по инвалидности — для лиц, признанных инвалидами в связи с последствиями НП; базовая пенсия по старости — для лиц, вынужденных досрочно оформить пенсию после перенесенного НП. С 1 января 2014 г. МРОТ составлял 5554 руб.; фиксированный базовый размер трудовой пенсии по инвалидности с 1 января 2014 г. для инвалидов III группы — 1955,17 руб., для инвалидов II группы — 3910,34 руб., столько же составлял общий фиксированный базовый размер страховой части трудовой пенсии по старости. В результате общая сумма социальных выплат в связи с перенесенными НП в исследуемой группе оказалась равной 1 409 020,51 руб., что в пересчете на 1 человека составило 7188,88 руб.

Окончательный расчет усредненных затрат при осложненном ОП был проведен с учетом лечения повторных переломов, произошедших в течение первого года, и стоимости лекарственных средств, назначенных непосредственно в связи с переломом. Эти затраты в среднем по группе составили на 1 пациентку 3201 и 4248 руб. соответственно (табл. 3).

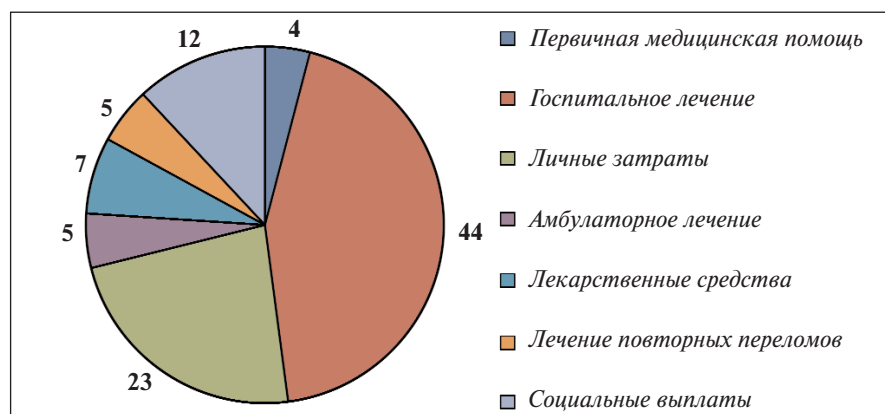
В общей структуре затрат на лечение при осложненном ОП наиболее существенной оказалась стоимость госпитального лечения — 44%, а с учетом затрат на металлоконструкции — более 65% (см. рисунок).

Обсуждение. Настоящее исследование показало, что затраты на лечение ОП в первую очередь связаны с лечением его осложнений. Проведенные ранее в нашей стране аналогичные работы продемонстрировали, что

затраты могут значительно различаться в зависимости от региона, где проводилось лечение.

По нашим данным, средняя стоимость лечения 1 больного с ОП, осложненным переломом, в течение года, рассчитанная по тарифам Московского городского фонда ОМС 2013–2014 гг. [11], составила 53 962 руб. (без учета социальных выплат). При этом затраты на лечение существенно различались в зависимости от локализации НП. Так, прямые затраты в течение года на 1 пациентку с ОП, осложненным НП ПОБ, составили 101 243 руб., в том числе затраты на госпитальный этап — в среднем 47 292 руб. Необходимо отметить, что в подгруппе больных, перенесших НП ПОБ, только в 31% случаев было проведено эндопротезирование, еще в 48% выполнены другие, менее дорогостоящие операции. И 21% больных не получили помощи, в полном объеме соответствующей современным стандартам лечения переломов ПОБ. Следовательно, прямые медицинские затраты, связанные с данной локализацией НП, могли быть еще выше.

В исследовании, проведенном в Екатеринбурге, была оценена средняя стоимость годового лечения 1 случая НП ПОБ, которая составила всего 32 317 руб., что почти в 3 раза меньше по сравнению с нашими данными [12] и связано с хирургической активностью в регионе. Так, частота хирургического лечения перелома ПОБ составила 42 и 79% в Екатеринбурге и Москве соответственно. В нашем исследовании это оказался самый затратный вид НП.



Структура усредненной годовой «стоимости» НП, %

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На женщин с переломами ПОБ приходился 21% всех пациенток, включенных в наблюдение, а доля прямых затрат на лечение пациенток с указанной локализацией НП была равна 43%.

При других локализациях НП прямые затраты на лечение 1 пациентки были значительно ниже и составили для переломов ДОП, шейки плечевой кости, лодыжки и позвоночника 22 080; 39 855; 43 345 и 51 167 руб. соответственно.

По эпидемиологическим данным, частота остеопоротических переломов ПОБ достигает 239,25 [13], ДОП — 426,2 [14], хирургической шейки плечевой кости — 169,8, лодыжки — 174,4 на 100 тыс. населения страны в год [15]. Частота остеопоротических переломов позвоночника составила 9,9% за 9 лет проспективного наблюдения [9], что могло соответствовать 1,1% в год. При пересчете на население России в возрасте 50 лет и старше количество новых остеопоротических переломов в год может достигать: ПОБ — 69 300, ДОП — 123 500, шейки плечевой кости — 49 300, лодыжки — 50 500, позвоночника — 290 000. Таким образом, прямые медицинские и немедицинские затраты на лечение остеопоротических переломов пяти основных локализаций за 1 год могут приближаться к 25 млрд руб., или около 384 млн евро. В то же время анализ, проведенный Е. Hernlund и соавт. [3], показал, что прямые медицинские затраты на лечение остеопоротических переломов в 2010 г. составили в Финляндии 383 млн. евро, в Австрии — 799 млн. евро, в Германии — около 9 млрд евро, что с учетом данных о численности насе-

ния может указывать на несоответствие помощи больным с осложненным ОП в России европейским стандартам. В то же время увеличение частоты операций при ОП, осложненном переломом, во всех регионах страны приведет к значительному возрастанию затрат на лечение. Приведенные расчеты указывают на необходимость раннего выявления лиц, страдающих ОП, для своевременной профилактики переломов.

Кроме того, необходимо отметить, что доля затрат на противоостеопоротические препараты в общей структуре стоимости лечения составила всего 7%. Это может быть связано как с недостаточной приверженностью больных терапии, так и с редким назначением данных препаратов врачами первичного звена муниципального здравоохранения. Так, по нашим данным, только 24% женщин получали лекарственную терапию на протяжении года после НП. При этом практически никому из пациенток при выписке из стационара не были даны рекомендации по приему препаратов, а врачи поликлиник и травмпунктов назначили противоостеопоротическое лечение только в 11% случаев [16].

Таким образом, прямые и косвенные затраты на лечение (хирургическое и консервативное) в течение года больных с осложненным ОП составили в среднем 61 151 руб., при этом стоимость противоостеопоротических лекарственных средств в структуре общих затрат была незначительной. В то же время с целью вторичной профилактики ОП следует проводить комплексную противоостеопоротическую терапию всем больным, перенесшим НП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):637-50.
2. Ström O, Borgström F, Kanis J, et al. The burden of fractures in France, Germany, Italy, Spain, Sweden, and the UK. *Osteoporosis Int.* 2011;22(Suppl 1):S97.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11.
4. Демографический ежегодник России. Москва: Росстат; 2014. 264 с. [Demograficheskii ezhegodnik Rossii [Demographic Yearbook of Russia]. Moscow: Rosstat; 2014. 264 p.].
5. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics.* 1999;15(5):507-14.
6. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, et al. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int.* 2001;12(4):271-8.
7. Duclos A, Couray-Targe S, Randrianasolo M, et al. Burden of hip fracture on inpatient care: a before and after population-based study. *Osteoporos Int.* 2010 Sep;21(9):1493-501.
8. Lad SP, Patil CG, Lad EM, Boakye M. Trends in pathological vertebral fractures in the United States: 1993 to 2004. *J Neurosurg Spine.* 2007 Sep;7(3):305-10.
9. Беневоленская ЛИ, редактор. Руководство по остеопорозу. Москва: Бином; 2003. 524 с. [Benevolenskaya LI, editor. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to osteoporosis]. Moscow: Binom; 2003. 524 p.].
10. Древалъ АВ, Марченкова ЛА, Крюкова ИВ. Частота переломов бедра и предплечья и затраты на их лечение в Московской области. Остеопороз и остеопатии. 2005;(2):8-13. [Dreval AV, Marchenkova LA, Kryukova IV. The frequency of fractures of the hip and forearm and the cost of their treatment in the Moscow region. *Osteoporoz i osteopatii.* 2005;(2):8-13. (In Russ.)].
11. Тарифы на медицинские услуги. Московский городской фонд обязательного медицинского страхования. [The tariffs for medical services. The Moscow city Fund of obligatory medical insurance]. <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi>.
12. Бахтиярова СА. Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза. Дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. [Bakhtiyarova SA. A prospective study of quality of life and socio-economic impacts is complicated by osteoporosis. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2009].
13. Ершова ОБ, Белова КЮ, Белов МВ и др. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;(3):88-90. [Ershova OB, Belova KYu, Belov MV, et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur in the urban population of the Russian Federation: results of a multicenter study. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik.* 2012;(3):88-90. (In Russ.)].
14. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ, Аникин СГ. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья среди городского населения России. Остеопороз и остеопатии. 1999;(3):2-6. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI, Anikin SG. The frequency of fractures of the proximal femur and distal forearm among the urban population of Russia. *Osteoporoz i osteopatii.* 1999;(3):2-6. (In Russ.)].
15. Гладкова ЕН, Ходырев ВН, Лесняк ОМ. Эпидемиологическое исследование

дование остеопоротических переломов у жителей Среднего Урала старших возрастных групп. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):643-9.

[Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. Epidemiological survey of osteoporotic fractures in older residents from the Middle Urals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*

= *Rheumatology Science and Practice*.

2014;52(6):643-9. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1995-4484-2014-643-649.

16. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Добровольская ОВ. Приверженность лечению больных остеопорозом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):336-41.

[Toropectsova NV, Nikitinskaya OA,

Dobrovol'skaya OV. Treatment adherence in

patients with osteoporosis in daily clinical

practice. *Nauchno-prakticheskaya revma-*

tologiya = *Rheumatology Science and Practice*.

2014;52(3):336-41. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1995-4484-2014-336-341.

Поступила 30.05.2016

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.

Поражение суставов при синдроме Лефгрена

Егорова О.Н., Карпова Ю.А., Савушкина Н.М., Белов Б.С.

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

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных и инструментальных особенностей поражения суставов у больных с синдромом Лефгрена (СЛ).

Пациенты и методы. Обследовано 125 больных, среди которых были 21 мужчина и 104 женщины (соотношение мужчин и женщин — 1:5), средний возраст — 42 ± 12 лет (от 18 до 69 лет), направительные диагнозы — «узловатая эритема» (УЭ), «панникулит» или «васкулит».

Результаты. Все больные предъявляли жалобы на болезненные красные уплотнения на верхних и нижних конечностях, 83% — на боль в суставах, 55% — на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле, 50% — на повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% — артрит, который отмечался преимущественно в голеностопных суставах (62%). Поражение суставов у всех больных сочеталось с УЭ. У 35 (28%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ.

При лабораторном обследовании медиана СОЭ составила 20 мм/ч [14; 31], СРБ — 10 мг/л [6; 21]. Повышение содержания СРБ значительно чаще отмечалось при артрите ($p=0,003$), слиянии узлов ($p=0,004$) и имело прямую связь с количеством подкожных узлов ($p=0,008$, $r=0,29$).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов имела место у всех пациентов, при этом в 42% случаев определялось поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия). Поражение суставов не зависело от рентгенологической стадии саркоидоза. 54% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 60% — гидроксихлорохин (600 мг/сут), 50% — глюкокортикоиды (ГК) в дозе 4–6 мг/сут. 35% больных получали комбинированную терапию ГК и циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед). Суставной синдром в течение года практически полностью регрессировал. В единичных случаях (4%) сохранились артралгии в области голеностопных суставов.

Выводы. Таким образом, пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей. Задача ревматолога — вовремя заподозрить острую форму саркоидоза на основании клинической картины заболевания с целью определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

Ключевые слова: суставной синдром; саркоидоз; синдром Лефгрена; узловатая эритема.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Карпова ЮА, Савушкина НМ, Белов БС. Поражение суставов при синдроме Лефгрена. Современная ревматология. 2016;10(3):35–40.

Joint involvement in Löfgren's syndrome

Egorova O.N., Karpova Yu.A., Savushkina N.M., Belov B.S.

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

Objective: to study the clinical, laboratory, and instrumental features of joint involvement in patients with Löfgren's syndrome.

Patients and methods. Examinations were made in 125 patients, among whom there were 21 men and 104 women (male:female ratio, 1:5); mean age, 42 ± 12 years (from 18 to 69 years), the referral diagnoses were erythema nodosum (EN), panniculitis or vasculitis.

Results. All the patients complained of painful red indurations on the upper and lower extremities; there were also complaints of joint pain (83%), cough, weakness, hyperhidrosis, dyspnea, myalgia, and sore throat (55%), and subfebrile temperatures (50%). Arthralgias were noted in all the cases; 70% had arthritis that was observed mainly in the ankle joints (62%). In all the patients, joint damage was concurrent with EN. Articular manifestations preceded EN in 35 (28%) patients.

Laboratory tests showed that the median erythrocyte sedimentation rate was 20 [14; 31] mm/hr and C-reactive protein (CRP) was 10 [6; 21] mg/l. Elevated CRP levels were significantly more common in arthritis ($p = 0.003$) and nodular fusion ($p=0.04$) and directly related to the number of subcutaneous nodules ($p=0.008$; $r=0.29$).

Chest computed tomography revealed intrathoracic lymphadenopathy in all the patients; ground glass lung tissue injury (Stage II) was identified in 42% of cases. Joint damage did not depend on the X-ray stage of sarcoidosis. 54% of the patients took nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 60% received hydroxychloroquine 600 mg/day, and 50% had glucocorticoids (GC) 4–6 mg/day. 35% of the patients received combined therapy with GC and cyclophosphamide 200 mg/week or methotrexate 15 mg/week. Articular syndrome virtually completely regressed during a year. Arthralgias in the ankle persisted in a few (4%) cases.

Keywords: articular syndrome; sarcoidosis; Löfgren's syndrome; erythema nodosum.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Karpova YuA, Savushkina NM, Belov BS. Joint involvement in Löfgren's syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):35–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-35-40>

Поражение опорно-двигательного аппарата — первый симптом при ряде системных заболеваний. При этом клиническая картина суставного синдрома нередко определяется характером и преимущественной локализацией патологического процесса. Такого рода суставной синдром типичен для саркоидоза — гранулематозного мультисистемного воспалительного заболевания неизвестной этиологии [1–3].

Саркоидоз встречается повсеместно. Распространенность его в России составляет 22–47 на 100 тыс. взрослого населения, что обусловлено степенью выявляемости данного заболевания. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями принято выделять клинико-патогенетические варианты, или фенотипы, болезни по локализации: классический; с преобладанием внутригрудных (легочных) поражений; с преобладанием внегрудных поражений; генерализованный и по особенностям течения: острое начало (синдромы Лефгрена — СЛ, Херфорда—Вальденстрема и др.); изначально хроническое или волнообразное течение; рецидив; саркоидоз у детей в возрасте до 6 лет; саркоидоз, рефрактерный к лечению [3].

Вовлечение в воспалительный процесс суставов, костей и мышц встречается в 15–55% случаев саркоидоза и наблюдается при всех вариантах его течения, но чаще при остром и хроническом [4–7].

Патогенез суставных проявлений остается неясным. Считается, что хемокины играют ключевую роль в перемещении клеток воспаления в гранулематозный очаг при саркоидозе. Эти компоненты выступают в качестве пептидных антигенов, способных приводить к развитию артрита. Связываясь с молекулами комплексов гистосовместимости и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды вызывают воспаление суставов [4–5, 7].

Как правило, на консультацию к ревматологу попадают больные преимущественно с ранними стадиями заболевания, у которых суставной синдром сочетается с узловатой эритемой (УЭ), лихорадочной реакцией и внутригрудной лимфаденопатией, что соответствует острому варианту течения саркоидоза — СЛ. В то же время полиморфизм клинической картины у этих больных нередко служит источником диагностических ошибок.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера поражения суставов при СЛ у больных, направленных в ревматологический центр.

Пациенты и методы. Обследовано 125 больных с СЛ (104 женщины и 21 мужчина в возрасте от 18 до 69 лет, сред-

ний возраст — 42 ± 12 лет). Медиана длительности заболевания составила 1 [0,5; 2] мес. Все пациенты были направлены в НИИР им. В.А.Насоновой с диагнозами «узловатая эритема», «панникулит» или «васкулит».

В работу не включали больных с туберкулезной инфекцией, гематологическими и онкологическими заболеваниями, беременных и кормящих женщин. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование проводилось по разработанному нами диагностическому алгоритму [8], который включал:

1) сбор анамнеза (время года, когда возникло заболевание, сведения о наличии хронических заболеваний, аллергический статус и др.);

2) клиническое обследование;

3) лабораторное и инструментальное исследования: общие анализы крови и мочи, определение концентрации общего белка, белковых фракций, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы, кальция, глюкозы, СРБ, титров антинуклеарного фактора (АНФ-HEp2), антител к двуспиральной нативной ДНК (dsДНК), антител к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам (ANCA), антител к центромере В и топоизомеразе I (Scl-70), ревматоидного фактора, серологических показателей (антитела к *Chl. trachomatis*, *Chl. pneumoniae*, маркеры гепатита В и С), реакция Манту, диаскинтест, а также компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и УЗИ суставов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки полученных результатов использованы следующие методы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, Z-тест для сравнения процентов, U-тест по методу Манна—Уитни.

Результаты. Все больные предъявляли жалобы на болезненные красные уплотнения на верхних и нижних конечностях, 83% — на боль в суставах, 55% — на кашель, слабость, потливость, одышку, миалгии и боль в горле и 50% — на повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Признаки поражения суставов выявлены у 106 (85%) пациентов. Суставной синдром наблюдался преимущественно у женщин (84%). Длительность суставного синдрома у 44 (35%) пациентов составила 1 мес и менее, у 55 (44%) —

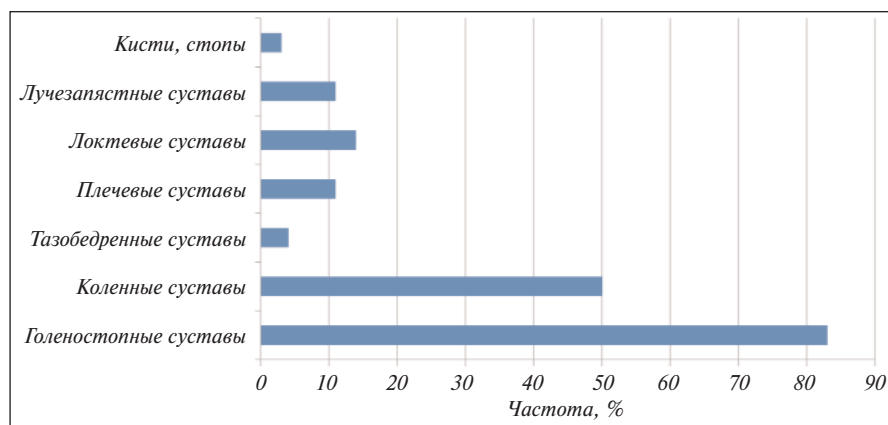


Рис. 1. Частота поражения суставов при СЛ



Рис. 2. Множественная распространенная УЭ на голенях при СЛ



Рис. 3. Множественная распространенная УЭ на нижних конечностях при СЛ

от 1 до 3 мес, у 26 (21%) — более 3 мес. Средняя продолжительность поражения суставов достигала 1,6 [0,75; 2] мес. Частота поражения отдельных суставов представлена на рис. 1. Во всех случаях наблюдались артралгии, в 70% — артрит преимущественно в голеностопных суставах (62%; рис. 2, 3). У 8% больных поражение суставов было асимметричным. Наличие сопутствующего остеоартроза отмечено у 30 (24%) больных в основном старше 45 лет.

Оценка боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 37 ± 26 см. Признаки периартикулярного воспаления наблюдались у 94 (75%) больных. У 3 (2%) пациентов отмечалась скованность (в среднем до $13,95 \pm 4,59$ мин), преимущественно в мелких суставах кистей без четкой связи со временем суток. Ограничение движений в пораженных суставах имелось у 98 больных, в том числе в голеностопных — у 88 (70%), в коленных — у 10 (8%). Деформации суставов выявлены у 5 (8,3%) обследованных с сопутствующим остеоартрозом. Миалгии носили, как правило, интермиттирующий и симметричный характер.

Поражение суставов у всех больных сочеталось с УЭ. У 35 (28%) пациентов суставные проявления предшествовали возникновению УЭ. Средняя продолжительность суставного синдрома до развития УЭ составила 12 ± 9 сут. В 10% случаев поражение суставов возникало в среднем через 12 ± 7 дней после развития УЭ.

В 97% случаев УЭ локализовалась на голенях (см. рис. 2), преимущественно на передней (97%) и чуть реже на латеральной (76%), медиальной (70%) и задней (60%) поверхности. В 35% случаев УЭ располагалась на бедрах (см. рис. 3), в 25% — на верхних конечностях (рис. 4) и в 3% — на туловище. У 50% пациентов высыпания носили симметричный характер. Размер узлов составлял от 1 до 10 см, среднее количество узлов — 15 ± 12 . У 86% продолжительность УЭ была менее 3 мес. У 48% узлы сливались в конгломерат. При определении интенсивности боли по ВАШ средний показатель достигал 45 ± 28 мм.

Примечательно, что поражение более 50% поверхности голени, наблюдавшееся у 68% больных, напрямую ассоциировалось с количеством узлов ($p < 0,001$, $r = 0,60$) и уровнем СРБ ($p = 0,006$, $r = 0,38$). Прослежена прямая взаимосвязь количества узлов с длительностью УЭ ($p = 0,04$, $r = 0,20$) и суставного синдрома ($p = 0,02$, $r = 0,45$; рис. 5), тенденцией узлов к слиянию ($p < 0,001$, $r = 0,39$), более частой их локализацией на левой голени ($p = 0,01$, $r = 0,56$). При этом больные со сливными узлами значимо чаще обращались к врачу в течение первого месяца болезни (59 и 24% соответственно, $p < 0,01$).

При лабораторном обследовании медиана СОЭ составила 20 мм/ч [14; 31], СРБ — 10 мг/л [6; 21]. Повышение содержания СРБ значительно чаще отмечалось при артрите ($p = 0,003$), слиянии узлов ($p = 0,004$) и имело прямую связь с количеством подкожных узлов ($p = 0,008$, $r = 0,29$). У 5 пациентов отмечено повышение концентрации аминотрансфераз. Уровень простого и ионизированного кальция, а также



Рис. 4. УЭ на верхних конечностях при СЛ

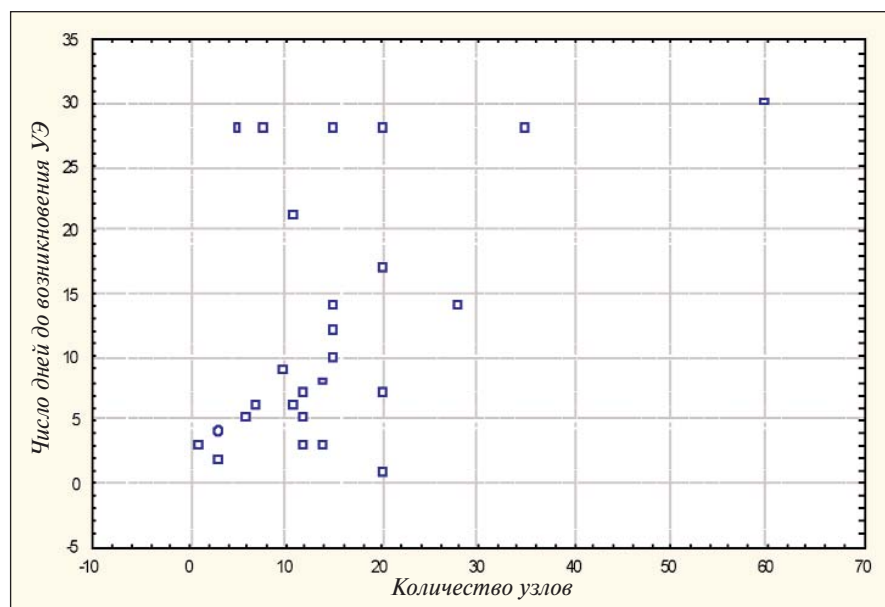


Рис. 5. Взаимосвязь длительности суставного синдрома до возникновения УЭ с количеством узлов



Рис. 6. Лимфаденопатия (стрелка) внутригрудных лимфатических узлов при СЛ

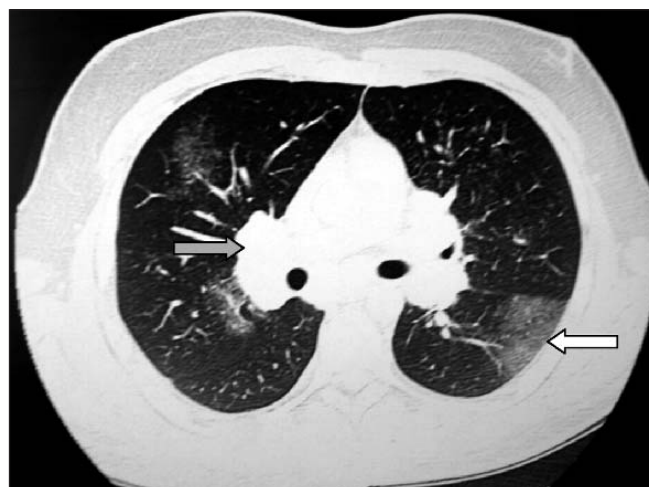


Рис. 7. Лимфаденопатия (серая стрелка) внутригрудных лимфатических узлов и поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (белая стрелка) при СЛ

другие лабораторные показатели у всех пациентов были в пределах нормы. Общие анализы мочи — без патологии. Результаты пробы Манту и диаскинтеста во всех случаях были отрицательными.

При КТ органов грудной клетки у всех пациентов определялась лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов (рис. 6), что соответствует I рентгенологической стадии саркоидоза, при этом в 42% случаев выявлено поражение ткани легкого по типу «матового стекла» (II стадия; рис. 7). Следует отметить, что II стадия саркоидоза в 6,5 раза чаще встречалась у мужчин (95% ДИ 1,2–35; $p=0,026$) и в 4,8 раза чаще — при слиянии подкожных узлов в конгломераты (95% ДИ 1,4–16,1; $p=0,01$). Поражение суставов не зависело от рентгенологической стадии саркоидоза.

Все больные получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (500 мг/сут) и токоферол (400 мг/сут). 54% пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты (как правило, диклофенак 150 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут). 60% больных был назначен гидроксихлорохин (600 мг/сут), 50% — глюкокортикоиды (ГК) в дозе 4–6 мг/сут. 35% больных получали комбинированную терапию ГК и циклофосфаном (200 мг/нед) или метотрексатом (15 мг/нед).

Суставной синдром в течение года практически полностью регрессировал. В единичных случаях (4%) сохранились артралгии в области голеностопных суставов. Повторное возникновение УЭ наблюдалось у 10% больных (у 4% — вследствие низкой комплаентности пациентов, у 6% — неэффективности терапии). При динамическом КТ-исследова-

нии органов грудной клетки, выполненном у 64 больных, положительная динамика выявлена в 52 (81%) случаях. У 10 пациентов динамика отсутствовала, у 2 отмечалось увеличение площади поражения легочной ткани и выраженности прикорневой лимфаденопатии.

Обсуждение. Из-за разнообразия клинических проявлений саркоидоз нередко называют «великим имитатором». Подобный полиморфизм, особенно при наличии суставного синдрома, заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей, в первую очередь к ревматологам.

Как свидетельствуют результаты нашего исследования и данные литературы [9], частота поражения суставов (преимущественно голеностопных) у больных с СЛ превышает 80%. В половине случаев в процесс вовлекаются и другие суставы. По данным ряда авторов, поражение суставов не имело такого распространенного характера [10, 11]. Данный факт, вероятно, можно объяснить особенностями выборки больных, направленных в НИИР им. В.А. Насоновой, и более пристальным изучением суставного статуса пациента. В нашем исследовании был представлен только острый вариант течения саркоидного артрита, который имеет благоприятный прогноз. При этом интенсивность воспалительных изменений обычно умеренная, экссудативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость сустава, как правило, не наблюдается. Достаточно часто (у 75% больных) отмечается вовлечение в процесс периартикулярных тканей. Чувство утренней скованности наблюдается редко.

Необходимо упомянуть о сложностях дифференциальной диагностики острого саркоидного артрита и поражения суставов иной этиологии, при котором суставной синдром выступает в качестве первого признака саркоидоза. Такую ситуацию мы наблюдали более чем в четверти случаев, при этом поражение суставов развивалось за 1,5–3 нед до появления УЭ.

Полная клиническая тетрада, свойственная СЛ, встречается далеко не всегда. В нашем исследовании поражение суставов отмечалось в 83% случаев, повышение температуры — только у половины больных. Голландские исследователи [5] наблюдали 55 больных острым саркоидным артритом. На момент обследования у всех пациентов имелись артрит с преимущественным поражением голеностопных суставов и двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, в то время как УЭ выявлена только в 40% случаев. В работе J. Grunewald и A. Eklund [11] частота УЭ у больных острым саркоидозом составила 58%. В связи с изложенным ряд авторов предлагают ввести термин «неполный СЛ» для большего соответствия реалиям клинической практики. Понятно, что в подобных ситуациях необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики. Сочетание УЭ с двусторонней прикорневой лимфаденопатией может потребовать дополнительного обследования больного с целью исключения туберкулеза, лимфогранулематоза, кокцидиомикоза, неходжкинской лимфомы. Клинический синдром «УЭ + артрит» наблюдается при ряде инфекций (стрептококковая инфекция, туберкулез и др.), ревматических заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и т. д.

Как показали результаты нашего исследования, классические клинические проявления СЛ не всегда соответствуют только I стадии саркоидоза. В 42% случаев визуализационными методами выявлено поражение легочной ткани, что рассматривается как II стадия саркоидоза. Подобные данные представлены и другими авторами. В частности, J. Mapa и соавт. [10] при обследовании 186 больных с клиническими признаками СЛ диагностировали II и даже III стадию саркоидоза в 16 и 3% случаев соответственно. Частое обнаружение изменений легочной ткани, очевидно, связано с более широким применением КТ органов грудной клетки. В середине прошлого века, когда S. Löfgren описал симптомокомплекс, впоследствии названный его именем, технические возможности для детализации поражения легочной ткани отсутствовали. Вовлечение в патологический процесс легочной ткани, вероятно, требует более интенсивного лечения, так как с нарастанием стадии саркоидоза снижается частота благоприятных исходов и увеличивается риск рецидивов с дальнейшим прогрессированием заболевания.

В идеале клинко-рентгенологическая картина саркоидоза должна быть подкреплена обнаружением неказеифицированных (без некроза) эпителиоидно-клеточных гранул в биоптате легочной ткани, и/или лимфатического узла, и/или слизистой оболочки бронхов [3]. Однако ряд авторов полагают, что наличие симптомов, типичных для СЛ, синдрома Хеерфорда–Вальденстрема (сочетание лихорадки с увеличением околоушных лимфатических узлов, увеитом и параличом лицевого нерва), а также асимптомная двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, выявленная при рентгенографии, позволяют диагностировать острую стадию саркоидоза только на основании клинко-инструментальных данных без гистоморфологического исследования. Сочетание всех этих четырех признаков СЛ имеет 95% специфичность для установления диагноза саркоидоза острого течения [12–14]. Кроме того, наличие признаков гранулематозного воспаления в биоптате отнюдь не является специфичным для саркоидоза и может наблюдаться и при других нозологиях (туберкулез, микобактериозы, микозы, пневмокониозы и т. д.).

Таким образом, пациенты с острой формой саркоидоза требуют координации действий врачей различных специальностей. Задача ревматолога — вовремя заподозрить острую форму саркоидоза на основании клинической картины заболевания с целью определения объема дальнейшего обследования и назначения адекватного лечения.

Выводы:

1. В острой стадии саркоидоза не всегда наблюдается развернутый СЛ. Поражение суставов определялось в 85% случаев, субфебрильная температура — только у 50% больных.
2. Суставной синдром предшествует появлению других признаков СЛ в 28% случаев.
3. При СЛ поражаются преимущественно голеностопные (83%) и коленные (50%) суставы.
4. Выявлен ряд значимых ассоциаций характера течения УЭ с другими признаками заболевания (анамнез, длительность течения, прочие клинические проявления).
5. Формирование конгломератов при УЭ и мужской пол могут рассматриваться в качестве факторов риска развития II стадии саркоидоза у больных СЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визель АА, редактор. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: Фэн; 2004. С. 18-79. [Vizel' AA, editor. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike* [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan': Fen; 2004. P. 18-79.].
2. Gedalia A, Khan TA, Shetty AK, et al. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1879-84. doi: 10.1007/s10067-015-2870-9. Epub 2015 Jan 24.
3. Чучалин АГ, Авдеев СН, Баранова ОЛ и др. Диагностика и лечение саркоидоза (Федеральные согласительные клинические рекомендации). 2014. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Baranova OL, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis (Federal conciliation guidelines). 2014]. www.pulmonology.ru/publications/guide.php.
4. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015 Oct;7(5):196-205. doi: 10.1177/1759720X15591310.
5. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):499-504.
6. Lindsley CB, Petty RE. Overview and report on international registry of sarcoid arthritis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Aug;2(4):343-8.
7. Resnick D, Niwayama G. Sarcoidosis. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 1995. P. 4333-52.
8. 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. To the problem of differential diagnosis of panniculitis. *Vrach*. 2014;(11):14-9. (In Russ.)].
9. Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015 Mar;76(3):154-8. doi: 10.12968/hmed.2015.76.3.154.
10. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):240-5.
11. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):40-4. Epub 2006 Oct 5.
12. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Sep;14(3):461-76.
13. Judson MA. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *F1000Prime Rep*. 2014 Oct 1;6:89. doi: 10.12703/P6-89. eCollection 2014.
14. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):585-602. doi: 10.1016/j.ccm.2015.08.003. Epub 2015 Oct 9.

Поступила 15.05.2016

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.

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В.

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

Изменение жесткости сосудистой стенки является признаком дисфункции эндотелия и сосудистого ремоделирования на обратимых, доклинических этапах и может быть маркером поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель исследования — изучение изменений показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС) без сердечно-сосудистых заболеваний на фоне краткосрочной и долгосрочной терапии НПВП.

Пациенты и методы. В исследование включено 164 больных АС старше 18 лет. Из них 60 пациентов в рамках исследования КОРОНА в течение 3 мес ежедневно принимали амтолметин гуацил (АМГ), остальные 104 пациента в рамках исследования ПРОГРЕСС получали нимесулид в течение 60 мес не менее 3 раз в неделю (индекс приема НПВП составил 56%). У всех больных изучали показатели жесткости сосудистой стенки (индексы аугментации и скорость пульсовой волны в аорте — PWVAo) исходно, через 3 мес (для получавших АМГ) и через 60 мес (для получавших нимесулид).

Результаты. Исходно активность АС, факторы сердечно-сосудистого риска в группах краткосрочного и долгосрочного наблюдения были сопоставимы. Исходно средние значения индекса аугментации в аорте (AixAo) у пациентов, принимавших АМГ, составили 13,5% [6,08; 22,08], через 3 мес терапии — 14,25% [9,4; 24,25] ($p=0,18$); PWVAo — 7,7 м/с [6,72; 9,41] и 8,46 м/с [7,28; 9,96] соответственно ($p=0,007$). При этом только у 6 (10%) пациентов исходно и у 12 (20%) через 3 мес PWVAo была >10 м/с. В группе больных, длительно принимавших НПВП, AixAo исходно составлял 21,5% [11,08; 34,25], на 12-й неделе — 18,25% [09,33; 26,28] ($p=0,3$); PWVAo исходно достигала 7,6 м/с [6,56; 7,91], на 12-й неделе — 7,8 м/с [7,22; 8,1] ($p=0,12$). При этом исходно PWVAo >10 м/с выявлена у 20 (19,2%) пациентов, а через 60 мес наблюдения и лечения — у 22 (21,15%). Количество пациентов с односторонними изменениями показателей жесткости сосудистой стенки при 3- и 60-месячном приеме НПВП не различалось.

Выводы. На фоне 3-месячной терапии НПВП у больных АС отмечено незначительное повышение PWVAo при отсутствии изменения других показателей жесткости сосудистой стенки. При этом среднее значение PWVAo оставалось в пределах нормы, а повышение ее >10 м/с выявлено только у 20% пациентов. При длительной терапии у больных АС, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, прием НПВП не сопровождался изменением показателей жесткости сосудистой стенки и PWVAo.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; жесткость сосудистой стенки; дисфункция эндотелия; сосудистое ремоделирование; кардиоваскулярная безопасность; амтолметин гуацил; нимесулид; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондкарян ЭВ, Апаркина АВ. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016;10(3):41–46.

Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkaryan E.V., Aparkina A.V.

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

Changes in vessel wall stiffness are a sign of endothelial dysfunction and vascular remodeling at reversible, preclinical stages and may be a marker for cardiovascular disease, including in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Objective: to study changes in vessel wall stiffness indicators in patients with active ankylosing spondylitis (AS) without cardiovascular diseases during short- and long-term therapy with NSAIDs.

Patients and methods. The investigation enrolled 164 AS patients aged older than 18 years. Of them 60 patients took amtolmetin guacil (AMG) daily for 3 months within the framework of the CORONA trial, the other 104 patients received nimesulide at least thrice weekly for 60 months (the index of NSAID use was 56%) within the framework of the PROGRESS study. Vessel wall stiffness indicators (augmentation indices and aortic pulse wave velocity (PWVAo)) were studied in all the patients at baseline and after 3 (for those who took AMG) and 60 (for those who received nimesulide) months.

Results. At baseline, AS activity and cardiovascular risk factors were comparable in the short- and long-term follow-up groups. The mean values of aortic augmentation index (AixAo) in the patients taking AMG were 13.5% [6.08; 22.08] at baseline and 14.25% [9.4; 24.25] after 3 months of therapy ($p=0.18$); PWVAo was 7.7 [6.72; 9.41] and 8.46 [7.28; 9.96] m/sec, respectively ($p=0.007$). At the same time, PWVAo

was >10 m/sec only in 6 (10%) patients at baseline and in 12 (20%) following 3 months. In the group of patients taking NSAIDs long, AixAo was 21.5% [11.08; 34.25] at baseline and 18.25% [09.33; 26.28] at week 12 ($p=0.3$); PWVao was as high as 7.6 [6.56; 7.91] at baseline and 7.8 [7.22; 8.1] m/sec at week 12 ($p=0.12$). The PWVao of >10 m/sec was found in 20 (19.2%) patients at baseline and in 22 (21.15%) after 60 months of follow-up and treatment. The number of patients with unidirectional changes in vessel wall stiffness indicators did not differ in the 3- and 60-month use of NSAIDs.

Conclusion. During 3-month NSAID therapy, the patients with AS showed a slight increase in PWVao in the absence of changes in the other indicators of vessel wall stiffness. At the same time, the mean values of PWVao remained within the normal range and its increase >10 m/sec was detected only in 20% of the patients. Long-term NSAID therapy in AS patients without cardiovascular diseases was unaccompanied by a change in the values of vessel wall stiffness and PWVao.

Keywords: ankylosing spondylitis; vessel wall stiffness; endothelial dysfunction; vascular re-modeling; cardiovascular safety; amtolmetin guacil; nimesulide; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Inna Zurabieva Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondkaryan EV, Aparkina AV. Vessel wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-41-46>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются лекарственными средствами первой линии при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и могут назначаться при этом заболевании длительно [1–3]. В связи с этим особенно важными представляются не только эффективность лечения, но и его безопасность, в том числе для сердечно-сосудистой системы [4–9].

Изучению влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему в популяции в целом посвящено большое число работ [10–15]. В то же время исследований сердечно-сосудистой безопасности НПВП у больных АС в краткосрочной и долгосрочной перспективе с анализом особенностей действия отдельных молекул и точными данными об их суммарной дозе немного [16, 17]. Перенос данных, полученных при исследованиях пациентов с одним воспалительным заболеванием суставов, на больных с другой ревматической патологией не всегда обоснован.

Учитывая важность ранней профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматическими заболеваниями, особый интерес представляет изучение начальных, доклинических изменений сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП и возможностей применения в клинической практике неинвазивных методов выявления дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистого ремоделирования как предикторов сердечно-сосудистых событий.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменений показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с активным АС без сердечно-сосудистых заболеваний на фоне краткосрочной и долгосрочной терапии НПВП.

Пациенты и методы. Представлены результаты открытого проспективного 12-недельного исследования КОРОНА («Эффективность и кардиоваскулярная безопасность применения амтолметин гуацила у пациентов с хронической болью в нижней части спины и контролируемой Артериальной гипертензией») и проспективного когортного одноцентрового исследования ПРОГРЕСС («ПРОГрамма мониторинга активности и функционального статуса пациентов со Спондилоартритами в Саратовской области»). Регистрационный номер ЕГИСУ 115021010143 от 10.02.2015 и № 01201376830 от 09.12.2013 соответственно. Исследования одобрены локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

В исследование включено 164 пациента старше 18 лет, отвечавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984) [18], которые подписали информированное согласие на участие в нем. Из них 60 больных вошли в исследование КОРОНА, а 104 пациента — в исследование ПРОГРЕСС.

Критерием включения в исследования являлось наличие боли в нижней части спины $\geq 4,0$ балла по визуальной аналоговой шкале. Допускалось наличие контролируемой артериальной гипертензии (АГ), под которой понимали достигнутый и стабильный уровень целевого артериального давления (АД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии с обязательным приемом амлодипина. Если пациент получал глюкокортикоиды (ГК), их доза (эквивалентная преднизолону) должна была оставаться стабильной в течение ≥ 2 нед, предшествовавших исходному визиту (день 1) и не превышать 10 мг/сут. Дозы метотрексата — МТ (≤ 25 мг/нед), сульфасалазина — СУЛЬФ ($\leq 3,0$ г/сут), антигипертензивных препаратов, анальгетиков должны были оставаться стабильными в течение ≥ 4 нед, предшествовавших исходному визиту (день 1). В случае приема анальгетиков их доза была стабильной на протяжении всего исследования.

Критериями исключения из исследований были: боль в нижней части спины травматического характера или острая боль в нижней части спины (продолжительностью < 3 мес); любые хронические заболевания в стадии обострения, внутривенное, внутримышечное или интра/периартикулярное введение ГК за ≤ 4 нед до скрининга; наличие противопоказаний к назначению амтолметин гуацила¹ (АМГ) согласно утвержденной инструкции; любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция на момент обследования, вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция; первичный или вторичный иммунодефицит; прием антикоагулянтов, двух дезагрегантов; острые психические заболевания, которые могли повлиять на способность пациента понимать требования исследования; фибромиалгия, алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 мес, предшествовавших исследованию; вакцинация живыми вакцинами за ≤ 12 нед до исходного визита; гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата; уровень гемоглобина < 85 г/л; число нейтрофи-

¹Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

лов <2000/мкл, число тромбоцитов <125 000/мкл; уровень глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, креатинина сыворотки крови >140 мкмоль/л для женщин или 160 мкмоль/л для мужчин; повышение активности аспаратаминотрансферазы, или аланинаминотрансферазы, или щелочной фосфатазы, или гамма-глутамилтранспептидазы более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или гиперреактивность бронхов, полиноз; другая тяжелая неконтролируемая патология желудочно-кишечного тракта, печеночной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем, онкогематологические заболевания.

Все пациенты, включенные в 3-месячное исследование КОРОНА, получали АМГ в суточной дозе 1800 мг в течение 14 дней с последующим переходом на дозу 600 мг/сут (деэскалационная схема).

В исследовании ПРОГРЕСС анализировали данные пациентов с АС, получавших нимесулид² по 200 мг/сут не менее 3 раз в неделю в режиме по требованию в течение 60 мес.

Для определения активности АС рассчитывали индекс активности BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) [19], изучали уровень СРБ, определяемого высокочувствительным методом (вЧСРБ) с применением реактивов фирмы Diasis (аппарат Hitachi). Для определения суммарной дозы принятого нимесулида рассчитывали индекс приема НПВП ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society), который составил $54,1 \pm 13,5\%$.

Для оценки жесткости сосудистой стенки изучали свойства пульсовой волны, регистрируемой посредством осциллометрии (Тензиоклиник, «Тензиомед», Венгрия) с расчетом индекса аугментации в аорте (AixAo), ЧСС³-корригированного индекса аугментации плечевой артерии (AixB) и скорости пульсовой волны в аорте (PWVAo).

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17 и Statistica 8.0 (StatSoft). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Для сравнения достоверности межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [20].

Результаты. По полу, возрасту, длительности и активности заболевания, суммарному расчетному риску фатальных сердечно-сосудистых событий пациенты, принимавшие АМГ и нимесулид, не различались (см. таблицу).

В ходе исследования у 60 больных, получавших АМГ, выявлены следующие изменения жесткости сосудистой стенки: уменьшение AixAo на $\geq 5\%$ у 17 (28,3%); увеличение AixB на $\geq 5\%$ у 17 (28,3%); ускорение PWVAo у 19 (31,7%). Различия с числом больных без изменений указанных показателей недостоверны ($p > 0,05$ для всех случаев).

Изменений средних значений индексов аугментации при назначении АМГ не установлено: AixAo исходно составил 13,5% [6,08; 22,08], в конце исследования — 14,25% [09,4; 24,25] ($p = 0,18$). У больных данной группы обнаружено некоторое повышение PWVAo: исходно она составляла 7,7 м/с [6,72; 9,41], а на 12-й неделе — 8,46 м/с [7,28; 9,96] ($p = 0,007$). При этом PWVAo >10 м/с, считающаяся фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, исходно была зафиксирована у 6 (10%) пациентов, а через 3 мес — у 12 (20%); различия недостоверны, $p > 0,05$). Таким образом, на фоне 12-недельной терапии АМГ повышение PWVAo >10 м/с встречалось редко, хотя и отмечено некоторое, в пределах нормы, увеличение средней PWVAo.

В ходе 5-летнего наблюдения за 104 пациентами, принимавшими нимесулид в режиме «по требованию», установлены следующие изменения жесткости сосудистой стенки: уменьшение AixAo на $\geq 5\%$ в 45 (43,3%) случаях; увеличение AixB на $\geq 5\%$ — также в 45 (43,3%); ускорение PWVAo — в 33 (31,7%). Различия с числом больных, у которых отсутствовали изменения указанных показателей, были недостоверны ($p > 0,05$).

Изменения средних значений индексов аугментации при назначении нимесулида не установлено: AixAo составил 21,5% [11,08; 34,25], на 12-й неделе — 18,25% [09,33; 26,28] ($p = 0,3$). При длительной терапии не выявлено изменений и PWVAo: исходно она достигала 7,6 м/с [6,56; 7,91], на 12-й неделе — 7,8 м/с [7,22; 8,1] ($p = 0,12$). PWVAo >10 м/с была выявлена исходно у 20 (19,2%) пациентов, через 60 мес — у 22 (21,15%) (различия недостоверны, $p > 0,05$).

При сравнении числа лиц, у которых зафиксированы односторонние изменения индексов аугментации и PWVAo при приеме АМГ в течение 3 мес и нимесулида в течение 60 мес, значимых различий не установлено.

Обсуждение. НПВП являются препаратами первой линии при лечении АС. Их действие ассоциируется со снижением клинической и лабораторной активности заболевания, а также с уменьшением выраженности острого воспаления в опорно-двигательном аппарате и уменьшением темпов прогрессирования его структурного повреждения [1–10]. В то же время прием НПВП может вызывать развитие нежелательных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек [4–6, 9–12]. Механизмы действия НПВП на желудочно-кишечный тракт хорошо изучены, появляются все новые способы повышения желудочно-кишечной безопасности при лечении этими препаратами, вместе с тем изучение особенностей влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему только начинается [21–23].

В настоящей работе мы представили результаты исследования изменений жесткости сосудистой стенки при при-

²Найз® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

³ЧСС — частота сердечных сокращений.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты, получавшие АМГ (n=60)	Пациенты, получавшие нимесулид (n=104)*
Средний возраст, годы	37,58±11,7	38,2±10,5
Мужчины, n (%)	39 (65)	66 (63,46)
Длительность заболевания, годы	10,2±9,65	12,0±7,2
Индекс SCORE	0,31 [0,04; 0,90]	0,38 [0,07; 1,34]
Курильщики, %	22 (36,7)	48 (46,15)
САД исходно, мм рт. ст.	129,8±15,2	126,6 ±11,3
ДАД исходно, мм рт. ст.	77±7,2	77,7±4,54
Общий ХС, ммоль/л	5,33±1,18	5,39±1,37
АГ, n (%)	41 (68,3)	72 (69,23)
ИМТ, кг/м ²	23,4 [20,07; 28,4]	24,8 [22,2; 27,3]
Прием иАПФ, n (%)	34 (56,7)	41 (39,2)
Прием диуретиков, n (%)	38 (63,3)	48 (46,15)
Прием блокаторов Са-каналов, n (%)	41 (68,3)	72 (69,23)
Прием статинов, n (%)	6 (10)	9 (8,62)
Прием МТ, n (%)	8 (13,3)	15 (14,42)
Прием СУЛЬФ, n (%)	6 (10)	15 (14,42)
Прием преднизолона, n (%)	31 (51,7)	41 (39,42)
Боль в нижней части спины, ЧРШ	5,5 [4,7; 7,0]	5,45 [4,23; 6,87]
Ночная боль в нижней части спины, ЧРШ	5,0 [4,0; 7,0]	5,3 [4,7; 7,1]
BASDAI, баллы	5,2 [4,6; 6,35]	5,4 [4,4; 6,75]

Примечание. * – данные на момент начала наблюдения. САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ИМТ – индекс массы тела; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.

менении НПВП. Особенность работы состояла в изучении краткосрочного и длительного влияния терапии НПВП на сосудистую стенку. Для исследований мы выбрали препараты с высокой желудочно-кишечной безопасностью (АМГ и нимесулид), что было обусловлено необходимостью их длительного применения (off-label) [8, 10, 21, 22].

В ходе исследования установлено, что средние значения индексов аугментации сосудистой стенки при применении НПВП не изменяются как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Эти данные согласуются с результатами применения ингибиторов фактора некроза опухоли α , которые указывают на отсутствие значимых изменений жесткости сосудистой стенки у больных АС даже при достижении значимого клинического и лабораторного улучшения [24]. При 3-месячном применении НПВП зафиксировано некоторое повышение PWVAo относительно исходного показателя, но при этом количество пациентов с PWVAo >10 м/с увеличилось незначительно. В исследовании продемонстрировано, что при длительном применении НПВП увеличения PWVAo по сравнению с исходным ее уровнем не наблюдалось. Полученный результат согласуется с данными Тайского регистра

(2015) больных АС: повышение риска сердечно-сосудистых событий в краткосрочной (до 3 мес) перспективе и снижение данного риска ниже популяционного при длительном (>12 мес) применении противовоспалительных средств у данной категории больных [16]. Сходные данные были получены G. Backland и соавт., которые показали, что при АС повышение риска смерти ассоциируется с редким приемом НПВП [17]. Возможно, полученные нами результаты также отражают процессы, лежащие в основе повышения риска сердечно-сосудистых событий в ранние сроки приема НПВП и уменьшение данного риска при длительном применении препаратов этой группы, скорее всего, за счет уменьшения дисфункции эндотелия на фоне снижения выраженности системного воспаления.

Таким образом, в настоящее время представляется целесообразным измерять PWVAo у пациентов с АС, недавно начавших прием НПВП, как исходно, так и в динамике лечения с оценкой изменения частоты и выраженности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в случаях повышения PWVAo. Это поможет определить значение PWVAo для прогноза нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме НПВП.

Выводы:

1. На фоне 3-месячной терапии НПВП у больных АС отмечено незначительное повышение PWVAo при отсутствии изменения других показателей жесткости сосудистой

стенки. При этом среднее значение PWVAo у пациентов оставалось в пределах нормы.

2. Длительный прием НПВП у больных АС без сердечно-сосудистых заболеваний не связан с изменением показателей жесткости сосудистой стенки и PWVAo.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендации группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). Научно-практическая ревматология. 2016;54(приложение 1):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring of efficacy and safety (draft recommendation group of experts on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):67-74. (In Russ.)].
- Song IH, Poddubny DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):929-38. doi: 10.1002/art.23275.
- Имаметдинова ГР, Чичасова НВ. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении заболеваний суставов. Русский медицинский журнал. 2015;23(25):1491-5. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of diseases of the joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(25):1491-5. (In Russ.)].
- Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики). Русский медицинский журнал. 2016;24(2):101-8. [Bashkova IB, Madyanov IV. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment (to help the General practitioner). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(2):101-8. (In Russ.)].
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Поддубный ДА. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):100-5. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Poddubnyi DA. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):100-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1281
- Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Полянская ОГ, Спицина МЮ. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности. Русский медицинский журнал. 2013;21(9):433-7. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Spitsina MYu. Prolonged use of nimesulide in real clinical practice: security issues. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(9):433-7. (In Russ.)].
- Anwar A, Anwar IJ, Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Nov;25(8):726-35. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006. Epub 2015 Mar 12.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкрян ЭВ. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА. Эффективная фармакотерапия. 2015;(47):4-10. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil (niseilat) in patients with ankylosing spondylitis: preliminary results of KORONA study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(47):4-10. (In Russ.)].
- Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, et al. The Association between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Blood Pressure Control in Hypertensive Patients and the Relation to Gender. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e92. doi: 10.1097/01.hjh.0000467599.09175.0f.
- Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008;31(2):143-58.
- Jajic Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacil in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):809-18.
- Coruzzi G, Coppelli G, Spaggiari S, et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacil: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase. *Dig Liver Dis*. 2002 Jun;34(6):403-10.
- Riezzo G, Chiloiro M, Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacil versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage. *Dig Dis Sci*. 2001 Aug;46(8):1797-804.
- Tsai WC, Ou TT, Yen JH, et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347. eCollection 2015.
- Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191. Epub 2011 Jul 21.
- 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.
- 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.
- Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA software]. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p.].
- Fosbol EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jul;3(4):395-405. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104. Epub 2010 Jun 8.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Акулова АИ, Апаркина АВ. Эффективность и кардиоваскулярная без-

опасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. Фарма-тека. 2016;(7):53-8. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Akulova AI, Aparkina AV. Efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease): final results of the KORONA study.

Поступила 01.08.2016

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.

Farmateka. 2016;(7):53-8. (In Russ.)].
23. Гайдукова ИЗ, Маслянский АЛ, По-лянская ОЛ и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрово-го исследования). Клиницист. 2015;9(3):28-33. [Gaidukova IZ, Maslyanskii AL, Polyanskaya OL, et al. Arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis (results of a multicenter study).

Klinitsist. 2015;9(3):28-33. (In Russ.)].
24. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treat-ment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):204-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes272. Epub 2012 Oct 13.

Валидация русскоязычной версии опросника Foot Functional Index (FFI)

Орлова Е.В., Сурнов А.В., Каратеев Д.Е., Амирджанова В.Н.

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

Опросник Foot Functional index (FFI) наиболее полно отражает функциональное состояние пациентов с патологией суставов стоп. Цель исследования — изучить психометрические свойства русскоязычной версии опросника FFI.

Пациенты и методы. Оценивались надежность, чувствительность и валидность русскоязычной версии опросника FFI у 55 пациентов с ревматоидным артритом (РА). Надежность проверялась путем оценки внутреннего постоянства (вычисление коэффициента Кронбаха α), воспроизводимость — с помощью «тест-ретест» анализа. Критериальная валидность оценивалась корреляционным анализом с индексами HAQ, RAPID3 и показателями визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли. Чувствительность индекса FFI изучалась путем сопоставления его динамики с изменениями индекса RAPID3 на фоне лечения.

Результаты. При оценке внутреннего постоянства был получен высокий коэффициент Кронбаха α (0,78). «Тест-ретест» анализ продемонстрировал выраженную корреляцию (0,83) между результатами первичного и повторного тестирования. При оценке критериальной валидности была обнаружена высокая или близкая к высокой взаимосвязь с коэффициентами RAPID3 (0,78), HAQ (0,69) и боли по ВАШ (0,76). В группе пациентов, у которых наблюдалось уменьшение степени активности заболевания по индексу RAPID3 с высокой ($16,2 \pm 4,1$) до умеренной ($10,5 \pm 5,2$), отмечалось более выраженное снижение индекса FFI ($\Delta FFI = 20,5 \pm 2,3$) по сравнению с группой, в которой значимой динамики активности заболевания не было ($\Delta FFI = 6,9 \pm 3,4$).

Выводы. FFI — надежный, валидный и чувствительный инструмент для оценки функционального состояния больных с поражением стоп при РА.

Ключевые слова: функциональный индекс стопы (FFI); ревматоидный артрит; валидация.

Контакты: Евгения Владиславовна Орлова; yevorlova@mail.ru

Для ссылки: Орлова ЕВ, Сурнов АВ, Каратеев ДЕ, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника Foot Functional index (FFI). Современная ревматология. 2016;10(3):47–51.

Validation of a Russian-language version of the Foot Functional Index (FFI) questionnaire

Orlova E.V., Surnov A.V., Karateev D.E., Amirdzhanova V.N.

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

The Foot Functional Index (FFI) questionnaire most completely reflects the functional status of patients with joint diseases of the feet.

Objective: to study the psychometric properties of a Russian-language version of the FFI questionnaire.

Patients and methods. The reliability, sensitivity, and validity of the Russian-language version of the FFI questionnaire were assessed in 55 patients with rheumatoid arthritis (RA). The investigators checked the reliability by assessing the internal consistency (calculating Cronbach's alpha) and reproducibility by a test-retest analysis. The criterion validity was evaluated by correlation analysis using HAQ, RAPID3, and pain visual analogue scale (VAS) scores. The sensitivity of FFI was studied by comparing its dynamics with RAPID3 changes during treatment.

Results. Evaluating the internal consistency yielded a high Cronbach's alpha (0.78). The test-retest analysis demonstrated a significant correlation (0.83) between the results of primary and secondary testing. Assessing the criterion validity showed a high or near-high relationship to the scores of RAPID3 (0.78), HAQ (0.69), and pain VAS (0.76). The group of patients who were observed to have a decrease in disease activity according to RAPID3 from a high (16.2 ± 4.1) to moderate (10.5 ± 5.2) degree displayed a more marked reduction in FFI ($\Delta FFI = 20.5 \pm 2.3$) than the group that did not exhibit significant changes in disease activity ($\Delta FFI = 6.9 \pm 3.4$).

Conclusion. FFI is a reliable, valid, and sensitive tool to evaluate the functional status of patients with foot diseases in RA.

Keywords: foot functional index (FFI); rheumatoid arthritis; validation.

Contact: Evgenia Vladislavovna Orlova; yevorlova@mail.ru

For reference: Orlova EV, Surnov AV, Karateev DE, Amirdzhanova VN. Validation of a Russian-language version of the Foot Functional Index (FFI) questionnaire. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):47–51.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-47-51>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, дебют которого в большинстве случаев связан преимущественно с поражением суставов кистей и стоп. Основные задачи терапии РА состоят в достижении ремиссии или (в ряде случаев) низкой активности заболевания, предотвращении структурного поражения суставов, нормализации функциональных и социальных возможностей пациента и как следствие — повышении качества жизни [1–3].

Учитывая высокую частоту поражения суставов стопы при РА, актуальным представляется изучение функциональной недостаточности и возможностей ее предотвращения или снижения при данной патологии [4, 5]. В современной литературе имеется относительно небольшое число исследований, посвященных проблеме ревматоидной стопы. Кроме того, в этих работах отсутствуют единый протокол и методология проведения исследований. Наиболее часто используемые методы для оценки нарушений функционального статуса пациента, вызванных поражением суставов стоп, — Foot Functional index (FFI), маршевая проба, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [6, 7]. При этом индекс FFI наиболее полно отражает функциональное состояние пациента с патологией стоп. Он специально разработан для оценки влияния поражения суставов стоп на функциональный статус пациента по таким критериям, как боль, функциональные ограничения и повседневная активность [6]. Зарубежными авторами этот инструмент применяется более 20 лет для оценки особенностей поражения стопы и функциональных нарушений при различных нозологиях (РА, остеоартроз, ювенильный РА, ортопедические заболевания) [6]. В настоящий момент в русскоязычной литературе, посвященной изучению патологии стоп при РА и других заболеваниях, нет данных о применении опросника FFI.

Цель исследования — оценить психометрические свойства русскоязычной версии опросника FFI и возможность его применения у больных РА с поражением стоп.

Пациенты и методы. Русскоязычная версия опросника FFI состоит из 17 пунктов, подразделенных на 3 категории: боль, функциональные ограничения, ограничения в повседневной деятельности [6]. Пациент самостоятельно отвечает на вопросы и ставит отметку на шкале от 0 (отсутствие боли и сложностей при выполнении соответствующих действий в течение последней недели) до 10 (максимальная боль или невозможность выполнить соответствующее действие без посторонней помощи в течение последней недели). Раздел «боль» состоит из 5 вопросов, оценивающих болевой синдром при различных нагрузках на стопы (первый шаг, ходьба, нагрузка стоя). Шкала «функциональные ограничения» содержит 9 вопросов, оценивающих сложность выполнения тех или иных действий в связи с поражением стоп (подъем/спуск по лестнице, ходьба на большие расстояния и т. д.). Шкала «ограничения активности» состоит из 3 вопросов, оценивающих общее ограничение и нарушения активности в домашней/уличной среде. Максимальное количество баллов составляет 100. Подсчет результатов производится по формуле: $FFI = X \cdot 100 / 170$.

Перед проведением исследования валидности русскоязычной версии выполнялась культурная и языковая адаптация опросника FFI, включающая следующие этапы:

— два прямых независимых перевода, осуществленных исследователями;

— оценка перевода экспертным комитетом;

— два обратных независимых перевода специалистами по лингвистике;

— оценка экспертным комитетом и формирование пилотной версии опросника;

— интервьюирование пациентов (10 больных) с целью выявить пожелания по более корректной и точной формулировке вопросов.

В исследование было включено 55 пациентов с диагнозом РА, соответствующим критериям Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR) 2010 г., 48 женщин и 7 мужчин в возрасте старше 18 лет ($48,6 \pm 24,2$ года), с давностью заболевания от 9 мес до 17 лет ($8,89 \pm 8,1$ года), находящихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой не менее 3 нед. Всем пациентам предлагалось трижды заполнить опросник FFI: при поступлении в клинику, через 3 дня и через 3 нед.

Результаты. Психометрические свойства опросника оценивали по следующим параметрам: надежность, валидность и чувствительность к изменениям.

Надежность — это способность опросника давать постоянные и точные измерения [8]. Выделяют два вида надежности: воспроизводимость и внутреннее постоянство. Воспроизводимость оценивается при помощи «тест-ретест» анализа, который заключается в повторном анкетировании пациентов через короткий промежуток времени при условии, что состояние здоровья пациентов не изменилось.

Из анкет 55 пациентов, включенных в анализ, при повторном анкетировании для «тест-ретест» анализа была взята 51 анкета тех пациентов, которые отметили, что состояние их здоровья на момент повторного анкетирования не изменилось. Коэффициент корреляции между результатами первичного ($FFI = 52,35 \pm 26,8$) и повторного ($FFI = 48,37 \pm 27,5$) анкетирования составил 0,83, что указывало на высокую воспроизводимость теста, т. е. вопросы больным были понятны, а совпадение результатов наблюдалось в 83% случаев.

Внутреннее постоянство оценивалось путем подсчета коэффициента Кронбаха α . Он составил 0,78, что свидетельствовало о достаточном уровне внутреннего постоянства теста.

Валидность — это способность опросника измерять ту основную характеристику, которая в него заложена [8]. Применительно к оценке валидности индекса FFI — это способность опросника отражать функциональные изменения состояния пациента, обусловленные поражением стоп. При этом внешняя и содержательная валидности оцениваются еще на стадии формирования опросника, а для языковой адаптации ключевую роль играет критериальная валидность. При оценке критериальной валидности рассматривается взаимосвязь результатов исследуемого опросника с результатами общепринятых инструментов исследования. В данном случае такими инструментами могут являться валидированные в Российской Федерации опросники Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), Rheumatology Assessment Patient Index Data (RAPID3) и визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), так как индекс FFI предполагает оценку функционального статуса, болевого синдрома и ограничений жизнедеятельности [9–11]. В зарубежной литературе для оценки критериальной валидности опросника FFI ранее использовались другие инструменты — опросник

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Критериальная валидность индекса FFI

Критерий	Коэффициент корреляции
HAQ	0,69
RAPID	0,78
ВАШ	0,76

Таблица 2. Характеристика групп пациентов при оценке чувствительности индекса FFI

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов, n	31	24
Пол, мужчины/женщины	5/26	2/22
Возраст, годы	46,9±21,3	50,2±19,7
Длительность заболевания, годы	8,2±7,1	9,1±7,4
Индекс RAPID3:		
первичное тестирование	16,2±4,1	8,2±3,7
повторное тестирование (через 3 нед)	10,5±5,2*	6,5±3,8
Индекс FFI:		
первичное тестирование	53,7±21,6	31,1±18,7
повторное тестирование (через 3 нед)	33,2±19,3*	24,2±15,3

* $p < 0,05$ — достоверность различий между первичным и повторным тестированием через 3 нед.

The Short Form-36 (SF-36), McMaster Toronto Arthritis patient preference questionnaire (MACTAR), University of California at Los Angeles (UCLA) activity scale и др. [12–15]. Но эти инструменты имели ряд недостатков. Результаты валидации индекса FFI при проведении адаптации на немецкий, итальянский, китайский и другие языки с использованием опросника SF-36 продемонстрировали, что необходимо использовать шкалы, не затрагивающие оценку психологического здоровья [12–15]. Другие инструменты (MACTAR, UCLA activity scale) показали посредственный уровень корреляции результатов с индексом FFI [11].

Результаты определения критериальной валидности представлены табл. 1. Высокие коэффициенты корреляции индекса FFI с индексами RAPID3 и ВАШ (0,78 и 0,76 соответственно) свидетельствовали об их тесной взаимосвязи. Коэффициент корреляции с индексом HAQ имел близкое к пограничному (между высокой и средней степенью корреляции) значение (0,69). Это, по-видимому, было связано с тем, что с помощью индекса HAQ оценивается степень выраженности нарушений не только при ходьбе, но и при выполнении других действий в повседневной жизнедеятельности (гигиена, уход за собой, прием пищи, подъем предметов и тому подобное), связанных в большей степени с функ-

циональными возможностями верхних конечностей. Кроме того, в индексе FFI большое значение придается оценке болевого синдрома, а при подсчете значения индекса HAQ выраженность боли не учитывается.

Следующим этапом валидации опросника FFI была оценка его чувствительности, т. е. способности давать достоверные результаты в соответствии с изменением состояния здоровья респондента [8]. Для оценки чувствительности опросника FFI пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия изменений по индексу RAPID3 на фоне стандартной медикаментозной терапии (метотрексат 15–25 мг/нед или лефлуноמיד 20 мг/сут, нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных дозах «по требованию», метилпреднизолон 4–8 мг/сут). В 1-ю группу вошли пациенты с РА, которые изначально имели высокую активность заболевания (RAPID3 > 12). В результате лечения в клинике она снизилась до умеренной (RAPID3 = 6,1–12). Во 2-ю группу включили пациентов, активность болезни у которых изначально была умеренной по индексу RAPID3 и на фоне лечения не изменилась (табл. 2).

Анализируя полученные данные, можно отметить, что у пациентов 1-й группы на фоне снижения активности заболевания в процессе лечения достоверно уменьшилось также значение индекса FFI ($p < 0,05$), в то время как у пациентов 2-й группы изменение индекса FFI было незначительным и статистически недостоверным ($p > 0,05$). Таким образом, при изменении состояния здоровья и снижении активности заболевания индекс FFI достоверно отражал динамику функционального состояния стопы.

Выводы:

1. Русскоязычная версия опросника FFI обладает хорошими психометрическими свойствами (надежность, валидность, чувствительность).

3. Индекс FFI является уникальным чувствительным инструментом для оценки функционального статуса больных РА с поражением стоп, так как содержит разделы оценки боли, функциональных нарушений и ограничения активности.

3. Индекс FFI может быть рекомендован к применению в клинической практике у больных РА с поражением суставов стоп для оценки функциональных нарушений, а также их динамики в процессе лечения.

Функциональный индекс стопы

Дата _____ ФИО _____ Возраст _____

Группа _____ Длительность боли в стопах (дней, данное обострение) _____

Этот опросник разработан для того, чтобы дать представление Вашему лечащему врачу о том, как боль в стопах влияет на Вашу повседневную жизнь. Мы бы хотели, чтобы Вы ответили на каждый из вопросов о проблемах со стопами (боль, сложность при выполнении каких-либо действий) **на протяжении 1 недели**, используя при этом шкалу от 0 (боли нет) до 10 (сильнейшая боль) баллов. Пожалуйста, прочтите каждый вопрос и поставьте соответствующий балл в графе напротив.

Боли нет 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Сильнейшая боль

Испытываете ли Вы боль...

1. утром, когда делаете первый шаг?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. когда ходите?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. когда стоите?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. к концу дня?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. Насколько выражена сильнейшая боль в стопах?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ответьте на следующие вопросы, учитывая при этом степень выраженности боли и ограничение в повседневной деятельности в течение **последней недели**.

Сложности не испытываю 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Значительные затруднения

Испытываете ли Вы затруднения...

6. при ходьбе по дому?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. при ходьбе по улице?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. при ходьбе на расстояние более 1 км?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. при подъеме по лестнице?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. при спуске по лестнице?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. когда встаете на цыпочки?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12. когда встаете со стула?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13. когда поднимаетесь на бордюр?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14. при беге или быстрой ходьбе?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ответьте на следующие вопросы, учитывая при этом степень выраженности боли и ограничение в повседневной деятельности в течение последней недели.

Никогда 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Постоянно

Как часто по времени Вы...

15. используете вспомогательные приспособления (трость, волкер, костыли, и т. д.) в домашних условиях?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16. используете вспомогательные приспособления (трость, волкер, костыли, и т. д.) на улице?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17. ограничены в физической активности?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Адаптировано из: Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. J Clin Epidemiol. 1991;44:561–70.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, 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.
2. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2012;(30):1504-9. [Karateev DE, Luchikhina EL. Modern strategy of therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;(30):1504-9. (In Russ.)].
3. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Булгакова НА. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):246-4. [Orlova EV, Karateev DE, Bulgakova NA. Treating rheumatoid arthritis to target: Russian version of international guidelines for patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(3):246-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1496.
4. Van der Leeden M, Steultjens MP, Ursum J, et al. Prevalence and course of forefoot impairments and walking disability in the first eight years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1596-602. doi: 10.1002/art.24188.
5. Goksel Karatepe A, Gunaydin R, Adibelli ZH, et al. Foot deformities in patients with rheumatoid arthritis: the relationship with foot functions. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(2):158-63.
6. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44(6):561-70.
7. Van der Leeden M, Steultjens MP, Terwee CB, et al. A systematic review of instruments measuring foot function, foot pain, and foot-related disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1257-69.
8. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ЮЛМА Медиа Групп; 2007. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [A guide to the study of quality of life in medicine]. Moscow: YuLMA Media Grupp; 2007. 320 p.]
9. Старкова АС, Амирджанова ВН. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40. [Starkova AS, Amirdzhanova VN. Validation of the russian-language version of the RAPID-3 questionnaire. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and practice.* 2011;49(4):36-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-59.
10. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ, Гориячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии Health Assessment Questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):59-64. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM, Goryachev DV, et al. Validation of the russian-language version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(2):59-64. (In Russ.)].
11. Landorf KB, Radford JA, Hudson S. Minimal important difference: Values for the Foot Health Status Questionnaire, Foot Function Index and Visual Analogue Scale. *The Foot.* 2008;(18):15-9.
12. Martinelli N, Scotto GM, Sartorelli E, et al. Reliability, validity and responsiveness of the Italian version of the Foot Function Index in patients with foot and ankle diseases. *Qual Life Res.* 2014 Feb;23(1):277-84. doi: 10.1007/s11136-013-0435-4. Epub 2013 May 21.
13. Naal FD, Impellizzeri FM, Huber M, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Foot Function Index for use in German-speaking patients with foot complaints. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(2):111-8.
14. Wu SH, Liang HW, Hou WH. Reliability and validity of the Taiwan Chinese version of the Foot Function Index. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(2):111.
15. Pourtier-Piotte C, Pereira B, Soubrier M, et al. French validation of the Foot Function Index (FFI). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015 Oct;58(5):276-82. doi: 10.1016/j.rehab.2015.07.003. Epub 2015 Sep 4.

Поступила 21.07.2016

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

Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)

Каратеев Д.Е.¹, Абдулганиева Д.И.², Бабаева А.Р.³, Баранов А.А.⁴, Евстигнеева Л.П.⁵, Иванова О.Н.⁶,

Лукина Г.В.^{1,7}, Лучихина Е.Л.¹, Мазуров В.И.⁸, Миссюк А.С.¹, Семагина О.В.⁹, Сизиков А.Э.¹⁰, Сороцкая В.Н.¹¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия; ³Городская клиническая больница №4, Волгоград, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁶ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁸ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ГБУЗ «Самарская областная больница им. М.И. Калинина», Самара, Россия; ¹⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; ¹¹ГБУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138; ³400065, Волгоград, Ополченская ул., 40; ⁴150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁶394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ⁷111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ⁸191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ⁹443095, Самара, Ташкентская ул., 159; ¹⁰630047, Новосибирск, ул. Залесского 2/1; ¹¹300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

Тофацитиниб (ТОФА) — представитель нового класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — является перспективным лекарственным средством для лечения ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний. В статье представлен российский опыт применения ТОФА для лечения тяжелого РА.

Пациенты и методы. 101 больному РА (18 мужчин, 83 женщины, средний возраст $51,03 \pm 11,28$ года, средняя длительность болезни $105,4 \pm 81,43$ мес), позитивному по ревматоидному фактору (89,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (74,7%), резистентному к терапии синтетическими БПВП — с-БПВП (80,2%) и генно-инженерными биологическими препаратами (19,8%), был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день с возможностью при необходимости двукратного повышения дозы. ТОФА применялся в монотерапии ($n=9$), в комбинации с метотрексатом — МТ ($n=75$) или с другими с-БПВП ($n=17$). Оценивались достижение низкой активности заболевания (НАЗ) и клинической ремиссии к 3 и 6 мес лечения по индексам DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, а также параметры безопасности и переносимости.

Результаты. Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных ТОФА был отменен досрочно в среднем через $2,75 \pm 0,71$ мес. Первичная конечная точка — НАЗ (включая достижение ремиссии) — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ($\leq 3,2$) у 34,7% больных, по индексу SDAI (≤ 11) — у 47,5%, CDAI (≤ 10) — у 48,5%, вторичная конечная точка — достижение клинической ремиссии — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ($\leq 2,6$) у 17,8% больных, по индексу SDAI ($\leq 3,3$) — у 8,9%, CDAI ($\leq 2,8$) — у 6,9%. При сочетании ТОФА с МТ частота его отмен была значительно ниже (2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (29,4%), а также при назначении в монотерапии (11,1%; $p < 0,01$). Достижение НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения отмечалось чаще при назначении ТОФА в комбинации с МТ, чем при других схемах лечения. За время наблюдения в рамках клинического исследования летальных исходов и серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Только у 2 пациентов НЯ были причиной отмены ТОФА.

Выводы. Применение ТОФА при РА эффективно в отношении достижения НАЗ у больных, недостаточно отвечающих на с-БПВП и биологические БПВП. Назначение препарата позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиться НАЗ у половины больных, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; резистентность к терапии; базисные противовоспалительные препараты; тофацитиниб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2016;10(3):52–61.

Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study

Karateev D.E.¹, Abduganieva D.E.², Babaeva A.R.³, Baranov A.A.⁴, Evstigneeva L.P.⁵, Ivanova O.N.⁶, Lukina G.V.^{1,7}, Luchikhina E.L.¹, Mazurov V.I.⁸, Misiyuk A.S.¹, Semagina O.V.⁹, Sizikov A.E.¹⁰, Sorotskaya V.N.¹¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; ³City Clinical Hospital Four, Volgograd, Russia; ⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ⁶Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁷Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁹M.I. Kalinin Samara Regional Hospital, Samara, Russia; ¹⁰Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ¹¹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²138, Orenburgsky Road, Kazan, Republic of Tatarstan 420064; ³40, Opolchenskaya St., Volgograd 400065; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁵185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ⁶151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ⁷86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123; ⁸41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁹159, Tashkentskaya St., Samara 443095; ¹⁰2/1, Zalessky St., Novosibirsk 630047; ¹¹1a, Yablochkov St., Tula 300053

Tofacitinib (TOFA), a member of a new class of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), is a promising medication for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other immunoinflammatory diseases. The paper describes the Russian experience with TOFA used to treat severe RA.

Patients and methods. 101 RA patients (18 men and 83 women; mean age, 51.03±11.28 years; mean disease duration, 105.4±81.43 months) who were positive for rheumatoid factor (89.1%) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (74.7%) and resistant to therapy with synthetic DMARDs (sDMARDs) (80.2%) and biological agents (19.8%) were given TOFA at a dose of 5 mg twice daily, which could be doubled if necessary. TOFA was used alone (n=9) or in combination with methotrexate (MT) (n=75) or other sDMARDs (n=17). The achievement of low disease activity (LDA) and clinical remission at 3 and 6 months of treatment by DAS28-ESR SDAI, and CDAI scores, and the indices of safety and tolerability were assessed.

Results. A total of 93 (92.1%) of the 101 patients completed a 24-week period of the investigation. 8 (7.9%) patients prematurely discontinued TOFA after an average of 2.75±0.71 months. At the end of the study, the patients achieved the primary endpoint (LDA including remission) in terms of DAS28-ESR ≤3.2 (34.7%), SDAI ≤11 (47.5%), and CDAI ≤10 (48.5%) and the secondary endpoints (clinical remission) in terms of DAS28-ESR ≤2.6 (17.8%), SDAI ≤3.3 (8.9%), and CDAI ≤2.8 (6.9%). When TOFA was combined with MT, the discontinuation rate for the former was significantly lower (2.7%) than when TOFA was used in combination with other sDMARDs (29.4%) or alone (11.1%; p<0.01). At 3 and 6 months of follow-up, LDA was achieved more frequently when TOFA was combined with MT than when other treatment regimens were used. Fatal outcomes and serious adverse events (AEs), as AEs previously undescribed in the literature, were not seen during a follow-up within the framework of the clinical trial. Only 2 patients discontinued TOFA because of AEs.

Conclusion. The use of TOFA in RA is effective in achieving LDA in patients unresponsive to sDMARDs and biological DMARDs. The prescription of the drug makes it possible to monitor the activity of the inflammatory process and, with its sufficient safety and good tolerability, to achieve LDA in half of the patients, including those with multidrug resistance.

Keywords: rheumatoid resistance; therapy resistance; disease-modifying antirheumatic drugs; tofacitinib.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE, Abduganieva DE, Babaeva AR, et al. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):52–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-52-61>

За последние годы в лечении ревматоидного артрита (РА) достигнут существенный прогресс. Несмотря на это сохраняется потребность в расширении терапевтических возможностей при этом заболевании. Лечение РА в настоящее время строится по принципам «Лечения до достижения цели» («Treat to target» — T2T) [1], стратегия лечения направлена на максимально быстрое достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности заболевания (НАЗ), что требует от врача тщательного контроля и при необходимости использования большого арсенала лекарственных средств [2], включая метотрексат (MT) и другие синтетические базисные противовоспалительные препараты (с-БПВП), а также генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП). Российские программы исследований РАДИКАЛ [3] и РЕМАРКА [4] демонстрируют реальную возможность достижения НАЗ и ремиссии в отечественной клинической практике с помощью активного применения этих средств. Вместе в тем по мере накопления российского и международного опыта в ревматологической практике все четче обозначается проблема оптимизации применения с-БПВП и ГИБП [5]. Помимо выбора препаратов 1-го, 2-го и 3-го ряда терапии, когда в долговременной перспективе одним из важнейших становится вопрос о возможности прогнозирования длительного сохранения первоначально достигнутого ответа на лечение [6], серьезной задачей становится преодоление лекарственной резистентности, которая

в случае ГИБП часто обусловлена иммуногенностью биологических молекул [7].

Появление нового класса таргетных с-БПВП («малых молекул») — синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути, — открывает новые возможности для терапии РА. Несмотря на чрезвычайно активную разработку этого направления фармакологии, в клинической практике пока применяется только представитель группы ингибиторов Янус-киназ [8] тофацитиниб¹ (ТОФА) [9], который в России зарегистрирован для лечения средне-тяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько с-БПВП, включая МТ. ТОФА является низкомолекулярным препаратом для приема внутрь (назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью повышения дозы до 10 мг 2 раза в день, как в сочетании с МТ, так и в монотерапии). Благодаря уникальности механизма действия ТОФА близок к ГИБП по биологическим эффектам и терапевтическим характеристикам [8, 9]. Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных РА (применение в монотерапии и у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли α — иФНО α) была показана в рамках контролируемых исследований [10–12], в том числе в продленных фазах [13]. Уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в российской практике: описания клинических случаев [14–16] и предварительные результаты исследования РЕМАРКА (включение ТОФА в стратегию Т2Т) [17].

Тем не менее сейчас мы находимся на начальном этапе изучения ТОФА при РА, поскольку практический опыт его использования ограничен и место препарата окончательно не определено. Так, в текущей версии рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению РА [18] ТОФА представлен преимущественно как препарат 3-го ряда, который назначают при недостаточном ответе на иФНО α . В то же время в официальной инструкции по применению ТОФА описан как препарат 2-го ряда у пациентов с неадекватным ответом на с-БПВП.

Данная работа представляет собой открытое 6-месячное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА из 10 различных регионов Российской Федерации.

Цель — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) и другими с-БПВП в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Первичные конечные точки

1. Определить возможности достижения НАЗ с помощью комбинации ТОФА и МТ, включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

Вторичные конечные точки

1. Определить возможность достижения ремиссии с помощью комбинации ТОФА и МТ, включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

2. Оценить безопасность комбинации ТОФА с МТ на репрезентативной выборке российской популяции.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Информированное согласие, подписанное пациентом.
3. РА высокой или средней степени активности² в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [19].
4. Пациенту уже назначен ТОФА.
5. Длительность болезни (с момента появления симптомов) — 12 мес и более.
6. Недостаточный эффект предшествующей терапии МТ в адекватной (не менее 15 мг/нед) или максимально переносимой дозе либо непереносимость МТ.
7. В случае, если ранее применялись ГИБП, окончание терапии ГИБП (кроме ритуксимаба — РТМ) не менее чем за 3 мес до включения в исследование, РТМ — не менее чем за 6 мес.
8. Пациенту назначена сопутствующая терапия в соответствии с принятыми ограничениями (см. ниже).
9. Отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста.
10. Использование контрацепции мужчинами и женщинами детородного возраста во время участия в программе.

Критерии исключения:

1. Активный туберкулез, положительная проба Манту (папула ≥ 5 мм) и/или подозрительные на активный туберкулезный процесс рентгенологические изменения в легких в сочетании с положительным диаскинтестом или квантифероновым тестом.
2. Показатели общего анализа крови:
 - гемоглобин <90 г/л (9 г/дл) или гематокрит $>30\%$;
 - лейкоциты $<3,0 \cdot 10^9$ /л;
 - абсолютное число нейтрофилов $<1,0 \cdot 10^9$ /л.
3. Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции), ВИЧ-инфицирование, положительный тест на сифилис.
4. Онкологические заболевания в анамнезе в предшествующие 10 лет.
5. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.
6. Активная бактериальная или вирусная инфекция в настоящее время.
7. Беременность и кормление грудью.
8. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
9. Рецидивирующий Herpes zoster (более 1 эпизода), или диссеминированный Herpes zoster (1 эпизод), или диссеминированный Herpes simplex (1 эпизод) в анамнезе.
10. Вакцинация живыми вакцинами в течение 6 мес до начала исследования.

При наличии хотя бы одного из этих критериев больного не включали в исследование.

Всего в исследовании участвовал 101 пациент с активным РА (исследовательская группа) из 10 исследовательских центров 10 городов Российской Федерации. Исследование координировала рабочая группа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва (Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.С. Мисиук).

Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ. Также в исследование могли быть

¹Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

²Активность РА определяется на основании следующих критериев: активность на момент включения SDAI ≥ 11 или DAS28 $\geq 3,2$; ЧПС ≥ 3 ; ЧБС ≥ 3 ; СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч либо СРБ ≥ 10 мг/л.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА (n=101)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужской женский	18 (17,8) 83 (82,2)
Возраст, годы	51,03±11,274
Длительность симптомов, мес	105,4±81,43
РФ-позитивные, n (%)	90 (89,1)
АЦЦП-позитивные*, n (%)	65 (74,7)
Эрозивный артрит, n (%)	84 (83,2)
Стадия (по Штейнброкеру), n (%): I II III IV	2 (2) 42 (41,6) 43 (42,6) 14 (13,9)
Функциональный класс, n (%): I II III IV	4 (4) 63 (62,4) 32 (31,7) 2 (2)
Курение, n (%)	13 (12,9)
Употребление алкоголя, n (%)	7 (6,9)
Рост, см	165,33±8,455
Масса тела, кг	71,86±13,116
ИМТ, кг/м ²	26,269±4,426
ЧПС (из 66)	11,04±8,19
ЧБС (из 68)	18,71±11,498
СОЭ, мм/ч	38,32±23,85
СРБ, мг/л	32,51±42,91
DAS28	6,07±1,005
SDAI	37,903±13,285
CDAI	34,65±12,417
HAQ	1,735±0,573

*Всего обследовано на АЦЦП 87 больных, у 14 пациентов тестирование на АЦЦП не проводилось. ИМТ — индекс массы тела.

включены пациенты с непереносимостью МТ, которым была назначена комбинация с другими с-БПВП или монотерапия ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) перорально. Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали Российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [20]. Каждые 3 мес пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, на основании динамики индексов активности (DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI), рекомендованных для оценки клинической ремиссии и НАЗ [21, 22], оценивался успех терапии, при необходимости можно было повышать дозу ТОФА до 20 мг/сут

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с РА (n=101) до включения в исследование

Показатель	Значение
с-БПВП, n (%), в том числе: МТ ЛЕФ СУЛЬФ ГХ АЗА	101 (100) 100 (99) 30 (29,7) 35 (34,7) 12 (11,9) 1 (1)
Среднее количество с-БПВП в анамнезе	1,74±0,856
ГК внутрь, n (%), в том числе: МП средняя доза, мг/сут преднизолон средняя доза, мг/сут	50 (49,5) 31 (30,7) 3,87±3,191 19 (18,8) 4,76±6,295
Биологические БПВП (ГИБП), n (%), в том числе: ИНФ АДА ЭТЦ АБЦ РТМ ТЦЗ	20 (19,8) 8 (7,9) 3 (2,97) 4 (3,96) 3 (2,97) 8 (7,9) 4 (3,96)
Количество ГИБП в анамнезе: 1 2 3	14 (13,9) 2 (2) 4 (3,96)

Примечание. ГХ — гидроксихлорохин; АЗА — азатиоприн; МП — метилпреднизолон; ИНФ — инфликсимаб; АДА — адалимумаб; ЭТЦ — этанерцепт; АБЦ — абатацепт; ТЦЗ — тоцилизумаб.

(5 мг 2 раза в день). В период исследования допускалась следующая сопутствующая терапия: МТ в виде подкожных инъекций или перорально, в течение как минимум 12 нед до начала приема изучаемого препарата, глюкокортикоиды (ГК) внутрь — преднизолон до 10 мг/сут, метилпреднизолон до 8 мг/сут (если назначен не менее чем за 30 дней до включения в исследование), внутрисуставное введение ГК не чаще 3 раз в 3 мес, нестероидные противовоспалительные препараты в зарегистрированных дозах. Терапия сопутствующих заболеваний, назначенная в соответствии с показаниями, могла применяться без ограничений с учетом лекарственных взаимодействий.

Пациенты и методы. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Соотношение мужчин и женщин, средний возраст, антропометрические параметры были типичными для больных РА, участвующих в клинических исследованиях. У больных имелись развернутая и поздняя стадии РА, длительность болезни составляла 105,4 мес (8,8 года). Клинические и лабораторные параметры, индексы активности соответствовали в среднем высокой активности РА. Иммунологические параметры (частота выявления ревматоидного фактора — РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП), а также наличие эрозивного процесса у подавляющего числа больных свидетельствовали о тяжелом течении болезни.

В табл. 2 представлена терапия, применявшаяся для лечения РА до включения пациентов в исследование. До начала исследования все больные получали с-БПВП (в среднем

1,74 препарата), среди которых наиболее часто использовался МТ (99%), в том числе продолжали терапию МТ на момент включения в исследование 75 (74,3%) больных; средняя доза МТ составила $16,21 \pm 3,79$ мг/нед. Различные ГИБП в анамнезе получали 20 (19,8%) пациентов, в том числе 6 — два-три ГИБП. Таким образом, ТОФА был назначен в качестве препарата 2-го ряда (после неудачной терапии с-БПВП) 81 (80,2%) больному и в качестве препарата 3-го ряда (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП) — 20 (19,8%).

Оценивали данные анамнеза (длительность заболевания и его основные характеристики, сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях и приеме или назначении всех рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов), демографические, антропометрические (рост, масса тела) параметры. Клинический осмотр пациентов, который проводил ревматолог, включал: стандартный физикальный осмотр, оценку суставного статуса, подсчет индексов активности, заполнение опросников HAQ, EQ 5D, SF-36, FACIT. Кроме того, выполняли лабораторные исследования (общий клинический анализ крови, биохимические показатели, СОЭ по Вестергрену, СРБ, РФ, АЦЦП или антитела к модифицированному цитруллинированному виментину — АМЦВ, общий анализ мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста). На этапе скрининга всех больных обследовали на латентную туберкулезную инфекцию: туберкулиновая проба (проба Манту), диаскинтест или квантифероновый тест (при положительной пробе Манту и/или подозрительных на активный туберкулезный процесс рентгенологических изменений в легких), рентгенография органов грудной клетки обзорная (при подозрительных на активный туберкулезный процесс рентгенологических изменениях в легких было возможно проведение компьютерной томографии). Активность РА оценивали по следующим параметрам: общая оценка состояния здоровья больным (ООЗБ) по ВАШ (в мм), общая оценка активности болезни врачом (ООАВ) по ВАШ (в мм), число припухших (ЧПС) и число болезненных (ЧБС) суставов из 28, СОЭ (в мм/ч), СРБ (в мг/дл). При подсчете использовалось значение СОЭ по Вестергрену. Оценка активности болезни проводилась с помощью следующих индексов: SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ (градации: ремиссия — $SDAI \leq 3,3$, $HA3 - 3,3 < SDAI \leq 11$, умеренная активность болезни — $11 < SDAI < 26$, высокая активность болезни — $SDAI \geq 26$); CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ (градации: ремиссия — $CDAI \leq 2,8$, $HA3 - 2,8 < CDAI \leq 10$, умеренная активность болезни — $10 < CDAI < 22$, высокая активность болезни — $CDAI \geq 22$); DAS28 = $0,56 \sqrt{ЧБС} + 0,28 \sqrt{ЧПС} + 0,70 \ln COЭ + 0,014 ООЗБ$ (градации: ремиссия — $DAS28 < 2,6$, $HA3 - 2,6 < DAS28 \leq 3,2$, умеренная активность болезни — $3,2 < DAS28 < 5,1$, высокая активность болезни — $DAS28 \geq 5,1$).

Статистический анализ

При статистическом анализе для оценки первичных и вторичных конечных точек применялся метод ИТТ («intention to treat» — «попытка лечения»), согласно которому пациенты, выбывшие из исследования, оценивались как не достигшие конечных точек. Для оценки дополнительных параметров в динамике применялся анализ показателей у пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol analysis).

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для анализа ка-

чественных переменных применяли абсолютные и относительные показатели. Уровень достоверности соответствовал 0,05. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation), медиана (Median), перцентили (Percentiles). Для описания качественных демографических признаков (например, пола) приведены абсолютные значения и частотные показатели (в %). Применяли методы статистического анализа: χ^2 -квадрат, точный тест Фишера, Т-тест Стьюдента для независимых и парных выборок, при наличии большого разброса показателей (большого стандартного отклонения) использовали непараметрические статистические методы (Вилкоксона, Манна—Уитни).

Результаты

Терапия исследуемым препаратом и основные результаты лечения

Из 101 пациента 93 (92,1%) получали ТОФА в комбинации с с-БПВП, в том числе 75 (74,3%) больных — в комбинации с МТ (в средней дозе $16,21 \pm 3,79$ мг/нед) и 17 (16,8%) — в комбинации с другими с-БПВП (лефлуномидом — ЛЕФ или сульфасалазином — СУЛЬФ); 9 (8,9%) пациентам была назначена монотерапия ТОФА. Всем больным при исходном визите был назначен ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день). В дальнейшем у 12 (11,9%) по решению врачей-исследователей его доза была повышена: у 11 больных — до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день) и у 1 — до 15 мг/сут (10 мг в первый прием и 5 мг во второй прием ежедневно). Повышенные дозы были проведены на 8–12-й неделе лечения, в среднем через $11,5 \pm 1,41$ нед наблюдения.

Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных исследуемый препарат был отменен досрочно (в среднем через $2,75 \pm 0,71$ мес): у 7 больных — после 3 мес лечения, у 1 — после 1 мес.

Причины отмены:

1. Недостаточный ответ на лечение — у 3 (2,97%) больных.
2. Недостаточный ответ на лечение и обострение РА — у 1 (0,99%) пациента.
3. Нежелательные явления (НЯ) — у 2 (1,98 %) больных, в том числе повышение артериального давления (АД), тахикардия, одышка — у 1 (0,99%) пациента, и язвы во рту — также у 1 (0,99%).
4. Отзыв информированного согласия на участие в исследовании — у 2 (1,98%) больных.

Достижение первичной конечной точки (ИТТ-анализ) в соответствии с разными индексами активности представлено в табл. 3. Первичная конечная точка — $HA3$ (включая достижение ремиссии) — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-СОЭ ($\leq 3,2$) у 34,7% больных, по индексу SDAI (≤ 11) у 47,5%, CDAI (≤ 10) у 48,5%. Достижение вторичной конечной точки (ИТТ-анализ) в соответствии с разными индексами активности представлено в той же таблице. Вторичная конечная точка — достижение клинической ремиссии — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-СОЭ ($\leq 2,6$) — у 17,8% больных, по индексу SDAI ($\leq 3,3$) — у 8,9%, CDAI ($\leq 2,8$) — у 6,9%.

Динамика показателей активности заболевания

Сравнение клинических (ЧБС, ЧПС) и лабораторных (СОЭ, СРБ) параметров активности болезни при первом и последующих визитах (1, 2, 3 и 6 мес) представлено в табл. 4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Достижение НАЗ (включая ремиссию) и клинической ремиссии на фоне терапии ТОФА (анализ ITT); $n=101$; n (%)

Значение индекса активности	3 мес	6 мес
НАЗ (включая ремиссию)		
DAS28 $\leq$ 3,2	22 (21,8)	35 (34,7)
SDAI $\leq$ 11	33 (32,7)	48 (47,5)
CDAI $\leq$ 10	31 (30,7)	49 (48,5)
Клиническая ремиссия		
DAS28 $\leq$ 2,6	12 (11,9)	18 (17,8)
SDAI $\leq$ 3,3	9 (8,9)	9 (8,9)
CDAI $\leq$ 2,8	7 (6,9)	7 (6,9)

Достоверное снижение ЧПС, ЧБС и СОЭ зафиксировано уже через 1 мес после начала терапии, и в дальнейшем наблюдалась тенденция к улучшению. Данные табл. 4 также отражают динамику индексов активности DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА (анализ per protocol, $n=93$). Достоверное снижение всех указанных выше индексов отмечалось уже к 3 мес наблюдения, к 6 мес средние значения индексов активности приближались к низкой степени активности РА, а функциональный индекс HAQ был <1 ($0,95 \pm 0,63$), что соответствует незначительному снижению функциональной активности в повседневной жизни (activity in daily living).

Влияние методики назначения и схемы терапии ТОФА на результаты лечения

Закончили исследование 74 больных, которым ТОФА был назначен после неудачной терапии с-БПВП (2-й ряд терапии) и 19 больных, у которых ТОФА применялся после неудачного предшествовавшего лечения с включением с-БПВП и ГИБП (3-й ряд терапии). Частота отмен ТОФА не различалась в зависимости от того, был ли он назначен в качестве препарата 2-го или 3-го ряда терапии. В то же время при сочетании ТОФА с МТ частота его отмен была значи-

тельно ниже (у 2 из 75 больных, или 2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (у 5 из 17 пациентов, или 29,4%), а также при назначении в монотерапии (у 1 больного, или 11,1%), различия достоверны ($p<0,01$).

Анализ причин отмены показал следующее. Из 2 пациентов, у которых ТОФА был отменен из-за НЯ, один получал ТОФА в сочетании с МТ, а другой — в сочетании с другим с-БПВП (ЛЕФ). Из 2 больных, отозвавшихся информированное согласие на участие в исследовании, 1 получал ТОФА в сочетании с МТ, другой — в сочетании с другим с-БПВП (ЛЕФ). Среди 4 пациентов, у которых причиной отмены ТОФА была недостаточная эффективность терапии, включая

обострение РА, 3 получали ТОФА в комбинации с с-БПВП и 1 — в монотерапии. Таким образом, различия в частоте отмен ТОФА между подгруппами больных с разными схемами терапии были связаны преимущественно с отменами из-за недостаточного ответа на терапию у больных, получавших комбинацию ТОФА с ЛЕФ или СУЛЬФ.

Изменения индексов активности РА DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ в динамике у пациентов при назначении ТОФА во 2-м и в 3-м ряду терапии демонстрирует табл. 5. Для всех указанных индексов различия между исходным значением и значениями на 3-м и 6-м месяцах наблюдения были статистически высоко достоверны ($p<0,01$). В то же время во всех случаях различия между группами 2-го и 3-го ряда терапии оказались статистически недостоверными ($p>0,05$), т. е. ТОФА в отношении активности и функции у больных РА был одинаково эффективен независимо от того, назначали его после неудачной терапии только с-БПВП или также ГИБП.

В табл. 5 также представлены данные, характеризующие достижение НАЗ (включая ремиссию) к 3 и 6 мес наблюдения в зависимости от применения ТОФА в 2-м и 3-м рядах терапии. Достоверных различий по этому целевому

Таблица 4. Динамика основных индивидуальных клинических параметров, индексов активности DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА (анализ per protocol); $n=93$

Параметр	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
ЧПС (из 66)	11,25 $\pm$ 8,4	5,55 $\pm$ 5,29*	4,09 $\pm$ 4,43*	3,62 $\pm$ 4,32*	2,14 $\pm$ 2,78*
ЧБС (из 68)	18,4 $\pm$ 11,25	11,15 $\pm$ 8,99*	9,54 $\pm$ 9,26*	8,17 $\pm$ 8,6*	5,87 $\pm$ 6,69*
СОЭ**, мм/ч	37,91 $\pm$ 23,88	24,38 $\pm$ 17,87*	24,83 $\pm$ 17,19*	23,67 $\pm$ 17,46*	22,01 $\pm$ 15,93*
СРБ, мг/л	32,8 $\pm$ 42,6	—	9,76 $\pm$ 22,59*	—	7,79 $\pm$ 11,77*
DAS28-СОЭ	6,05 $\pm$ 1,01	—	4,09 $\pm$ 1,26*	—	3,67 $\pm$ 1,19*
SDAI	37,67 $\pm$ 13,45	—	16,55 $\pm$ 10,71*	—	12,77 $\pm$ 8,54*
CDAI	34,39 $\pm$ 12,42	—	15,67 $\pm$ 10,04*	—	11,99 $\pm$ 8,22*
HAQ	1,72 $\pm$ 0,58	—	1,06 $\pm$ 0,61*	—	0,95 $\pm$ 0,63*

* $p<0,01$ по сравнению с исходным параметром.

**По методу Вестергрена.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Частота достижения НАЗ (включая ремиссию) в зависимости от методики назначения и схемы применения ТОФА

Терапия	3 мес наблюдения (n=101)	6 мес наблюдения (n=93)
Применение ТОФА во 2-м и 3-м рядах терапии*		
<i>DAS28-CO3 ≤ 3,2</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	18 (22,2)	27 (36,5)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	4 (20,0)	8 (42,1)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	28 (34,6)	37 (50,0)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	5 (25,0)	11 (57,9)
<i>CDAI ≤ 11</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	26 (32,1)	38 (51,4)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	5 (25,0)	11 (57,9)
Применение ТОФА в монотерапии или в сочетании с с-БПВП**		
<i>DAS28-CO3 ≤ 3,2</i>		
Монотерапия ТОФА	1 (11,1)	1 (12,5)
ТОФА + МТ	19 (25,3)	30 (41,1)
ТОФА + другие с-БПВП	2 (11,8)	4 (33,3)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
Монотерапия ТОФА	2 (22,2)	2 (25,0)
ТОФА + МТ	29 (38,7) [†]	43 (59,8) [†]
ТОФА + другие с-БПВП	2 (11,8) [†]	3 (25,0) [†]
<i>CDAI ≤ 11</i>		
Монотерапия ТОФА	1 (11,1)	2 (25,0)
ТОФА + МТ	29 (38,7) ^{††}	44 (60,3) [†]
ТОФА + другие с-БПВП	1 (5,9) ^{††}	2 (25,0) [†]
Применение ТОФА в стандартной дозе 5 мг 2 раза в день или с повышением дозы до 10 мг 2 раза в день***		
<i>DAS28-CO3 ≤ 3,2</i>		
Без повышения дозы ТОФА	20 (22,5)	30 (36,6)
С повышением дозы ТОФА	2 (16,7)	5 (45,5)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
Без повышения дозы ТОФА	31 (34,8)	41 (50,0)
С повышением дозы ТОФА	2 (16,7)	7 (63,6)
<i>CDAI ≤ 11</i>		
Без повышения дозы ТОФА	28 (31,5)	40 (48,8)
С повышением дозы ТОФА	3 (25,0)	7 (63,6)

Примечание. В скобках указано: * — процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА во 2-м ряду терапии (n=81 на 3-м месяце наблюдения и n=74 на 6-м месяце наблюдения) и в 3-м ряду терапии (n=20 на 3-м месяце наблюдения и n=19 на 6-м месяце наблюдения); ** — процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА в монотерапии (n=9 на 3-м месяце наблюдения и n=8 на 6-м месяце наблюдения), в комбинации с МТ (n=75 на 3-м месяце наблюдения и n=73 на 6-м месяце наблюдения) и в комбинации с другими с-БПВП (n=17 на 3-м месяце наблюдения и n=12 на 6-м месяце наблюдения); *** — процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА без повышения дозы (n=89 на 3-м месяце наблюдения и n=82 на 6-м месяце наблюдения) и с повышением дозы до 15–20 мг/сут (n=12 на 3-м месяце наблюдения и n=11 на 6-м месяце наблюдения).

[†] — p<0,05 при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ или с другими с-БПВП; ^{††} — p<0,01 при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ или с другими с-БПВП.

параметру не получено. При этом обращает на себя внимание, что на 3-м месяце наблюдения частота достижения НАЗ была выше у больных, получавших ТОФА во 2-й линии терапии, в то время как к концу исследования (6 мес) чаще достигали НАЗ пациенты, получавшие ТОФА в 3-й линии терапии. Создается впечатление, что у больных, имевших опыт применения ГИБП, для развития полного эффекта ТОФА требуется больше времени. В соответствии со всеми изученными в данном исследовании индексами активности достижение НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения отмечалось при назначении ТОФА в комбинации с МТ чаще, чем при других

схемах лечения (см. табл. 5). Различия были достоверными при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ и другими с-БПВП, по индексам SDAI и CDAI. Это демонстрирует значительное влияние ТОФА на клинические составляющие индексов, поскольку лабораторная составляющая (СРБ) для SDAI играет меньшую роль, чем для DAS28, и не входит в индекс CDAI. Отсутствие статистической достоверности при сравнении подгруппы, получавшей ТОФА в сочетании с МТ, с подгруппой монотерапии ТОФА можно объяснить тем, что она была небольшой (9 больных).

Повышение дозы ТОФА с 10 до 15–20 мг/сут проводилось у 12 больных, из которых 11 успешно завершили исследование. Достижение НАЗ, включая ремиссию, к 3 и 6 мес наблюдения в подгруппах с повышением и без повышения дозы ТОФА представлено в табл. 5. Хотя различия между подгруппами были статистически недостоверны, прослеживалась отчетливая тенденция к резкому увеличению частоты достижения НАЗ после 3 мес лечения в подгруппе с повышением дозы ТОФА, причем более выраженная, чем в подгруппе без повышения дозы препарата.

Нежелательные явления

За время клинического исследования летальных исходов и серьезных НЯ не отмечено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 35 несерьезных НЯ у 24 (23,8%) больных. При этом 4 НЯ (у 3 пациентов) были расценены врачами-исследователями как не связанные с исследуемым препаратом, либо связь оценивалась как маловероятная. Таким образом, всего зарегистрировано 31 НЯ с наличием возможной или вероятной связи с исследуемым препаратом (нежелательные реакции – НР) у 21 (20,8%) больного.

Среди 31 НР с наличием возможной или вероятной связи с ТОФА 13 (41,9% всех НР) относились к инфекционным процессам, 9 (30%) – к лабораторным изменениям, 3 (9,7%) – к поражениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 6 (19,4%) – к прочим.

Наиболее часто наблюдались нетяжелые инфекционные заболевания, среди которых на первом месте стояли респираторные вирусные инфекции: 6 случаев с возможной или вероятной связью с исследуемым препаратом по оценке исследователя, 1 случай без связи с ТОФА. Зарегистрировано 3 случая острого бронхита (все после вирусной респираторной инфекции), закончившихся выздоровлением после лечения в амбулаторных условиях. Необходимо отметить, что развитие респираторных вирусных инфекций совпало с сезонным эпидемическим периодом. Встретилось 2 случая Herpes simplex (labialis). В одном случае наблюдался выраженный модифицированной туберкулиновой (диаскинтест) реакции, не сопровождавшейся клиническими или рентгенологическими симптомами туберкулеза. Инфекционных НР, отвечающих критериям серьезных инфекций, не наблюдалось.

НР со стороны ЖКТ включали единичные случаи тошноты, изжоги и появления язвочек на слизистой оболочке полости рта, что послужило причиной отмены ТОФА.

Среди лабораторных изменений наиболее частой НР было развитие нетяжелой анемии (2 случая), остальные НР наблюдались в единичных случаях. Все лабораторные отклонения были умеренными (снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, эритроцитов до $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитов до $170 \cdot 10^9$ /л, повышение содержания трансаминаз в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, креатинина до 117 мкмоль/л) и купировались без лечения. В одном случае наблюдалось повышение уровня общего холестерина до 10,2 ммоль/л, на момент окончания исследования решался вопрос о назначении липид-снижающей терапии, исход будет уточнен в дальнейшем.

Только у 2 пациентов потребовалась отмена исследуемого препарата из-за НР: в одном случае наблюдалось стойкое повышение АД, сопровождавшееся тахикардией, в другом – появление язвочек во рту. Во всех случаях постоянная или временная (на 1–2 нед) отмена ТОФА, а также при необходимости применение соответствующей антибактери-

альной, антигипертензивной и другой терапии приводили к купированию НР.

При анализе зарегистрированных НР в зависимости от методики и схемы назначения ТОФА обнаружено, что из 21 пациента только у 1 НР (повышение сывороточного уровня холестерина) развилась при назначении ТОФА в 3-й линии терапии (5% всех больных с неэффективностью с-БПВП и ГИБП), в остальных 20 наблюдениях НР возникли в тех случаях, когда ТОФА назначали во 2-й линии терапии (24,7% больных с неэффективностью с-БПВП).

Из 8 больных, получавших монотерапию ТОФА, у 4 (50%) зафиксировано 5 НР. Из 75 пациентов, получавших ТОФА в сочетании с МТ, у 13 (17,3%) отмечено развитие 18 НР. Среди 18 пациентов, получавших ТОФА в сочетании с другими с-БПВП, у 4 (22,2%) зарегистрировано развитие 8 НР. Различия в частоте НР между этими подгруппами недостоверны.

Обсуждение. Открытое исследование ТОФА у больных РА с сохранением активности болезни, несмотря на терапию с-БПВП и (в ряде случаев) ГИБП, показало достаточно высокую эффективность препарата, в том числе при множественной лекарственной резистентности.

По данным ИТТ-анализа, почти половина больных достигли низкой активности болезни, но при этом доля пациентов, у которых наступила клиническая ремиссия, относительно невелика (6,9–17,8% в зависимости от применявшегося индекса активности). В целом это соответствует результатам, полученным в исследованиях III фазы в разных популяциях больных РА. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы, в котором изучали эффективность и безопасность ТОФА в сравнении с МТ у пациентов с РА, не получавших ранее МТ, – ORAL START [23] в группах ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг/нед НАЗ по индексу DAS28 достигли 33,8; 41 и 18,7% больных соответственно ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ), ремиссии – 19,5; 22,6 и 12,9% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с группой МТ). В исследовании ORAL STEP [11] у больных с неэффективностью или непереносимостью как минимум одного из и-ФНОα ремиссия по индексу DAS28 (<2,6 балла) была достигнута у 6,7% ($p < 0,05$) в группе ТОФА 5 мг 2 раза в день и у 8,8% ($p < 0,05$) в группе ТОФА 10 мг 2 раза в день.

Поскольку между контрольными точками исследования 3 и 6 мес преимущественно нарастало число больных, достигших НАЗ (см. табл. 3), а увеличение числа больных с ремиссией было незначительным (индекс DAS28) или отсутствовало (индексы SDAI, CDAI), можно сделать следующие выводы:

1) можно прогнозировать развитие ремиссии на фоне терапии ТОФА на основании оценки ответа на лечение за первые 3 мес;

2) если пациент ответил на терапию, но НАЗ не достигнуто к 3 мес лечения, вероятно достижение низкой активности РА при продолжении терапии на протяжении еще 3 мес.

Анализ результатов назначения ТОФА у больных РА по разным показаниям (в качестве 2-го ряда терапии после неудачной терапии с-БПВП либо в качестве 3-го ряда терапии после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП) и по разным схемам (монотерапия ТОФА, ТОФА в сочетании с МТ, ТОФА в сочетании с другими с-БПВП) показал следующее:

• Частота отмен ТОФА не различалась в зависимости от назначения его в качестве препарата 2-го или 3-го ряда те-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рапии. В то же время при сочетании ТОФА с МТ или при назначении в монотерапии частота его отмен по разным причинам была значительно ниже, чем при сочетании с другими с-БПВП, в основном за счет отмен из-за недостаточного ответа на лечение.

- В отношении показателей активности и функции у больных РА ТОФА был одинаково эффективен независимо от того, назначали ли его в качестве терапии 2-го или 3-го ряда. Частота достижения НАЗ в этих подгруппах также не различалась, имелась тенденция к более позднему (после 3 мес наблюдения) развитию хорошего ответа на терапию у больных, получавших ТОФА в 3-й линии терапии.

- По частоте достижения НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения комбинация ТОФА с МТ имела статистически достоверное преимущество по индексам SDAI и CDAI в сравнении с подгруппой больных, получавших ТОФА в сочетании с другими с-БПВП.

- Прослеживается отчетливая тенденция к резкому возрастанию частоты достижения НАЗ после 3 мес лечения в подгруппе с повышением дозы ТОФА (более выраженная, чем в подгруппе без повышения дозы), хотя различия статистически недостоверны, что можно объяснить малым числом пациентов, у которых была повышена доза (12 больных).

Назначение ТОФА не сопровождалось развитием серьезных НЯ и серьезных инфекций. Всего зафиксировано 31 НР, не относящаяся к серьезным, с наличием возможной или вероятной связи с ТОФА у 21 (20,8%) больного, при этом большинство НР были респираторные инфекции. Следует отметить отсутствие случаев Herpes zoster.

НР возникали почти исключительно у больных, которым ТОФА назначали в качестве терапии 2-го ряда, только в 1 случае отмечено повышение уровня холестерина у больных, получавших ТОФА в качестве терапии 3-го ряда. Достоверных различий в частоте НР в зависимости от схемы терапии (монотерапия ТОФА, ТОФА в сочетании с МТ, ТОФА в сочетании с другими с-БПВП) не выявлено.

Результаты исследования позволяют заключить, что применение ТОФА при РА эффективно в отношении достижения НАЗ у больных, недостаточно отвечающих на с-БПВП и биологические БПВП. Назначение препарата позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в половине случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, 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.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал*. 2012;20(30):1504-9. [Karateev DE, Luchikhina EL. Modern strategy of therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(30):1504-9. (In Russ.)].
- Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):17-23. [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow-up within the russian RADIKAL program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-17-23.
- 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: 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: 10.14412/1996-7012-2015-1-84-92.
- Лучихина ЕЛ. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2014;8(2):66-70. [Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):66-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-66-70.
- Каратеев ДЕ. Насколько Реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов ФНО-альфа? Фокус на иммуногенность. *Современная ревматология*. 2014;8(2):35-40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40.
- 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: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- 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: 10.14412/1995-4484-2014-209-221.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoerman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
- Feist E, Burmester G. Small molecules targeting JAKs: a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1352-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes417. Epub 2013 Feb 1.

13. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5. [Direkseneli Kh. International experience of the use of tofacitinib in clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology journal*. 2015;9(1М):5.]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-5.
14. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28-32. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28-32. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32.
15. Мясоутова Л. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8. [Myasoutova L. Clinical case of the use of tofacitinib. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8.]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
16. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40.
17. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. Современная ревматология. 2016;10(2):17-23. [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology journal*. 2016;10(2):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
18. 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):472-94. [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: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
20. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
21. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
22. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
23. Strand V, Fleischmann R, Alten RE, et al. ORAL START: effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 oral start trial of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):252, EULAR Congress abstr. THU0258.

Поступила 20.08.2016

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». 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.

Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы)

Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В., Марченкова Л.А., Персиянова-Дуброва А.Л., Мартынова Е.Ю.
ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия
121099, Москва, Новый Арбат, 32

В обзоре литературы представлены результаты исследований, посвященных изучению роли немедикаментозных методов в лечении и профилактике остеопороза (ОП). Данные литературы свидетельствуют о том, что ряд немедикаментозных технологий, прежде всего лечебная физкультура, акватерапия, рефлексотерапия, электростимуляция, электромагнитотерапия, обладают доказанной эффективностью и имеют определенный потенциал для снижения риска развития ОП и его осложнений, а также улучшения костного метаболизма. Расширение спектра и повышение степени доказательности этих методов для внедрения в лечебную практику является весьма перспективным.

Ключевые слова: немедикаментозные методы; остеопороз; бальнеотерапия; физиотерапия; пелоидотерапия; акватерапия.

Контакты: Назим Гаджиевич Бадалов; prof.badalov@gmail.com

Для ссылки: Бадалов НГ, Кончугова ТВ, Марченкова ЛА и др. Роль немедикаментозных методов в комплексе мероприятий по профилактике и лечению остеопороза (обзор литературы). Современная ревматология. 2016;10(3):62–68.

Role of nondrug methods in a package of measures for the prevention and treatment of osteoporosis: A review of literature

Badalov N.G., Konchugova T.V., Marchenkova L.A., Persianova-Dubrova A.L., Martynova E.Yu.

*Russian Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
32, Novyi Arbat, Moscow 121099*

The review represents the results of investigations into the role of nondrug methods in the treatment and prevention of osteoporosis (OA). The data available in the literature suggest that a number of non-drug technologies, first of all exercise therapy, aquatic therapy, reflexotherapy, electrical stimulation, and electromagnetic therapy, have proven efficiency and a certain potential for reducing the risk of osteoporosis and its complications and for improving bone metabolism. Expanding the range of these methods and increasing their validity for clinical introduction are very promising.

Keywords: non-drug methods; osteoporosis; balneotherapy; physiotherapy; pelotherapy, aquatic therapy.

Contact: Nazim Gadzhievich Badalov; prof.badalov@gmail.com

For reference: Badalov NG, Konchugova TV, Marchenkova LA, et al. Role of nondrug methods in a package of measures for the prevention and treatment of osteoporosis: A review of literature. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):62–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-62-68>

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов. В связи с высокой частотой тяжелых переломов при незначительной травме (бедренной кости, шейки плеча, позвонков и др.) ОП ассоциируется с ухудшением качества жизни, утратой способности к самообслуживанию и повышением риска смерти у пожилых пациентов [1–4]. Заболевание широко распространено в популяции женщин старшей возрастной группы и в последние десятилетия приобретает масштаб эпидемии. По данным денситометрического обследования, в России у 33,8% женщин 50 лет и старше, проживающих в городах, выявляется ОП, еще у 43,3% — остеопения, а 24% из них уже перенесли переломы [5]. В странах Евросоюза ОП имеют около 21%

женщин 50–84 лет [6]. Частота переломов только типичной локализации у женщин постменопаузального возраста в Западной Европе составляет 40%, что превышает заболеваемость раком молочной железы (12%) и сопоставимо с заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Для базового патогенетического лечения ОП рекомендуются и применяются только современные препараты с доказанной эффективностью в отношении снижения потери минеральной плотности кости (МПК) и риска развития остеопоротических переломов. Витамин D и препараты кальция в случае недостаточного его потребления с пищей являются также важным дополнением к терапии ОП [7]. Среди немедикаментозных методов только использование корсетов, ортезов, протекторов бедра и специальных комп-

лексов лечебной физкультуры (ЛФК) входит в российские и зарубежные клинические рекомендации по профилактике и лечению ОП [6, 8]. Хотя при ОП имеется научный и клинический опыт применения многих других немедикаментозных методов, из-за отсутствия убедительной доказательной базы они не нашли широкого применения у практикующих врачей.

Мы предприняли системный анализ российских и зарубежных публикаций, посвященных эффективности при ОП различных немедикаментозных методов (бальнеологических, физиотерапевтических, ЛФК, рефлексотерапии и др.), которые используются как в моно-, так и в комплексной терапии. Целью такого анализа было определение наиболее перспективных методов для дальнейшего исследования и возможного применения в клинической практике для профилактики, лечения и медицинской реабилитации больных ОП.

Лечебная физкультура и мануальная терапия

Роль физических упражнений для профилактики и комплексного лечения ОП хорошо изучена, физическая нагрузка имеет огромное значение для профилактики потери костной массы. Международный фонд по ОП (International Osteoporosis Foundation) рекомендует включать в программы профилактики аэробные нагрузки, тренировки осанки, упражнения с отягощением для укрепления костей и мышц, упражнения на растяжение и развитие равновесия. Правильно подобранные упражнения улучшают физическую форму, мышечную силу, чувство равновесия, повышают МПК и снижают риск падений [6, 9]. Положительный эффект ЛФК у больных ОП отмечает Л.П. Евстигнеева [10]. Автор рекомендует аэробные нагрузки с силовыми упражнениями и упражнениями, направленными на тренировку равновесия.

Есть также данные о возможности применения мануальных техник в сочетании с физическими упражнениями при ОП, осложненном переломами позвонков. Так, K.L. Barker и соавт. [11], наблюдали 600 пациентов, в течение 12 нед получавших или стандартную медикаментозную антиостеопоротическую терапию, или 7 индивидуальных курсов физических упражнений и мануальной терапии. Установлено, что физические упражнения значимо улучшают качество жизни больных ОП и уменьшают риск развития новых переломов. Мнение относительно мануальной мобилизации у данной категории пациентов оказалось неоднозначным. Тем не менее в этом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) не выявлено случаев нежелательных явлений при проведении мануальной терапии, что доказывает безопасность мягких мануальных методик. Исследование еще не завершено и окончательные выводы об эффективности разнообразных схем физических упражнений и мануальной терапии не сделаны.

Акватерапия

Выполнение физических упражнений у пожилых пациентов может сопровождаться травмами вследствие возрастных изменений, слабости из-за малоактивного образа жизни, повышенной массы тела, неправильно подобранных и интенсивных упражнений [12]. Определенными преимуществами перед физическими упражнениями обладает акватерапия:

1) в водной среде снижено действие гравитационных сил на опорно-двигательный аппарат, что важно для паци-

ентов с компрессионными деформациями тел позвонков, испытывающих сложности при выполнении обычных физических упражнений;

2) теплая вода способствует расслаблению мышечно-связочного аппарата, снижая боль и повышая подвижность у пациентов с переломами позвонков на фоне ОП;

3) сопротивление воды позволяет создавать силовую нагрузку и оказывать механическое воздействие, необходимое для тренировки мышечного корсета;

4) в воде максимально снижается риск травм, что благоприятно для пациентов, имеющих нарушения координации и страх падений;

5) групповые водные занятия положительно влияют на эмоциональное состояние пациентов, способствуют их социализации и повышают приверженность лечению.

В то же время данные литературы свидетельствуют о неоднозначной роли акватерапии в профилактике и лечении ОП. С одной стороны, показано замедление потери МПК [13, 14] или ее прирост [15, 16] под влиянием курса тренировок в воде. По данным S. Balsamo и соавт. [17], A. Ay и M. Yurtkuran [18], водные тренировки столь же эффективно, как и силовые, влияли на состояние костной ткани: при ультрасонометрии через 6 мес установлено значимое повышение Т-критерия пяточной кости как при выполнении силовых ($34,5 \pm 8,82$ до $35,6 \pm 11,2$; $p < 0,05$), так и водных ($37,3 \pm 12,45$ до $38,9 \pm 9,09$; $p < 0,05$) упражнений, в отличие от такового в контрольной группе, в которой динамика этого показателя была статистически незначима. Кроме того, достоверно увеличился уровень кальцитонина и инсулиноподобного фактора роста и снизилась концентрация паратормона в группе водных тренировок, в то время как в контрольной группе эти показатели существенно не менялись [19]. Есть также данные, что после 24 нед высокоинтенсивных водных тренировок возрастает концентрация маркера костного формирования аминотерминального пропептида проколлагена I типа (P1NP) и снижается уровень показателя активности костной резорбции карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CTX). Эти биохимические процессы сопровождаются замедлением потери МПК в большом вертеле бедренной кости [14].

С другой стороны, в исследовании G. Bravo и соавт. [20] у женщин с остеопенией, выполнявших плиометрические упражнения в бассейне с уровнем воды по пояс трижды в неделю по 60 мин, через 12 мес достигнуто статистически значимое улучшение ($p < 0,001$) по показателям мышечной силы, гибкости, подвижности, но не зарегистрировано положительных изменений МПК. Более того, A. Murtezan и соавт. [21] продемонстрировали преимущество влияния на МПК классических силовых упражнений над водными, что, по-видимому, объясняется недостаточной интенсивностью применявшегося комплекса упражнений в воде для развития значимого эффекта.

Одним из факторов риска переломов у пациентов с ОП является повышенная вероятность падений. Обнадеживающие результаты получены в работах, в которых оценивалось влияние акватерапии на частоту падений как конечную точку. В РКИ L.D.F. Moreira и соавт. [13] после 24 нед интенсивных водных тренировок (3 раза в неделю по 50–60 мин) на фоне приема 500 мг кальция и 1000 МЕ витамина D существенно снизилось как среднее число падений в группе ($2,00$ до $0,29$; $p < 0,0001$), так и количество падавших пациен-

тов (в среднем на 44%; $p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой, в которой эти показатели не изменились. Сходные данные получены еще в одном исследовании, в котором среднее число падений в группе лечения уменьшилось с $1,9 \pm 3,0$ до $0,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) [22].

Упражнения в водной среде могут эффективно применяться и непосредственно для тренировок равновесия и координации движений у пожилых пациентов. В частности, в РКИ К. Devereux и соавт. [23] отмечены статистически значимое улучшение равновесия, уменьшение боязни падений, улучшение качества жизни после 10-недельной программы водных тренировок у 50 женщин с остеопенией и ОП (средний возраст — 73,3 года). Улучшение показателей равновесия установлено также в исследовании V. Simmons и P.D. Hansen [24] после 5 нед водных или силовых тренировок, причем в группе, тренировавшейся в воде, улучшение равновесия было более выраженным. В программах аква-терапии, направленных на тренировку равновесия, также часто используется техника AiChi (водный аналог тайчи), Yopalates (гибрид аквайоги и пилатеса) [25].

Влияние на показатели равновесия зависит от интенсивности и характера программ аква-терапии, в ряде работ эти программы не дали ожидаемого эффекта [26]. Так, С.М. Arnold и соавт. [27] сообщили об улучшении только одного из показателей равновесия — тандемной ходьбы спиной назад, а A. Murtezani и соавт. [21] не отметили статистически значимой динамики показателей равновесия, оцененных по шкале Берга.

При назначении комплекса аква-терапии для каждого пациента следует индивидуально подбирать продолжительность, интенсивность, частоту тренировки и тип упражнений. На сегодняшний день не разработана единая программа тренировок и неизвестно, какая нагрузка будет оптимальной для костных структур [6]. Учитывая противоречивость представленных в литературе данных, необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности и места аква-терапии в профилактике и комплексном лечении ОП.

Пелоидотерапия

Несколько публикаций содержат данные о роли пелоидотерапии при ОП. В проспективном исследовании у 250 женщин с ОП, получавших лечение на курорте SPA Sardara (Cagliari, Italy), изучали влияние комплексной бальнеотерапии (ежедневные грязевые аппликации и гидрокарбонатные ванны курсами по 2 нед в год) на показатели плотности костной ткани, оцененные методом ультрасонометрии. Частота остеопении и ОП в пяточной кости у пациенток, лечившихся более 10 лет (группа А; 35,8 и 7,6% соответственно) или в течение 3–10 лет (группа В; 38,4 и 8,5% соответственно), была значимо ниже, чем в контрольной группе женщин, получавших бальнеолечение не более 1–2 раз за 10 лет (группа С; 48,9 и 23,4% соответственно; $p < 0,01$ в сравнении с группой А, $p < 0,001$ в сравнении с группой В). Т-критерий пяточной кости также был выше в группах А ($-1,05 \pm 1,28$) и В ($-1,24 \pm 0,94$) в сравнении с контролем ($-1,93 \pm 0,78$; $p < 0,0002$ в сравнении с группой А и $p < 0,0001$ в сравнении с группой В) [28].

Положительное действие грязелечения на метаболизм костной ткани показано также в исследовании S. Bellometti и соавт. [29]. После курса пелоидотерапии в комплексе с

физическими тренировками у женщин с остеоартрозом и сопутствующим ОП наблюдались достоверное увеличение концентрации остеокальцина ($с\ 6,01 \pm 3,06$ до $16,29 \pm 4,88$ нг/мл) и снижение уровня паратгормона ($с\ 42,21 \pm 19,49$ до $27,63 \pm 9,19$ пг/мл) в сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$). Результаты работы указывают на возможность потенцирования эффектов физической нагрузки и пелоидотерапии при влиянии на процессы костного ремоделирования. Данные о действии грязевых аппликаций на метаболизм костной ткани подтверждаются в экспериментальном исследовании на грызунах, в котором продемонстрировано повышение МПК у мышей с адьювантным артритом на фоне применения лечебной грязи, причем положительный эффект наблюдался при температуре пелоида $21\ ^\circ\text{C}$ и отсутствовал при температуре $38\ ^\circ\text{C}$ [29].

Однако столь немногочисленные данные литературы не позволяют сделать однозначные выводы о возможностях пелоидотерапии при ОП в первую очередь из-за несовершенного дизайна этих исследований, в которых исследуемые группы формировались из пациентов с ОП.

Бальнеотерапия

Имеются единичные работы, посвященные использованию методов бальнеотерапии в лечении и профилактике ОП, имеющие современную доказательную базу.

В нерандомизированном контролируемом исследовании была оценена эффективность трех лечебных программ, включавших разные виды бальнеотерапии и аппаратной физиотерапии, у женщин с климактерическим синдромом и гипотиреозом. Показаны уменьшение выраженности нейровегетативных климактерических симптомов, положительная динамика уровня остеокальцина и кальцитриола в сыворотке и замедление потери МПК у пациенток, получавших совместно бальнео- и физиотерапию, в отличие от отрицательной динамики МПК в контрольной группе (особенно в комплексах с радоновыми и йодобромными ваннами) [30].

В австрийском рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучено влияние физической активности (прогулки по гористой местности в течение 3–4 ч) и низких доз радоновой термобальнеотерапии на биохимические и гормональные показатели активности процессов костного ремоделирования, самочувствие и качество жизни здоровых мужчин и женщин в возрасте 50–65 лет (все женщины находились в постменопаузе) [31]. Контрольная группа, помимо физической нагрузки, получала минеральные ванны без радона. До и после вмешательства измеряли уровень остеопротегерина (OPG), лиганда рецептора RANK (RANKL) как ключевого фактора активации остеокластов и их соотношение. Под влиянием радоновой бальнеотерапии в сочетании с физическими нагрузками наблюдались снижение уровня RANKL и увеличение соотношения OPG/RANKL, что свидетельствует об уменьшении стимулирующего влияния на процесс костной резорбции.

Рефлексотерапия

В зарубежной литературе имеются данные об экспериментальных исследованиях на модели постменопаузального ОП у крыс с овариэктомией, доказывающие улучшение костного метаболизма и повышение уровня МПК после длительного курса электроакупунктуры. В одном исследовании проводили 20-минутные процедуры ежедневно в течение

12 нед [32], в другом — 20-минутные процедуры на точку CV4 (2 Гц, 1 мА) в течение 1 мес [33].

В клиническом исследовании были получены данные об уменьшении выраженности болевого синдрома при ОП под влиянием разных методов рефлексотерапии, применяемых в течение 1 мес [34]. Это исследование включало 90 пациенток с постменопаузальным ОП, которые методом рандомизации были разделены на группы, получающие прогревание точек акупунктуры (моксатерапию), электроакупунктуру или медикаментозную терапию (кальтрат Д 600 мг). Наиболее выраженные сдвиги исследуемых показателей были получены при прогревании точек акупунктуры: болевой синдром по ВАШ уменьшился с $6,73 \pm 0,24$ до $4,43 \pm 0,26$ балла, уровень инсулиноподобного фактора роста повысился с $119,5 \pm 20,1$ до $156,5 \pm 23,9$ нг/мл, снизились уровни интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α). В группах сравнения эти изменения были не значимы.

Об эффективности моксатерапии у пациентов с первичным ОП свидетельствуют результаты и других РКИ [35, 36]. В частности, на фоне применения методики отмечено повышение МПК в поясничных позвонках, снижение активности щелочной фосфатазы и отношения экскреции кальция и креатинина с мочой, а также уменьшение клинических проявлений ОП у большинства пациенток [37].

В одном РКИ показана высокая эффективность игло-рефлексотерапии у пациентов с вторичным ОП на фоне спинальной травмы [38]. Иглоукалывание проводилось в составе комплексного лечения в течение 3 мес. Установлены достоверные различия между группами по показателям ФНО α и IgM. Применение рефлексотерапии также значительно влияло на секрецию фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, остеокальцина и кальцитонина, участвующих в разной степени в процессах костного ремоделирования, а также улучшало качество жизни у женщин с ОП в период постменопаузы [39].

При ОП акупунктура может применяться в комплексе с базовой патогенетической терапией алендронатом [40], поскольку демонстрирует лучшие результаты по сравнению с медикаментозной монотерапией и снижает частоту побочных реакций (диарея, боль в животе, рвота) пероральных бисфосфонатов. По данным РКИ, по влиянию на показатели кальциемии и фосфатемии курс рефлексотерапии (30 процедур) сравним с приемом карбоната кальция и витамина D в течение 12 нед у пожилых пациентов с ОП [36].

Комплементарная медицина пользуется все большей популярностью у пациентов с ОП. Проведенное в Австралии исследование продемонстрировало, что среди 202 пациентов клиники Сиднея, страдавших ОП, большинство применяли для лечения методы рефлексотерапии и йогу [41].

Методы аппаратной физиотерапии

В настоящее время получены данные о клиническом опыте использования ряда преформированных физических факторов (электромагнитных полей, электростимуляции, ультразвука, низкоинтенсивного лазерного излучения) для профилактики и лечения ОП различной тяжести.

В двойном слепом РКИ были проанализированы результаты применения электромагнитного импульсного поля низкой интенсивности у пациентов с ОП в возрасте старше 70 лет [42]. Было выявлено статистически значимое различие в динамике параметров, характеризующих функцию

ходьбы, в группах плацебо-контроля и пациентов, получавших физиотерапевтическое воздействие, сочетавшее низкоэнергетическое лазерное излучение (500–700 нм), импульсный инфракрасный свет (700–1500 нм) и чрескожную электростимуляцию (1,5 мВт), которые авторы объединили термином «электромагнитное импульсное поле». Также сравнивали эффективность воздействия электромагнитного поля и циклического алендроната на МПК, выраженность болевого синдрома, мышечную силу и функцию баланса (шкала Берга) при ОП. В ближайшие сроки после лечения (24 нед) различий между группами не было, но в более отдаленном периоде (48–72 нед) лучшие показатели МПК отмечены в группе, получавшей бисфосфонат. Авторы пришли к выводу, что оптимальным для проведения повторного курса лечения электромагнитными полями является срок 6 мес [43].

Также изучалось влияние низкоинтенсивных электромагнитных полей на функцию равновесия у пациенток с постменопаузальным ОП [44]. Выявлено достоверное различие с группой контроля по воздействию этого физического фактора на функциональное состояние больных по показателям шкалы Берга. В РКИ оценивалось влияние импульсного электромагнитного поля на гемореологические показатели у 55 пациенток с постменопаузальным ОП [45]. Не отмечено различий с группой плацебо ни по одному из 14 проанализированных показателей крови. Эти данные свидетельствуют об отсутствии изменений гемореологических показателей крови под влиянием физического фактора, что доказывает безопасность применения электромагнитного поля у пациентов с ОП.

При переломах позвонков на фоне ОП целесообразно использование метода электростимуляции. В частности, показан эффект курса электростимуляции (экспозиция 1 ч каждые 5 дней в течение 6 нед) у пациентов, перенесших 12 нед назад перелом позвонка и имеющих значительную потерю МПК: в то время как уровень остеокальцина в контрольной группе снизился, у пациентов, получивших курс электростимуляции, он нормализовался. По уровню N-телопептида различия в основной и контрольной группах были менее значимыми [46]. Есть предположение, что электрический ток открывает кальциевые каналы в мембранах, что повышает концентрацию кальция в цитозоле и активность фосфолипаз. Это влияет на регуляцию экспрессии генов местных ростовых факторов костной ткани, таких как фактор роста фибробластов, остеокальцин и щелочная фосфатаза. Фосфолипазы усиливают также синтез простагландина E2 [47].

Применение электростимуляции позволило уменьшить клиническую симптоматику и повысить результативность лечения выраженного болевого синдрома в спине у пациентов с остеопоротическими переломами позвонков. В РКИ, включавшем 65 женщин с ОП, осложненным компрессионными переломами в поясничном или грудном отделе позвоночника, в основной группе в течение 3 мес проводилось лечение электростимуляцией, в группе сравнения — низкоинтенсивным импульсным электромагнитным излучением. После завершения терапии в обеих группах улучшились показатели ВАШ, характеризующие интенсивность боли в спине, и клинических шкал, качества жизни. Кроме того, применение электростимуляции позволяло значительно уменьшить дозу анальгетиков при хрониче-

ОБЗОРЫ

ческом болевом синдроме [48]. Уменьшение выраженности болевого синдрома у пациентов с переломами позвоночника на фоне ОП отмечено и в другом исследовании под влиянием курса динамической электростимуляции [10]. В то же время в литературе имеются указания на неэффективность постоянного магнитного поля у пациентов с болевыми синдромами на фоне ОП и деформациями позвоночника (192 мТл по 30 мин) [49].

У пациентов со спинномозговой травмой исследовали эффективность импульсного ультразвука [50]. Процедуры продолжительностью 20 мин проводили по 5 дней в неделю в течение 6 нед. На одну конечность воздействовали ультразвуком интенсивностью 30 мВт/см², на контралатеральную конечность — плацебо. Не установлено достоверных различий в развитии ОП между группами. В данной работе применялась интенсивность ультразвука, которая была значительно ниже установленного терапевтического диапазона (0,05–1 Вт/см²).

В проспективном РКИ проанализирована эффективность низкоинтенсивного импульсного ультразвука в качестве метода профилактики ОП у 20 женщин в возрасте от 51 до 81 года [51]. Воздействие на руку проводили ежедневно в течение 3 мес. Контролем служила контралатеральная конечность. Определяли трабекулярную и интегральную плотность кости в обеих конечностях через 3 и 6 мес. Не выявлено существенных различий между группами и не получено убедительных данных об обоснованности ультразвукового воздействия на интактную кость для профилактики постменопаузального ОП.

В настоящее время в клинической практике для улучшения микроциркуляции и метаболизма костной ткани, ускорения сроков регенерации широко используются методики низкоинтенсивного лазерного воздействия, в том числе одномоментно с биологически активными веществами. Так, была предложена эффективная методика фитолазерфореза для лечения пациентов с ОП, обеспечивающая значимое уменьшение болевого синдрома в большинстве наблюдений [52]. Комбинированное применение инфракрасного лазерного излучения с постоянным магнитным полем позволяет получить максимальную перестройку субхондральной костной пластинки с оживлением кровообращения в эндосте [53].

С современных позиций, наиболее эффективным в реабилитации пациентов с переломами является комплексный подход. В частности, в РКИ доказана эффективность комплексной реабилитации (ЛФК; переменное магнитное поле, синусоидальное, частота — 50 Гц, индукция — 20–35 мТл, время воздействия — 10–15 мин, ежедневно или через день, на курс 10–15 процедур; электромагнитное излучение КВЧ-диапазона) у пациентов после операций по поводу переломов шейки бедренной кости. Использование комплексного подхода позволило избежать развития гиподинамических расстройств, очагового посттравматического ОП, способствовало более раннему функциональному восстановлению поврежденной конечности, а следовательно, улучшению качества жизни пациентов [54]. О необходимости проведения комплексной реабилитации с включением немедикаментозных методов у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов свидетельствуют также данные М.М. Тайлашева и соавт. [55].

Анализ 475 сообщений о применении различных немедикаментозных технологий при консервативном лечении пациентов с ОП показал, что только 46 исследований соответствовали требованиям доказательной медицины. В этих РКИ использовались различные методики: физические упражнения (в том числе в воде), массаж, термотерапия, электротерапия [56]. Автор, анализируя качество и количество сообщений об использовании физиотерапии у пациентов с ОП в лечебных учреждениях Германии, делает вывод о необходимости более тесного взаимодействия физиотерапевтов и ревматологов, поскольку применение немедикаментозных технологий позволяет повысить эффективность комплексного лечения больных со снижением МПК.

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о том, что многие немедикаментозные методы, прежде всего ЛФК, акватерапия, рефлексотерапия, электростимуляция, электромагнитотерапия, лазеротерапия, имеют определенный потенциал для профилактики и лечения ОП. Повышение степени доказательности этих методов для внедрения в лечебную практику с целью снижения риска развития ОП и его осложнений, а также улучшения костного метаболизма в целом, является весьма перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
2. Марченкова ЛА, Прохорова ЕА, Древалъ АВ и др. Влияние постменопаузального остеопороза и субклинических компрессионных переломов позвонков на качество жизни женщин в постменопаузе. *Альмах клинической медицины*. 2014;(32):43-9. [Marchenkova LA, Prokhorova EA, Dreval' AV, et al. Impact of postmenopausal osteoporosis and subclinical vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women. *Al'makh klinicheskoi meditsiny*. 2014;(32):43-9. (In Russ.)].
3. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifogher S, et al. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Dec 1;3:78. doi: 10.1186/1477-7525-3-78.
4. Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2863-71. doi: 10.1007/s00198-012-1935-8.
5. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов. В кн.: Беневоленская ЛИ, редактор. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ; 2003. С. 10-55. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. In: Benevolenskaya LI, editor. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to osteoporosis]. Moscow: BINOM; 2003. P. 10-55.]
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
7. Древалъ АВ, Марченкова ЛА. Системный остеопороз. В кн.: Потемкина ВВ, редактор. Эндокринология. Москва: МИА; 2013. С. 276-95. [Dreval' AV,

- Marchenkova LA. Systemic osteoporosis. In: Potemkina VV, editor. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: MIA; 2013. P. 276-95.].
8. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации). Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz: diagnostika, profilaktika i lechenie (klinicheskie rekomendatsii)* [Osteoporosis: diagnosis, prevention, and treatment (clinical guidelines)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 p.].
9. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-81. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
10. Евстигнеева ЛП. Немедикаментозные методы лечения остеопороза. Альманах клинической медицины. 2014;(32):73-9. [Evstigneeva LP. Non-drug treatments of osteoporosis. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2014;(32):73-9. (In Russ.)].
11. Barker KL, Javaid MK, Newman M, et al. Physiotherapy Rehabilitation for Osteoporotic Vertebral Fracture (PROVE): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Jan 14;15:22. doi: 10.1186/1745-6215-15-22.
12. Абрамова ТФ, Никитина ТМ, Кочеткова НИ. Остеопороз и физическая активность. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2007;(1):22-9. [Abramova TF, Nikitina TM, Kochetkova NI. Osteoporosis and physical activity. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2007;(1):22-9. (In Russ.)].
13. Moreira L, Fronza FC, dos Santos RN, et al. High-intensity aquatic exercises (HydrOS) improve physical function and reduce falls among postmenopausal women. *Menopause* 2013;20(10):1012-9. doi: 10.1097/GME.0b013e3182850138.
14. Moreira L, Fronza FC, dos Santos RN, et al. The benefits of a high-intensity aquatic exercise program (HydrOS) for bone metabolism and bone mass of postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(4):411-9. doi: 10.1007/s00774-013-0509-y.
15. Vanaky B, Sadeghi H, Ramezani N. The Effect of 12 Weekes Weight Bearing Water Training on the Bone Density of Middle Age Sedentary Women. *Biosci Biotechnol Res Asia* 2014;11(2):931-6. doi: 10.13005/bbra/1361.
16. Tsukahara N, Toda A, Goto J, Ezawa I. Cross-sectional and longitudinal studies on the effect of water exercise in controlling bone loss in Japanese postmenopausal women. *J Nutr Sci Vitaminol*. (Tokyo). 1994;40(1):37-47.
17. Balsamo S, Mota LM, Santana FS, et al. Resistance training versus weight-bearing aquatic exercise: a cross-sectional analysis of bone mineral density in postmenopausal women. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):193-8.
18. Ay A, Yurtkuran M. Influence of aquatic and weight-bearing exercises on quantitative ultrasound variables in postmenopausal women. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(1):52-61.
19. Ay A, Yurtkuran M. Evaluation of Hormonal Response and Ultrasonic Changes in the Heel Bone by Aquatic Exercise in Sedentary Postmenopausal Women. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82(12):942-9. doi: 10.1097/01.PHM.0000098039.58584.59.
20. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, et al. A weight-bearing, water-based exercise program for osteopenic women: its impact on bone, functional fitness, and well-being. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(12):1375-80.
21. Murtezani A, Nevzati A, Ibraimi Z, et al. The effect of land versus aquatic exercise program on bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Ortop Traumatol Rehabil*. 16(3):319-25. doi: 10.5604/15093492.1112533.
22. Fronza FC. Effects of High-Intensity Aquatic Exercises on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with and without Vertebral Fractures. *Am J Sport Sci*. 2013;1(1):1. doi: 10.11648/j.ajss.20130101.11.
23. Devereux K, Robertson D, Briffa NK. Effects of a water-based program on women 65 years and over: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother*. 2005;51(2):102-8.
24. Simmons V, Hansen PD. Effectiveness of water exercise on postural mobility in the well elderly: an experimental study on balance enhancement. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(5):M233-8.
25. Becker BE. Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *PM R*. 2009;1(9):859-72. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.05.017.
26. Kaneda K, Sato D, Wakabayashi H, et al. A comparison of the effects of different water exercise programs on balance ability in elderly people. *J Aging Phys Act*. 2008;16(4):381-92.
27. Arnold CM, Busch AJ, Schachter CL, et al. A Randomized Clinical Trial of Aquatic versus Land Exercise to Improve Balance, Function, and Quality of Life in Older Women with Osteoporosis. *Physiother Canada*. 2008;60(4):296-306. doi: 10.3138/physio.60.4.296.
28. Loi A, Lisci S, Denotti A, Cauli A. Bone mineral density in women on long-term mud-bath therapy in a Salus per Aquam (SPA) environment. *Reumatismo*. 2013;65(3):121-5. doi: 10.4081/reumatismo.2013.121.
29. Bellometti S, Berte F, Richelmi P, et al. Bone remodelling in osteoarthrotic subjects undergoing a physical exercise program. *Clin Chim Acta*. 2002;325(1-2):97-104.
30. Королевская ЛИ. Комплексные программы физио- бальнеотерапии в лечении климактерического синдрома и профилактики сердечно-сосудистых осложнений и остеопороза у больных гипотиреозом. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2009;(6):48-52. [Korolevskaya LI. A comprehensive program of physio- balneotherapy in the treatment of climacteric syndrome and prevention of cardiovascular complications and osteoporosis in patients with hypothyroidism. *Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya*. 2009;(6):48-52. (In Russ.)].
31. Winklmayr M, Kluge C, Winklmayr W, et al. Radon balneotherapy and physical activity for osteoporosis prevention: a randomized, placebo-controlled intervention study. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54(1):123-36. doi: 10.1007/s00411-014-0568-z.
32. Bao SY, Zhang SJ, Lin WJ, Chen JF. Effect of electroacupuncture on the biochemical indices of bone and bone collagen metabolism and TNF-alpha in osteoporosis model rats without ovaries. *Zhongguo Zhen Jiu* 2012;32(12):1108-12.
33. Fan H, Ji F, Lin Y, et al. Effect of electroacupuncture of «Guanyuan» (CV 4) on Wnt-β-catenin signaling in osteoporosis rats. *Zhen Ci Yan Jiu* 2015;40(2):87-93.
34. Cai GW, Li J, Xu XJ, et al. Clinical research on warm acupuncture therapy for pain in postmenopausal osteoporosis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2014;34(1):25-7.
35. Zhao L, Nong Z, Zhong X, et al. Effects of warm needle moxibustion on bone mass density and biochemical indexes of bone metabolism in patients of postmenopausal osteoporosis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008;28(12):897-900.
36. Wang T, Pang L, Huang H, Wang WY. Observation on influence of bone metabolism biochemical indices of senile osteoporosis treated with distant acupuncture and nearby tuina. *Zhongguo Zhen Jiu* 2012;32(1):13-6.
37. Li F, He ZG, Tu GQ, et al. Effect of heat-sensitive point moxibustion on BMD, S-AKP, U-Ca/Cr in patients with primary osteoporosis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011;31(3):223-6.
38. Meng Q, Liu X, Shan Q, et al. Acupuncture for treatment of secondary osteoporosis in patients with spinal cord injury: a controlled study. *Acupunct Med*. 2014;32(5):381-6. doi: 10.1136/acupmed-2013-010463.
39. Chen G, Xu Y, Zhang J, et al. Effect of acupoint catgut-embedding on the quality of life, reproductive endocrine and bone metabolism of postmenopausal women. *Chin J Integr Med*. 2010;16(6):498-503. doi: 10.1007/s11655-010-0574-1.
40. Ou-Yang G, Wang DY, Xu XM. Clinical observation on acupuncture for treatment of male osteoporosis. *Zhongguo Zhen Jiu* 2011;31(1):23-5.
41. Mak JC, Faux S. Complementary and alternative medicine use by osteoporotic patients in Australia (CAMEO-A): a prospective study. *J Altern Complement Med*. 2010;16(5):579-84. doi: 10.1089/acm.2009.0425.
42. Giusti A, Giovale M, Ponte M, et al. Short-term effect of low-intensity, pulsed,

- electromagnetic fields on gait characteristics in older adults with low bone mineral density: a pilot randomized-controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):393-7. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00915.x.
43. Liu H, Liu Y, Yang L, et al. Curative effects of pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2014;31(1):48-52.
44. Wu YC, Xu J, Yang L, et al. The effect of low-frequency pulsed electromagnetic fields on balance ability of patients with postmenopausal osteoporosis. *Sichuan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban*. 2014;45(1):116-9.
45. Liu H, Yang L, He H, et al. The hemorheological safety of pulsed electromagnetic fields in postmenopausal women with osteoporosis in southwest China: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(3):285-95. doi: 10.3233/CH-2012-1619.
46. Groah SL, Lichy AM, Libin AV, Ljungberg I. Intensive electrical stimulation attenuates femoral bone loss in acute spinal cord injury. *PM R*. 2010;2(12):1080-7. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.08.003.
47. Piazzolla A, Solarino G, Bizzoca D, et al. Capacitive coupling electric fields in the treatment of vertebral compression fractures. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015; 29(3):637-46.
48. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, et al. Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(3):735-40. doi: 10.1007/s11999-009-1088-z.
49. Meszaros S, Tabak AG, Horvath C, et al. Influence of local exposure to static magnetic field on pain perception and bone turnover of osteoporotic patients with vertebral deformity – a randomized controlled trial. *Int. J Radiat Biol*. 2013;89(10):877-85. doi: 10.3109/09553002.2013.800249.
50. Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, et al. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. *Bone* 2001;29(5):431-6.
51. Leung KS, Lee WS, Cheung WH, Qin L. Lack of efficacy of low-intensity pulsed ultrasound on prevention of postmenopausal bone loss evaluated at the distal radius in older Chinese women. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):234-40.
52. Купеева ЕВ, Купеев ВГ. Новые методы диагностики, лечения и реабилитации коксартроза и остеопороза. Успехи современного естествознания 2005;(7):67-8. [Kupeeva EV, Kupeev VG. New methods of diagnosis, treatment and rehabilitation of coxarthrosis and osteoporosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2005;(7):67-8. (In Russ.)].
53. Чернов ЮН, Пешехонова ЛК, Батищева ГА. Остеопороз: критические звенья патогенеза и пути фармакологической коррекции. В мире лекарств. 2000;(2):11. [Chernov YuN, Peshekhonova LK, Batishcheva GA. Osteoporosis: the critical elements of the pathogenesis of and ways of pharmacological correction. *V mire lekarstv*. 2000;(2):11. (In Russ.)].
54. Кузнецова ГВ, Павлушенко ЕВ. Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексной реабилитации больных после хирургического лечения переломов шейки бедренной кости. APRIORI. Серия Естественные и технические науки 2015;(1):1-11. [Kuznetsova GV, Pavlushchenko EV. Physiotherapy exercises and physical therapy in complex rehabilitation of patients after surgical treatment of femoral neck fractures. *APRIORI. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2015; (1):1-11. (In Russ.)].
55. Тайлашев ММ, Моторина ИГ, Варнакова ТФ, Салатин ПП. Реабилитация больных после эндопротезирования тазобедренного сустава. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра РАМН. 2010;(3):146-50. [Tailashev MM, Motorina IG, Varnakova TF, Salatin PP. Rehabilitation of patients after hip replacement. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2010;(3):146-50. (In Russ.)].
56. Lange U, Müller-Ladner U, Teichmann J. Physiotherapy in outpatients with osteoporosis. Insufficient evidence for therapy success. *Zeitschrift für Rheumatol*. 2012;71(4):319-25. doi: 10.1007/s00393-012-0964-1.

Поступила 15.05 2016.

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.

Инфекция, вызываемая вирусом *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы

Буханова Д.В., Белов Б.С.

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

Настоящий обзор посвящен проблеме инфекции, вызываемой реактивацией вируса *Herpes zoster* (HZ), при ревматических заболеваниях (РЗ). По данным абсолютного большинства исследований, частота HZ-инфекции при РЗ превышает популяционную в 2–10 раз. В качестве факторов риска выделяют возраст, пол, прием глюкокортикоидов, длительность и тяжесть заболевания. Несомненно, важной является проблема вакцинации против HZ-инфекции пациентов с РЗ. На сегодняшний день представляет интерес изучение эффективности и безопасности новой адъювантной HZ/su-вакцины у пациентов с РЗ.

Ключевые слова: *Herpes zoster*; коморбидные инфекции; коморбидность; аутоиммунные ревматические заболевания; ревматоидный артрит; системная красная волчанка; дерматомиозит; генно-инженерные биологические препараты; вакцинация.

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова; rheumodaria@yandex.ru

Для ссылки: Буханова ДВ, Белов БС. Инфекция, вызываемая вирусом *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2016;10(3):69–76.

Herpes zoster virus infection and rheumatic diseases: Current state of the problem

Bukhanova D.V., Belov B.S.

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

This review deals with infection caused by Herpes zoster (HZ) reactivation in rheumatic diseases (RD). The absolute majority of studies show that the incidence of HZ infection in RD is 2–10-fold higher than the population one. Patient age, gender, use of glucocorticoids, and duration and severity of the disease are identified as risk factors. Vaccination against HZ infection is sure to be important for patients with RD. Investigation of the efficacy and safety of a new adjuvant NZ/su vaccine in patients with RD is of interest today.

Keywords: *Herpes zoster*; comorbid infections; comorbidity; autoimmune rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; dermatomyositis; biological agents; vaccination.

Contact: Daria Valerievna Bukhanova; rheumodaria@yandex.ru

For reference: Bukhanova DV, Belov BS. *Herpes zoster virus infection and rheumatic diseases: Current state of the problem*. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):69–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-69-76>

Сегодня инфекция, вызываемая реактивацией вируса *Herpes zoster* (HZ), является одной из наиболее распространенных оппортунистических (или индикаторных) инфекций при ревматических заболеваниях (РЗ), маркером иммунного повреждения в организме-хозяине. Частота этой инфекции в популяции имеет тенденцию к нарастанию с течением времени, несмотря на наличие вакцины, а многочисленные исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о повышенном риске возникновения HZ-инфекции и ее осложнений у пациентов с нарушениями иммунитета, связанными как с основным заболеванием, так и с иммуносупрессивной терапией.

Характеристика HZ-инфекции

Вирус варицелла-зостер (*varicella-zoster virus*, VZV) принадлежит к герпесвирусам, семейству *herpesviridae*, подсемейству альфа-герпесвирусов, и содержит двухцепочечную ДНК. Первичная инфекция – *varicella*, – протекающая в виде ветряной оспы преимущественно у детей, активирует ви-

рус-специфический гуморальный и клеточный иммунитет, вовлекающий как CD4+, так и CD8+ Т-клетки. Протективный эффект реакции иммунной системы на вирус сохраняется на протяжении всей жизни, оберегая организм хозяина от реактивации вируса. Первичная HZ-инфекция вызывает появление антител к различным вирусным гликопротеинам. Наиболее вероятно, что специфические антитела защищают организм человека от диссеминации HZ-инфекции, но не оказывают протективного эффекта в отношении его реактивации. Т-клеточный иммунитет, напротив, за счет клеток памяти предотвращает не только повторное возникновение заболевания, но и реактивацию HZ-инфекции. Тем не менее вирус сохраняется в латентном состоянии преимущественно в ганглиях тройничного нерва и спинномозговых ганглиях чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга. На фоне снижения преимущественно CD4+ и CD8+ Т-клеточного иммунитета у пожилых, у лиц с нарушениями иммунитета или пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, а также при наличии неко-

торых других факторов возможна реактивация вируса в нейронах с возникновением НЗ-инфекции — опоясывающего герпеса (лишай), к наиболее характерным проявлениям которого относятся односторонние везикулярные высыпания, обычно ограниченные одним дерматомом, сопровождающиеся выраженным невралгическим болевым синдромом вследствие ганглионита и поражения нейронов активировавшимся НЗ-вирусом [1]. В тяжелых случаях может возникнуть гангренозная или генерализованная НЗ-инфекция. Примерно у 8% пациентов 50–59 лет и у 12% старше 70 лет отмечаются осложнения после опоясывающего лишая. Наиболее частым из них является постгерпетическая невралгия, возникающая после исчезновения элементов сыпи и приводящая к выраженному длительному ухудшению качества жизни. Постгерпетическая невралгия может персистировать годами и зачастую трудно поддается лечению, при этом прием противовирусных препаратов в активную фазу заболевания не предотвращает ее появления [2].

По данным департамента здравоохранения и социальной защиты США, заболеваемость НЗ-инфекцией в популяции составляет около 4 случаев на 1000 жителей в год. Среди людей старше 60 лет этот показатель равен 10 на 1000 жителей в год, из них от 1 до 4% пациентов нуждаются в госпитализации в связи с развившимися осложнениями, при этом 30% составляют лица с нарушениями иммунной системы (ВИЧ-инфекция, трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия и др.). В популяции с течением времени частота случаев НЗ-инфекции нарастает: с 1992 по 2010 г. она увеличилась на 39% [3]. В странах Европы регистрируются аналогичные цифры — от 2,0 до 4,6 на 1000 пациентов в год без каких-либо очевидных географических особенностей. При этом также существует ярко выраженная тенденция к увеличению частоты НЗ-инфекции с возрастом: от 1 на 1000 пациентов-лет у детей младше 10 лет до 4 на 1000 пациентов-лет у людей в возрасте до 50 лет с дальнейшим нарастанием частоты до 10 на 1000 человек старше 80 лет. Помимо этого, имеются также гендерные различия: установлено, что женщины в большей степени подвержены развитию НЗ-инфекции [4].

НЗ-инфекция и некоторые РЗ: частота, факторы риска

Ниже будут рассмотрены клинико-эпидемиологические характеристики НЗ-инфекции при различных РЗ с учетом проводимой терапии¹.

В 2014 г. были опубликованы результаты популяционного исследования, включавшего 144 959 случаев НЗ-инфекции, зарегистрированных с 2000 по 2011 г. Примечательно, что, помимо традиционных факторов риска (возраст, пол и т. д.), была проведена оценка вклада коморбидных заболеваний (КЗ) в вероятность развития герпетической инфекции. Так, для ревматоидного артрита (РА) отношение шансов (ОШ) составляло 1,46, для системной красной волчанки (СКВ) — 1,72. При ВИЧ-инфекции этот показатель равнялся 5,07, при сахарном диабете — 1,02, а при лейкозах — 1,78. Эти данные наглядно демонстрируют, насколько значима проблема НЗ-инфекции у пациентов с РЗ [5]. Роли ба-

ктериальных коморбидных инфекций (КИ) при РЗ посвящено достаточно исследований, в то же время проблема вирусных КИ раскрыта значительно в меньшей степени. Определенный объем материала в этом отношении накоплен у больных РА.

Сведения о частоте и факторах риска НЗ-инфекции у пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию, неоднозначны. Так, авторами по-разному оценивается вклад базисных препаратов в повышение риска НЗ-инфекции. В 2006 г. F. Wolfe и соавт. [6] провели сравнительное исследование, в котором не выявили достоверных различий в частоте НЗ-инфекции при РА и «невоспалительных» заболеваниях опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз, хроническую боль в спине и др. (13,2 и 14,6 на 1000 пациентов-лет соответственно, что, тем не менее, выше популяционных значений). Пол и возраст не увеличивали частоту НЗ-инфекции. Факторами риска являлись как функциональное состояние пациента (относительный риск — ОР — 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5) независимо от основного заболевания (оценка проводилась по индексу HAQ), так и получаемая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) из группы ингибиторов циклооксигеназы 2 (ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6), циклофосфамидом — ЦФ (ОР 4,2; 95% ДИ 1,6–11,5), азатиоприном — АЗА (ОР 2,0; 95% ДИ 1,2–3,3), лефлуномидом — ЛЕФ (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8), ГК (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,8), тогда как прием метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), напротив, не ассоциировался с увеличением частоты НЗ-инфекции.

В 2007 г. опубликованы результаты двух ретроспективных когортных исследований, включавших базы данных пациентов с РА в США (PharMetrics claim database 1998–2002 гг.) и Великобритании (GPRD 1990–2001 гг.). В исследование включено 160 893 пациента с РА. Заболеваемость НЗ-инфекцией составляла 13,2 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,65; 95% ДИ 1,57–1,75) в британской когорте пациентов с РА и 9,83 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,91; 95% ДИ 1,80–2,03) в американской когорте, тогда как в популяции этот показатель составлял 3,71 на 1000 пациентов-лет. На момент проведения исследования опыт применения ГИБП в США был крайне мал, а в британской когорте эти препараты не применялись вовсе. Частота НЗ-инфекции в группе пациентов из США имела тенденцию к нарастанию при наличии сахарного диабета, хронических заболеваний легких, онкологических заболеваний, приеме НПВП. Терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) достоверно повышала риск герпетической инфекции (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,18–1,59), как и терапия ГК (ОШ 2,51; 95% ДИ 2,05–3,06). В британской когорте НЗ-инфекция встречалась чаще у пожилых пациентов, женщин и при наличии КЗ. ОР для пациентов с РА в сравнении с группой контроля равнялся 1,70 (95% ДИ 1,61–1,79); с учетом КЗ — 1,65 (95% ДИ 1,57–1,75). ОШ при терапии БПВП составляло 1,27 (95% ДИ 1,10–1,48), а при использовании ГК — 1,46 (95% ДИ 1,24–1,70). Наиболее высокий риск регистрировался при сочетанном применении ГК и БПВП (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,46–2,26) [7]. В ретроспективном исследовании когорты из 86 тыс. пациентов с РА старше 66 лет в период с 1992 по 2010 г. НЗ-инфекция была 2-й по частоте среди всех серьезных инфекций (8,54 на 1000 пациентов-лет при общей заболеваемости 46,36 на 1000 пациентов-лет). Из зна-

¹Обсуждение многопланового и далеко не однозначного вопроса об этиологической роли НЗ-инфекции при РЗ, несомненно, заслуживает отдельной публикации и находится за рамками данного обзора.

чимых факторов, влияющих на реактивацию HZ-инфекции, авторы отметили терапию ГК: ОШ возрастало с 3,96 до 7,57 при увеличении с дозы ГК <5 мг/сут до ≥ 20 мг/сут [8]. По данным другого ретроспективного когортного исследования, включавшего 20 357 пациентов, заболеваемость HZ-инфекцией составляла 9,96 на 1000 пациентов-лет. Факторами риска являлись возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02), сопутствующие заболевания легких (ОР 1,28; 95% ДИ 1,10–1,49), тяжелая почечная (ОР 1,52; 95% ДИ 1,18–1,97) и печеночная (ОР 1,36; 95% ДИ 1,00–1,85) недостаточность, наличие онкологических заболеваний (ОР 1,24; 95% ДИ 1,04–1,48), терапия ГК (ОР 1,41; 95% ДИ 1,19–1,67). Группа пациентов с наиболее низкой активностью РА на протяжении исследования, получавшая в качестве терапии в основном сульфасалазин, гидроксихлорохин, пенициллинамин, препараты золота, характеризовалась наименьшей частотой HZ-инфекции (8,0 на 1000 пациентов-лет), тогда как частота HZ-инфекции в группе, получавшей МТ, ЛЕФ, АЗА, ЦФ, циклоспорин и анакинру, равнялась 11,18 на 1000 пациентов-лет, а в группе, находящейся на терапии различными препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), — 10,6 на 1000 пациентов-лет [9].

В.М. Veetil и соавт. [10] проследили частоту HZ у пациентов до развития РА и не нашли достоверных отличий от среднепопуляционных данных (5,4 на 1000 пациентов-лет), тогда как на фоне РА заболеваемость увеличивалась до 12,1 на 1000 пациентов-лет (ОР 2,4; 95% ДИ 1,7–3,5). Риск был значимо повышен у пациентов с эрозивным артритом (ОР 1,74; ДИ 1,12–2,71), наличием предшествующего хирургического вмешательства на суставах (ОР 2,20; 95% ДИ 1,39–3,49), а также у больных, принимавших гидроксихлорохин (ОР 1,58; 95% ДИ 1,00–2,48) и ГК (ОР 1,72; 95% ДИ 1,03–2,87), в то время как при лечении МТ и иФНО α подобных ассоциаций не прослеживалось. Осложненное течение HZ-инфекции при РА встречалось не чаще, чем в популяции.

Сходные данные получены в японской когорте пациентов с РА ($n=7986$, 30 140 пациентов-лет; наблюдение проводилось с 2005 по 2010 г.), в которой заболеваемость HZ-инфекцией составляла 9,1 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 6,2–2,9), при этом она была выше у женщин, чем у мужчин (10,1 против 7,8 на 1000 пациентов-лет). Факторами риска являлись возраст (ОР 1,268; 95% ДИ 1,153–1,393), высокая активность заболевания (ОР 1,642; 95% ДИ 1,067–2,528), прием МТ (ОР 1,382; 95% ДИ 1,076–1,774) или ГК (для дозы <5 мг/сут — ОР 1,531; 95% ДИ 1,211–1,936, для дозы >5 мг/сут — ОР 1,471; 95% ДИ 1,034–2,093) [11].

М.А. Antonelli и соавт. [12] сообщают о повышении частоты HZ-инфекции среди пациентов, имеющих более высокие титры ревматоидного фактора и большую длительность РА. По данным базы ARAD (Australian Rheumatology Association Database), включавшей 2152 пациента с РА, заболеваемость HZ-инфекцией составляла 15,9 на 1000 пациентов-лет. Наиболее часто при HZ-инфекции отмечалось поражение межреберья (17,1%), нижней части спины (15%), нижних конечностей (12,8%). В 9,3% случаев зарегистрировано вовлечение глаз, в 34,8% — постгерпетическая невралгия [13].

Как указывалось выше, при РА реактивация HZ чаще наблюдается у пациентов, получающих ГК, при этом данный эффект чаще всего зависит от дозы препарата. Так, по результатам анализа немецкого регистра RABBIT, при применении преднизолона >10 мг/сут скорректированное ОР

равнялось 2,52 (95% ДИ 1,12–5,65), тогда как шанс возникновения HZ-инфекции не возрастал в группе пациентов, получавших данный препарат в суточной дозе <10 мг/сут [14]. При анализе североамериканского регистра CORRONA также сделан вывод о повышении риска возникновения HZ-инфекции при лечении ГК в дозе $>7,5$ мг/сут по сравнению с контрольной группой, не получавшей ГК-терапии (ОР 1,78; 95% ДИ 1,20–2,63) [15].

Одной из наиболее важных и широко обсуждаемых проблем терапии ГИБП является их связь с инфекциями. В настоящее время максимальное количество данных получено для наиболее длительно и широко применяемой группы ГИБП — иФНО α . А. Strangfeld и соавт. отмечают, что заболеваемость HZ-инфекцией достоверно выше у пациентов, получающих инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА): 11,1 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 7,9–15,1), чем у пациентов, получающих этанерцепт (ЭТЦ): 8,9 на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 5,6–13,3), что может быть связано с биохимической структурой, различными механизмом действия и режимом введения этих препаратов. Тем не менее при сравнении с базисной терапией (5,6 на 1000 пациентов-лет; 95% ДИ 3,6–8,3) отмечалось увеличение числа случаев заболевания на фоне лечения всеми препаратами из группы иФНО α , которые применяли в данном исследовании [14].

В 2015 г. опубликованы результаты анализа базы данных Medicare, в котором сравнивали частоту HZ-инфекции у пациентов с РА, получавших различные ГИБП (всего 29 129 случаев инициации ГИБП). Наибольшая частота HZ-инфекции (2,45 на 100 пациентов-лет) отмечалась у пациентов, получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП), наименьшая (1,61 на 100 пациентов-лет) — голimumаб (ГЛМ). Авторы отмечают, что, несмотря на высокий риск HZ-инфекции при РА, очень малая часть пациентов ($<5\%$) была вакцинирована противогерпетической вакциной. Это связано в первую очередь с отсутствием четких клинических рекомендаций, основанных на данных крупных исследований по применению живой аттенуированной HZ-вакцины у пациентов с РЗ [16].

По данным британского регистра BSRBR, вероятность развития HZ-инфекции также значимо выше в когорте больных, получающих иФНО α , при этом наименьший риск отмечен для АДА (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0) и наибольший — для ИНФ (ОР 2,2; 95% ДИ 1,4–3,4) в сравнении с БПВП [17]. В исследовании, проведенном на базе регистра ARAD, отношение рисков HZ-инфекции у леченных иФНО α в сравнении с контрольной группой составляло 1,71 (95% ДИ 1,00–2,92). При этом получены противоположные данные: наибольший риск был связан с приемом АДА (ОР 2,33; 95% ДИ 1,22–4,45), наименьший — с приемом ИНФ (ОР 1,29; 95% ДИ 0,37–4,47) [13]. Такие различия, вероятно, обусловлены непродолжительным наблюдением за пациентами, получающими ГИБП, что не позволило зарегистрировать все возможные случаи возникновения HZ-инфекции. Более того, оценка риска HZ-инфекции у пациентов, получающих иФНО α , в сравнении с получающими БПВП затруднена. Как правило, иФНО α назначают при более высокой активности заболевания, часто в сочетании с пероральным приемом ГК, при более длительно протекающем РА вследствие вторичной неэффективности базисной терапии, поэтому нельзя исключить вклад указанных факторов в риск возникновения HZ-инфекции у таких пациентов.

ОБЗОРЫ

Заболеваемость НЗ-инфекцией и ОШ у больных РА [22]

Препарат	Коэффициент заболеваемости/ 100 пациенто-лет	ОШ
АБЦ	2,33 (2,04–2,66)	1,00 (референтное)
АДА	1,95 (1,65–2,32)	1,00 (0,80–1,25)
ГЛМ	2,12 (1,53–2,94)	1,09 (0,76–1,57)
ИНФ	2,71 (2,33–3,08)	1,17 (0,97–1,43)
РТМ	2,67 (2,22–3,22)	1,12 (0,89–1,41)
ТЦЗ	2,48 (2,07–2,98)	1,12 (0,88–1,42)
ТОФА	3,87 (2,82–5,32)	2,01 (1,40–2,88)
ЦЗП	2,55 (2,04–3,20)	1,14 (0,87–1,48)
ЭТЦ	2,08 (1,77–2,45)	1,06 (0,85–1,32)

При анализе четырех различных когорт пациентов с РА (всего — около 59 тыс.) не выявлено значимого повышения частоты НЗ-инфекции на фоне терапии иФНОα. Заболеваемость опоясывающим герпесом среди пациентов, лечившихся БПВП, составляла 12,7 на 1000 пациенто-лет, тогда как среди пациентов, получавших иФНОα, соответствующий показатель равнялся 12,1 на 1000 пациенто-лет [18]. В другом исследовании, основанном на 5-летнем наблюдении пациентов с РА, все иФНОα в равной степени влияли на частоту НЗ-инфекции, и эта частота не превышала таковую при применении базисных препаратов (1,2 и 1,3 на 100 пациенто-лет соответственно) [19]. В небольшом исследовании, проведенном в 2008 г. (300 пациентов, НЗ выявлен у 3% обследованных), также не обнаружено влияния иФНОα на заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом (АС), более высокие показатели заболеваемости НЗ-инфекцией регистрировались у пациентов, получавших ГК и МТ [20].

K.L. Winthrop и соавт. [21] проанализировали данные клинических исследований ингибитора Янус-киназы тофацитиниба (ТОФА) и сделали вывод о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. Примечательно, что значимого дозозависимого эффекта не обнаружено, хотя в первые месяцы терапии отмечено увеличение риска НЗ-инфекции в группе пациентов, получавших ТОФА в дозе 10 мг дважды в сутки. При сравнении с плацебо-контролем отмечено увеличение частоты НЗ-инфекции, в то время как значимых различий с пациентами, получавшими АДА, не было, хотя прослеживалась тенденция к увеличению частоты герпес-вирусной инфекции в группе ТОФА. Тяжелое диссеминированное герпетическое поражение внутренних органов не зарегистрировано, что согласуется с данными других исследований, свидетельствующих об отсутствии значимого увеличения частоты тяжелых форм НЗ-инфекции у пациентов с РА. Выявлен более высокий риск НЗ-инфекции у пациентов, принадлежащих к азиатской расе (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,9–3,2). Связано ли это с локальными особенностями терапии РА, генетической предрасположенностью или какими-либо иными факторами, остается неясным, хотя популяционная частота НЗ-инфек-

ции среди азиатского населения не превышает таковую в других регионах мира. Из 239 пациентов с выявленной на фоне терапии ТОФА НЗ-инфекцией последняя в 10% случаев послужила причиной полной отмены ТОФА, а в 7% случаев потребовалась госпитализация с внутривенным введением противовирусных препаратов. Заболеваемость НЗ-инфекцией равнялась 4,4 на 100 пациенто-лет, среди азиатов она была выше — 7,7 на 100 пациенто-лет. В группе плацебо эти значения составляли 1,5 на 100 пациенто-лет. Факторами риска в данном исследовании являлись возраст (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,5–2,6), длительность течения РА (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,6), ГК-терапия (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,6).

J.R. Curtis и соавт. [22] проанализировали частоту НЗ-инфекции на ос-

новании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, находившихся на терапии ГИБП (иФНОα, ритуксимаб — РТМ, тоцилизумаб — ТЦЗ, абатацепт — АБЦ) и ТОФА. Показатели НЗ-инфекции колебались от относительно низких для АДА (1,95 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 1,65–2,31) до высоких для ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет; 95% ДИ 2,82–5,32). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития НЗ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между различными ГИБП существенных различий в частоте развития НЗ-инфекции не получено (см. таблицу). Более частое развитие опоясывающего герпеса наблюдалось у больных пожилого возраста, женского пола, при приеме преднизолона в дозе >7,5 мг/сут, наличии инфекций в анамнезе, в то время как вакцинация снижала эту частоту.

Проблема реактивации НЗ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В.М. Veetil и соавт. [10] отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты НЗ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения НЗ-инфекции в когорте пациентов, которым диагноз был поставлен в период с 1995 по 2007 г., был значимо выше, чем в когорте пациентов 1980–1994 гг. (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2).

Таким образом, при РА, помимо традиционных факторов риска НЗ-инфекции, большой вклад в ее развитие вносят как само заболевание, его высокая активность, функциональная недостаточность, так и ГК-терапия. Абсолютно во всех исследованиях риск реактивации НЗ-инфекции был значимо выше у пациентов с РА, чем в популяции, но при этом осложненное течение вирусного заболевания встречалось с сопоставимой частотой. Вопрос о вкладе терапии в повышение риска НЗ-инфекции у пациентов с РА дискутируется, при этом высказываются диаметрально противоположные мнения.

НЗ-инфекция — одно из наиболее частых вирусных заболеваний при СКВ, наряду с цитомегаловирусной и вызываемой вирусом папилломы человека инфекциями. Заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с СКВ, по данным

Е.Ф. Ворба и соавт., составляет 6,4 на 1000 пациентов-лет. При этом большая часть эпизодов опоясывающего герпеса зарегистрирована при длительности СКВ более 5 лет, на фоне низкой активности заболевания, а также при сочетанном применении ГК и иммуносупрессивной терапии. У большей части больных НЗ-инфекция протекала типично и подавлялась стандартной противовирусной терапией [23]. Как и при РА, тяжелое, диссеминированное поражение наблюдается нечасто. В некоторых ранних исследованиях отмечалась высокая заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с СКВ: в конце прошлого века этот показатель составлял 16–22 случаев на 1000 пациентов-лет, но не отмечалось тяжелых диссеминированных форм [24–26]. Так, в ретроспективном исследовании D.B. Hellman и соавт. [27], изучавших причины летальных исходов у пациентов с СКВ в стационаре в 80-х годах прошлого столетия, только в 1 из 44 случаев имелась диссеминированная НЗ-инфекция. I. Moga и соавт. [28] наблюдали 145 пациентов с СКВ в течение 7,6 года. За этот длительный период у 19 (13,1%) из них развилась НЗ-инфекция, при этом тяжелых случаев не отмечено. В крупном ретроспективном когортном исследовании, охватывающем 9-летний период наблюдения, частота НЗ-инфекции у пациентов с СКВ составляла 12 на 1000 пациентов-лет (ОР 1,71; 95% ДИ 1,08–2,71). Факторами риска служили терапия ГК (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,24–4,23) и микофенолата мофетилем (ОШ 5,00; 95% ДИ 1,40–17,60) [29]. В другом масштабном 3-летнем исследовании, проведенном на Тайване, в котором участвовало 10 337 пациентов с СКВ, также выявлено достоверное учащение развития НЗ-инфекции (ОР 7,37; 95% ДИ 6,75–8,04); ОР был более высоким у мужчин – 7,51 (95% ДИ 2,89–19,52) в возрасте 18–24 лет (ОР 8,78; 95% ДИ 3,08–24,97) [30].

В настоящее время приводятся более высокие цифры заболеваемости НЗ-инфекцией при СКВ. По данным T.Y. Kang и соавт. [31], в когорте из 303 пациентов с СКВ частота НЗ-инфекции составляла 32,5 случая на 1000 пациентов-лет. Значимыми факторами риска служили *lupus-нефрит* (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,14–4,43) и наличие анти-Sm-антител (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,09–4,53), при этом достоверной связи с иммуносупрессивной терапией не обнаружено. Вместе с тем в ретроспективном исследовании T.L. Skare и соавт. [32] частоту НЗ-инфекции значимо повышали терапия СКВ (ГК, АЗА, ЦФ) и большая длительность заболевания.

ОШ заболевания НЗ-инфекцией для пациентов с СКВ составляет 2,7 (95% ДИ 1,7–4,3), а для пациентов с болезнью Шёгрена (БШ) – 1,8 (95% ДИ 1,2–2,8). Наличие анти-Ro-антител являлось фактором, влияющим на учащение НЗ-инфекции при этих заболеваниях [33]. В настоящее время имеется одно широкомасштабное исследование, в котором оценивали риск НЗ-инфекции у пациентов с БШ. По данным J.Y. Chen и соавт. [34], заболеваемость НЗ-инфекцией у пациентов с БШ составляла 18,74 на 1000 пациентов-лет (в 1,69 раза выше, чем в группе сравнения) и была сопоставима с аналогичными данными для РА и СКВ. Частота госпитализаций и возникновения постгерпетической невралгии была значимо выше, чем в группе сравнения, и составляла 24,41 и 5,62% соответственно. Наиболее значимым фактором риска развития НЗ-инфекции являлась иммуносупрессивная терапия в сочетании с ГК (ОР 4,14; 95% ДИ 3,14–5,45).

В 2015 г. на Тайване впервые изучена частота НЗ-инфекции у пациентов с дерматомиозитом и полимиозитом (ДМ/ПМ). Заболеваемость в указанной группе больных и в контроле составляла 35,8 на и 7,01 на 1000 пациентов-лет соответственно. Нарастание частоты НЗ-инфекции у пациентов с ДМ/ПМ было прямо пропорционально возрасту, она чаще наблюдалась у женщин (ОР 4,32; 95% ДИ 3,41–5,47) и при наличии КЗ (ОР 6,03; 95% ДИ 4,60–7,91) – сахарного диабета, ожирения, почечной патологии, онкологических заболеваний, других аутоиммунных процессов, васкулитов, а также при приеме иммуносупрессантов и ГК (ОР 5,89; 95% ДИ 4,68–7,43) [35]. Поздняя манифестация ДМ/ПМ коррелирует с более высокой частотой инфекционных осложнений [36]. В сравнительном исследовании у пациентов с идиопатическим и паранеопластическим ДМ общая заболеваемость НЗ-инфекцией составляла 33 на 1000 пациентов-лет. При этом НЗ-инфекция чаще возникала у пациентов, получавших ГК-терапию (ОР 3,71; 95% ДИ 1,02–13,41), при количестве лимфоцитов крови <6000/мл (ОР 3,55; 95% ДИ 1,00–12,65), уровне креатинфосфокиназы >300 Ед/л (ОР 4,81; 95% ДИ 1,28–18,06). Примечательно, что при ДМ, ассоциированном с новообразованиями, НЗ-инфекция встречалась реже, чем в случаях первичного заболевания [37].

Данные литературы, освещающие проблему НЗ-инфекции при псориатическом артрите (ПсА), немногочисленны. В крупном ретроспективном исследовании пациенты с ПсА были разделены на четыре группы в зависимости от получаемой терапии. Частота НЗ-инфекции во всех группах равнялась 9,06 на 1000 пациентов-лет. При этом наиболее низкой она была среди больных, не получавших какой-либо терапии по поводу основного заболевания, – 7,36 (95% ДИ 5,41–9,79), в группе, получавшей БПВП, – 9,21 (95% ДИ 7,5–11,21), а иФНОα – 8,64 (95% ДИ 4,84–14,26). Наиболее высокой частота НЗ-инфекции оказалась у пациентов, принимавших комбинированную терапию БПВП и ГИБП, – 17,86 (95% ДИ 10,91–27,58). Значимыми факторами риска являлись возраст (ОР 1,01; 95% ДИ 1,00–1,02), прием ГК (ОР 1,08; 95% ДИ 1,04–1,13), а также комбинации иФНОα и БПВП (ОР 2,37; 95% ДИ 1,32–4,22) [38].

По данным регистра WGET (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial), заболеваемость НЗ-инфекцией среди пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, составляла 45 случаев на 1000 пациентов-лет (95% ДИ 27–70). При этом значимыми факторами риска являлись нарушение почечной функции с уровнем креатинина крови >1,5 мг/дл (ОР 6,3; 95% ДИ 2,0–19,8), а также женский пол (ОР 4,6; 95% ДИ 1,6–13,2). Иммуносупрессивная терапия не оказывала значимого влияния на риск НЗ-инфекции [39].

К сожалению, на сегодняшний день недостаточно данных о распространенности НЗ-инфекции среди пациентов с другими РЗ. В небольшом исследовании, в котором оценивали частоту различных КИ при системной склеродермии [40], описано 3 случая НЗ-инфекции. Учитывая объем когорты (n=117; 310 пациентов-лет), расчетная заболеваемость составляла 9,67 случаев на 1000 пациентов-лет.

Вакцинация

Как следует из вышеизложенного, частота НЗ-инфекции, а также нередко осложняющей ее постгерпетической невралгии повышена в несколько раз у пациентов с различ-

ными РЗ, получающих иммуносупрессивную терапию. Можно ли снизить этот риск, предотвратить развитие HZ-инфекции и ее осложнений? В настоящий момент в мире зарегистрирована единственная вакцина для профилактики HZ-инфекции — Zostavax (Merck, Sanofi Pasteur), содержащая живой аттенуированный вирус штамма *Oka varicella zoster* в высокой дозе в сравнении с другими аналогичными вакцинами. Этот штамм впервые был получен Dr. Takahashi в Японии в 1970-х годах. Данная вакцина применяется с 2006 г. более чем в 60 странах мира у людей с сохранным иммунитетом старше 50 лет в виде однократной подкожной инъекции. Несмотря на очень хорошие результаты применения вакцины в указанной группе населения (эффективность предотвращения реактивации HZ-инфекции — 51,3%, постгерпетической невралгии — 66,5%), ее протективные свойства уменьшались с возрастом [41]. Это показано также в исследовании M.N. Oxman и соавт. [42], в котором эффективность вакцинации составила 63,9% у пациентов 60–69 лет и 37,6% в группе старше 70 лет. В другом крупном рандомизированном контролируемом исследовании эффективность вакцины у пациентов 50–59 лет достигала 69,8% [43]. Со временем протективный эффект вакцины снижается: в течение 11 лет наблюдения он уменьшился с 51,3 до 21,1%, преимущественно начиная с 8-го года после вакцинации [44].

К моменту написания данного обзора существовало не много публикаций о применении живой аттенуированной вакцины у пациентов с РЗ. По предварительным данным исследования VERVE, опубликованным на сайте ACR в конце 2015 г., вакцина была безопасной для пациентов с РА, ПсА и серонегативными спондилоартритами, получающих терапию иФНОα, по крайней мере в течение 6 нед наблюдения [45]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 43 369 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с РА, ПсА, АС, оценивали эффективность вакцинации на протяжении 6 лет наблюдения. Если в течение первого года наблюдения ОР возникновения HZ-инфекции был значимо ниже у вакцинированных (0,52; 95% ДИ 0,45–0,61), то к 6-му году наблюдения различий уже не выявлено (ОР 0,92; 95% ДИ 0,45–1,86) [46]. Невысокая иммуногенность вакцины и опасения диссеминации содержащегося в ней вируса в макроорганизме, находящемся в состоянии иммуносупрессии, подтолкнули ученых к разработке принципиально новой вакцины.

В настоящее время создана новая вакцина HZ/su (производства GlaxoSmithKline Vaccines), содержащая рекомбинантный гликопротеин E (gE) вируса варицелла-зостер и адъювант AS01B. Целью разработчиков было создать достаточно иммуногенную и при этом безопасную вакцину для людей с нарушениями иммунитета без риска возникновения HZ-инфекции. gE — вирусный белок, экспрессирующийся на поверхности зараженных клеток, участвующий в проникновении вируса внутрь клетки, его репликации, межклеточной передаче. Его присутствие в организме вызывает гуморальный и клеточный иммунный ответ, что показано как при естественном течении HZ-инфекции, так и при вакцинации живым аттенуированным вирусом [47]. В недавнем исследовании продемонстрировано, что CD4+ Т-клеточная реакция после введения живой вакцины была наиболее выраженной в ответ именно на gE-гликопротеин [48]. AS01B (Adjuvant System 01) — адъювантный белок, вызывающий CD4+ Т-клеточную и гуморальную реакцию на

рекомбинантный белок при попадании его в организм. Особенность действия вакцины заключается в стимуляции преобладающих gE-специфичных CD4+ Т-лимфоцитов и анти-gE-гуморального ответа, в том числе у пожилых людей и пациентов с иммунными расстройствами. Показано, что введение 2 доз вакцины с интервалом в 2 мес снижает риск возникновения HZ-инфекции на 97,2% у лиц старше 50 лет и этот эффект сохраняется независимо от возраста пациента. Однако требуется изучение отдаленных результатов иммунизации HZ/su-вакциной.

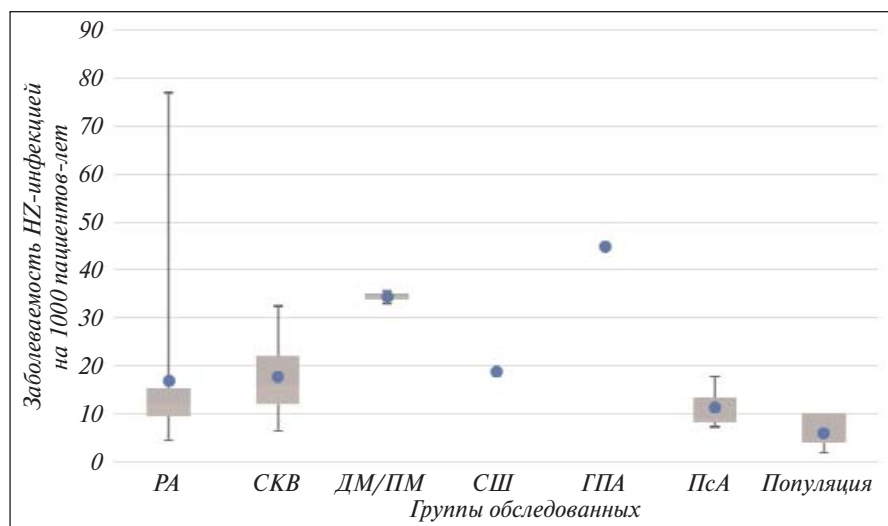
Таким образом, применение этой вакцины представляется весьма перспективным для профилактики инфекции, вызываемой реактивацией HZ у пожилых людей и пациентов с нарушенным иммунитетом. В настоящий момент опубликованы данные о трех фазах клинических испытаний новой вакцины. В III фазе исследование проводилось также среди пожилых и пациентов с иммуносупрессией. В исследовании ZOE-50 была протестирована эффективность вакцины у 14 759 человек в возрасте старше 50 лет в течение 3,2 года. Эффективность вакцинации составила 97,4% в группе 50–59 лет и 97,9% в группе старше 70 лет [49]. Обращает на себя внимание, что при приемлемом, по данным исследования, профиле безопасности эффективность вакцинации выше, чем при использовании живой аттенуированной вакцины, и не снижается с увеличением возраста пациента.

В рандомизированное мультицентровое исследование Zoster-001, часть I/II фазы клинических испытаний, был включен 121 пациент старше 18 лет, перенесший трансплантацию гемопоэтических клеток за 50–70 дней до исследования. Иммунный ответ в виде повышения уровня специфических антител и активации CD4+ Т-лимфоцитов был различным в зависимости от заболевания (наиболее низкий в группе неходжкинских лимфом) и сохранялся в течение года после вакцинации. Среди нежелательных явлений зарегистрирован только 1 случай пневмонии, который исследователи связали с вакцинацией [50]. Исследование Zoster-015 также являлось частью I/II фазы и включало 123 ВИЧ-инфицированных пациента, которые были разделены на три группы в зависимости от иммунного статуса. Анти-gE- гуморальный и CD4+ Т-клеточный иммунный ответ измеряли на протяжении 18 мес наблюдения. С повышением дозы вакцины клеточно-гуморальный ответ фиксировался со значений 40% (1 доза gE/AS01B) до 90% (3 дозы gE/AS01B) и обнаруживался вплоть до конца исследования (18 мес). Наиболее частой неблагоприятной реакцией была болезненность в месте инъекции. Ни одного серьезного нежелательного явления не отмечено, и профиль безопасности охарактеризован авторами как приемлемый для клинического применения [51]. Однако необходимы дальнейшие масштабные многоцентровые исследования иммуногенности и безопасности данной вакцины у таких пациентов с длительными сроками наблюдения для оценки возможных отдаленных последствий вакцинации.

Заключение

Таким образом, частота инфекции, вызываемой реактивацией вируса HZ, у пациентов с различными РЗ повышена в несколько раз в сравнении с популяцией (см. рисунок). Значимыми факторами риска являются возраст и пол, терапия ГК, наличие коморбидной патологии, длительность заболевания и др. Дискуссионным остается вопрос о влиянии лечения на риск возникновения HZ-инфекции, во многом

ОБЗОРЫ



Заболеемость НЗ-инфекцией среди пациентов с РЗ и в популяции.
ГПА — гранулематоз с полиангиитом

это связано с недостаточным количеством данных о применении ГИБП и ТОФА и относительно небольшим сроком их использования. Представляется сложным оценивать вклад лечения в развитие НЗ-инфекции без учета тяжести и активности РЗ. Возникновение серьезных осложнений, включая постгерпетическую невралгию, заставляет врача временно отменять иммуносупрессивную терапию. Это в свою очередь может привести к обострению заболевания и ухудшению качества жизни пациента. В настоящее время наиболее перспективным для пациентов с РЗ является применение как аттенуированной, так и адьювантной НЗ/su-вакцины. Эти вакцины показали эффективность в исследованиях, проведенных у больных с высоким риском НЗ инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- Kaslow RA, Stanberry LR, LeDuc JW. Viral infection of humans: epidemiology and controls. 5th ed. New York: Springer Science Business Media; 2014. P. 971-96.
- Chen N, Li Q, Zhang Y, et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Mar 16;(3):CD007795. doi: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
- U.S. Department of Health & Human Services, Shingles (Herpes Zoster). <http://www.cdc.gov/shingles/index.html>.
- Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013 Apr 10;13:170. doi: 10.1186/1471-2334-13-170.
- Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014 May 13;348:g2911. doi: 10.1136/bmj.g2911.
- Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1370-5.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1431-8.
- Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):353-61. doi: 10.1002/acr.21812.
- McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1364-71. doi: 10.1086/598331.
- Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928.
- Nakajima A, Urano W, Inoue E, et al. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015 Jul;25(4):558-61. doi: 10.3109/14397595.2014.984829.
- Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med*. 1991;90(3):295-8.
- Segan J, Staples MP, March L, et al. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- α inhibitors. *Intern Med J*. 2015 Mar; 45(3):310-8. doi: 10.1111/imj.12679.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
- Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Dec;67(12):1671-8. doi: 10.1002/acr.22628.
- Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):731-6. doi: 10.1002/acr.22470.
- Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):229-34.
- Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-TNF therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):887-95. doi: 10.1001/jama.2013.1099.
- Dewedar AM, Shalaby MA, Al-Homaid S, et al. Lack of adverse effect of anti-tumor necrosis factor-alpha biologics in treatment of rheumatoid arthritis: 5 years follow-up. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):330-5.
- Wendling D, Streit G, Toussiot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFalpha antagonists for chronic inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine*. 2008 Oct;75(5):540-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.011. Epub 2008 Jul 31.
- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct;66(10):2675-84. doi: 10.1002/art.38745.
- Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr 25. pii: annrheumdis-2016-209131. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209131. [Epub ahead of print].
- Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, et al. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2010 Apr;16(3):119-22. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7.
- Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1254-8.
- Kahl LE. Herpes zoster infections in sys-

- temic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol*. 1994 Jan;21(1):84-6.
26. Moutsopoulos HM, Gallagher JD, Decker JL, et al. Herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1978 Sep-Oct;21(7):798-802.
 27. Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)*. 1987 Sep;66(5):341-8.
 28. Moga I, Formiga F, Canet R, et al. Herpes-zoster virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Esp*. 1995 Aug;195(8):530-3.
 29. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013 Mar;22(3):238-44. doi: 10.1177/0961203312470186. Epub 2012 Dec 20.
 30. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, et al. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(7):1177-82.
 31. Kang TY, Lee HS, Kim TH, et al. Clinical and genetic risk factors of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2005 Mar;25(2):97-102. Epub 2003 Oct 31. doi: 10.1007/s00296-003-0403-3.
 32. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, Nisihara RM. Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016 Mar;14(1):47-51. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3490.
 33. Chakravarty EF, Odell J, Rasmussen A, et al. Varicella Zoster Reactivation in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and SLE [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(suppl 10).
 34. Chen JY, Wang LK, Feng PH, et al. Risk of Shingles in Adults with Primary Sjögren's Syndrome and Treatments: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Aug 25;10(8):e0134930. doi: 10.1371/journal.pone.0134930. eCollection 2015.
 35. Tsai SY, Lin CL, Wong YC, et al. Increased Risk of Herpes Zoster Following Dermatomyositis and Polymyositis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94(28): e1138. doi: 10.1097/MD.0000000000001138.
 36. Chen JJ, Tsai WP, Wu YJ, et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2429-37. doi: 10.1093/rheumatology/keq279. Epub 2010 Sep 13.
 37. Fardet L, Rybojad M, Gain M, et al. Incidence, risk factors, and severity of herpesvirus infections in a cohort of 121 patients with primary dermatomyositis and dermatomyositis associated with a malignant neoplasm. *Arch Dermatol*. 2009 Aug; 145(8): 889-93. doi: 10.1001/archdermatol.2009.152.
 38. Zisman D, Bitterman H, Shalom G, et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):131-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205148.
 39. Wung PK, Holbrook JT, Hoffman GS, et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: incidence, timing, and risk factors. WGET Research Group. *Am J Med*. 2005 Dec;118(12):1416.
 40. Foocharoen C, Siriphannon Y, Mahakkanukrauh A, et al. Incidence rate and causes of infection in Thai systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*. 2012 Jun;15(3):277-83. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01728.x
 41. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub2.
 42. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.
 43. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):922-8. doi: 10.1093/cid/cir970. Epub 2012 Jan 30.
 44. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):900-9. doi: 10.1093/cid/ciu918. Epub 2014 Nov 20.
 45. Curtis JR, Turner A, Thomas C, et al. Safety, Clinical and Immunologic Effectiveness of the Live Zoster Vaccine Administered to Patients Receiving Anti-TNF Biologics [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10).
 46. Yun H, Xie F, Baddley J, et al. Long Term Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine Among Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10).
 47. Malavige GN, Jones L, Black AP, Ogg GS. Varicella zoster virus glycoprotein E-specific CD4+ T cells show evidence of recent activation and effector differentiation, consistent with frequent exposure to replicative cycle antigens in healthy immune donors. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jun;152(3):522-31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03633.x. Epub 2008 Mar 20.
 48. Laing KJ, Russell RM, Dong L, et al. Zoster vaccination increases the breadth of CD4+ T cells responsive to varicella zoster virus. *J Infect Dis*. 2015 Oct 1;212(7):1022-31. doi: 10.1093/infdis/jiv164. Epub 2015 Mar 17.
 49. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Epub 2015 Apr 28.
 50. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A Phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-573048. Epub 2014 Sep 18.
 51. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a Phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1279-87. doi: 10.1093/infdis/jiu606. Epub 2014 Nov 3.

Поступила 01.08 2016.

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

Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом

Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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

Представлены результаты последних исследований эффективности голимумаба (ГЛМ) при лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Полученные в этих исследованиях данные свидетельствуют о высокой эффективности ГЛМ в отношении купирования и предотвращения обострений увеита. Однако все представленные работы имеют ряд недостатков, в первую очередь это ограниченное число включенных в них пациентов. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные клинические исследования с большим размером выборок для оценки эффективности и безопасности применения ГЛМ при увеите у больных спондилоартритами.

Ключевые слова: увеит; анкилозирующий спондилит; спондилоартриты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; голимумаб.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2016;10(3):77–80.

Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis

Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

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

The paper presents the results of recent studies of the efficacy of golimumab (GLM) in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (AS). The data obtained in these studies suggest that GLM is highly effective in relieving and preventing uveitis attacks. However, all the given studies have a number of disadvantages; primarily they have included a limited number of patients. Further prospective randomized clinical trials with large sample sizes are required to evaluate the efficacy and safety of GLM for the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis.

Keywords: uveitis; ankylosing spondylitis; spondyloarthritis; tumor necrosis factor- α inhibitors; golimumab.

Contact: Tatiana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):77–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-77-80>

Передний увеит является наиболее распространенной формой внутриглазного воспаления, связанного с группой спондилоартритов (СпА) [1]. Диагностическая важность данного клинического проявления подчеркивается включением его в качестве одного из признаков в современные классификационные критерии аксиального и периферического СпА [2, 3]. Встречаясь при всех СпА, увеит наиболее часто выявляется у больных анкилозирующим спондилитом (АС) [4]. Риск развития увеита нарастает с увеличением длительности АС, но в большинстве случаев его первая атака возникает в первые 10 лет после дебюта заболевания, чаще у HLA-B27-позитивных пациентов. Для этого заболевания наиболее характерен острый (88,7%), передний (90,5%), односторонний (87,3%) увеит [4, 5]. Однако у ряда больных увеит имеет склонность к рецидивированию. По данным А.А. Годзенко [5], у таких пациентов обострения увеита возникают до 5–6 раз в год, носят затяжной характер и плохо поддаются локальной противовоспалительной терапии. В результате частых продолжительных атак увеита нередко развиваются такие осложнения,

как катаракта, глаукома, фиброзные изменения стекловидного тела, образование передних и задних синехий. При тяжелом течении передний увеит может сопровождаться осложнениями, которые приводят к тяжелым последствиям вплоть до слепоты, при этом отмечены случаи развития нескольких осложнений в одном глазу и разных осложнений в обоих глазах. Риск развития осложнений значительно увеличивается при хроническом течении увеита, умеренной и тяжелой степени воспалительных изменений, применении системной и локальной терапии глюкокортикоидами (ГК), а также у лиц мужского пола [6].

Своевременно начатая терапия острого переднего увеита в большинстве случаев приводит к полному или почти полному купированию воспаления. При рецидивирующем и хроническом течении увеита традиционные схемы лечения, включающие локальное применение ГК в виде капель и инъекций в сочетании с мидриатиками, а также их системное использование, в том числе совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и цитоста-

тиками, малоэффективны в отношении предотвращения рецидивов и осложнений, нередко вызывают многочисленные неблагоприятные реакции [5, 7]. Согласно современным рекомендациям, основанным на мнении экспертов, при тяжелом течении увеита, который сопровождается значительным ухудшением зрения или угрозой его полной потери и плохо поддается стандартному лечению, оптимальным является назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), даже в тех случаях, когда нет признаков активности со стороны опорно-двигательного аппарата [8, 9]. В настоящее время получены неоспоримые теоретические и практические доказательства обоснованности применения иФНО α при увеите. Наибольший практический опыт накоплен в отношении трех иФНО α : инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА) и этанерцепта (ЭТЦ). По данным исследований, все три препарата обеспечивают быстрое купирование увеита и достоверное снижение частоты его рецидивов у пациентов с АС, при этом эффективность моноклональных антител к ФНО α выше, чем растворимых рецепторов к ФНО α [10–12]. Однако, несмотря на значительную эффективность указанных иФНО α , все же есть группа пациентов, резистентных к лечению или же с минимальным его результатом, а также с неблагоприятными реакциями на фоне терапии или развитием увеита *de novo* в прежде интактных глазах [10, 13]. В связи с этим возможность замены одного иФНО α на другой в случае неэффективности или непереносимости расширяет подходы к лечению увеита при АС, а внедрение новых лекарственных препаратов позволяет индивидуально подбирать терапию.

Постепенно накапливается опыт применения при увеите недавно внедренных в клиническую практику иФНО α , одним из которых является голимумаб (ГЛМ). Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО α [14]. Данные 5-летнего наблюдения за больными АС, получавшими ГЛМ, показали высокую эффективность препарата в отношении подавления основных клинических симптомов, снижения активности заболевания, уменьшения скорости рентгенологического прогрессирования [15]. В течение последнего года было опубликовано несколько работ, посвященных эффективности ГЛМ при увеите, ниже представлен обзор их результатов.

В исследовании, проведенном S.C. Heslinga и соавт. [16], оценивалось влияние ГЛМ на частоту обострений переднего увеита у больных АС. Все пациенты получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 12 мес. В общей сложности оценка эффективности терапии была проведена у 93 пациентов (65,0% мужчин), средний возраст которых

составил 44 ± 13 лет, а средняя продолжительность болезни — 7 лет. Из них 55,0% ранее не получали иФНО α . Эффективность ГЛМ оценивалась путем сравнения количества обострений увеита в процессе лечения и количества рецидивов за год до начала исследования у пациентов, не получивших ранее иФНО α , а также у больных, переключенных на ГЛМ с другого ГИБП. Исходно 6 (7,0%) пациентов имели в анамнезе 9 атак увеита в год (количество обострений на 100 пациентов-лет составило 9,8). На фоне терапии ГЛМ число атак увеита уменьшилось до 2 (2,2 на 100 пациентов-лет; $p < 0,001$). На основании полученных данных сделан вывод, что ГЛМ достоверно снижает частоту атак переднего увеита при АС.

Интересными представляются результаты, полученные турецкими исследователями, которые провели ретроспективный анализ эффективности ГЛМ в группе HLA-B27-позитивных больных АС с тяжелым течением переднего увеита, резистентного к локальной и системной терапии ГК, цитостатикам и другим иФНО α [17]. В исследование было включено 12 больных, у 3 из которых имелось двустороннее поражение глаз. Медиана возраста составила 55 лет (Q_{25} ; Q_{75} — [45; 55]). Оценивались следующие параметры: количество рецидивов увеита за год до начала терапии ГЛМ и на фоне лечения; данные офтальмологического осмотра, включавшего измерение максимальной остроты зрения с коррекцией, внутриглазного давления и оценку степени воспаления и активности переднего увеита (по количеству клеток в передней камере) по критериям Группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) [18]. До начала лечения ГЛМ все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию, большинство (75,0%) — в виде комбинации нескольких препаратов: ГК локально в виде инстилляций в среднем 24 раза в день ($n=12$), ГК системно в среднем в дозе 64,0 мг/сут ($n=6$), инъекции триамцинолона ацетонида (40 мг/1 мл) в субтенонное пространство глаза ($n=2$), НПВП ($n=3$), сульфасалазин — СУЛЬФ ($n=9$), метотрексат — МТ ($n=1$), азатиоприн — АЗА ($n=1$), колхицин ($n=3$), АДА ($n=2$), ЭТЦ ($n=5$). В среднем продолжительность терапии ГЛМ составила $13,3 \pm 6,7$ мес (минимально — 3 мес, максимально — 24 мес). Препарат назначался в стандартной дозе: 50 мг 1 раз в месяц подкожно. Исходно медиана числа обострений увеита равнялась 3 в год. После назначения ГЛМ у 11 больных была достигнута ремиссия увеита. Исходно максимальная острота зрения с коррекцией была 0,30, после лечения — 0,09, что свидетельствовало о значительном увеличении остроты зрения. После проведенного лечения ГЛМ степень активности увеита и степень воспаления по критериям SUN соответствовали 0, что свидетельствовало о купировании симптомов увеита (см. таблицу). Немаловажным является то, что в период лечения

Сравнительный анализ результатов офтальмологического осмотра больных АС до и после терапии ГЛМ, медиана [Q_{25} ; Q_{75}]

Параметр	До лечения ГЛМ	После лечения ГЛМ	p
Максимальная острота зрения с коррекцией	0,30 [0,22; 0,89]	0,09 [0,09; 0,15]	0,002
Степень активности увеита	3,00 [2; 4]	0,00 [0; 0]	0,001
Степень воспаления	3,00 [2; 4]	0,00 [0; 0]	0,001
Количество атак увеита	3,00 [2; 4,5]	0,00 [0; 0]	0,001

ОБЗОРЫ

ГЛМ ни одному пациенту не потребовалось дополнительное применение ГК локально, только 2 больных продолжали пероральный прием ГК, при этом доза препаратов была уменьшена в одном случае в 10 раз, а в другом — в 8 раз по сравнению с исходной. В целом переносимость терапии у большинства включенных в исследование пациентов была хорошей. Только у 1 больного с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа после второго введения ГЛМ была выявлена неблагоприятная реакция в виде развития злокачественной артериальной гипертензии, в связи с чем лечение было прекращено. Таким образом, результаты данного исследования показали эффективность ГЛМ у больных АС с тяжелым течением переднего увеита.

Последняя из опубликованных к настоящему моменту работ была проведена в Испании и представляла собой 2-годичное открытое многоцентровое проспективное исследование, целью которого было изучение клинического эффекта ГЛМ у больных увеитом, ассоциированным со СпА и устойчивым к другой иммуносупрессивной терапии [19]. Всего было включено 15 пациентов, из них 86,7% были лица мужского пола, 73,3% были HLA-B27-позитивными. Средний возраст составил $39,3 \pm 6,0$ года. Модифицированным Нью-Йоркским критериям АС соответствовали 8 больных, критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) — 6 и классификационным критериям аксиального нерентгенологического СпА — 1. До начала лечения ГЛМ все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию, из них большинство (86,7%) — комбинированную, включавшую 2 и более препаратов: МТ (n=13), СУЛЬФ (n=6), АЗА (n=3), лефлуномид (n=2), циклоспорин (n=1), пульс терапию метилпреднизолоном (n=4). Предшествовавший опыт лечения иФНОα имели 10 (66,6%) из 15 больных: ЭТЦ — 7, АДА — 7, ИНФ — 6 и цертолизумаба пеголом — 1. Из 10 пациентов, ранее получавших иФНОα, у 4 использовались последовательно три иФНОα и у 2 пациентов — 2. У 8 больных увеит был рецидивирующим, у остальных — хроническим. У всех пациентов на момент начала терапии

ГЛМ имелось активное воспаление в передней камере глаза, в том числе у 4 выявлен витрит (воспаление стекловидного тела) и еще у 4 — васкулит сетчатки глаза. Кроме того, у некоторых больных уже имелись осложнения увеита: катаракта (n=3), катаракта и цистойдный макулярный отек (n=1), синехии (n=5), глаукома (n=4). На фоне применения ГЛМ в дозе 50 мг 1 раз в месяц подкожно было отмечено быстрое и стойкое увеличение максимальной остроты зрения с коррекцией по сравнению с исходным уровнем. Так, до начала лечения максимальная острота зрения с коррекцией в среднем составляла $0,62 \pm 0,3$, а через 2 года — $0,84 \pm 0,3$ ($p < 0,03$). Также у большинства пациентов отмечено быстрое уменьшение степени активности увеита и количества воспалительных клеток в передней камере глаза. Через $27,0 \pm 7,0$ мес у 13 (86,7%) больных была достигнута полная клиническая ремиссия увеита. У пациентов, получавших системно ГК, лечение ГЛМ позволило снизить их дозу с $34,4 \pm 19,4$ до $9,2 \pm 7,3$ мг/сут. Следует отметить, что в 1 случае ремиссия увеита не достигнута после 26 мес лечения ГЛМ, в связи с чем препарат был отменен. Еще у 1 больного лечение ГЛМ прекращено через 36 мес на фоне ремиссии увеита из-за того, что у него была диагностирована аденокарцинома почки. Как показали результаты этого исследования, ГЛМ может быть эффективной терапией при увеите, связанном со СпА, плохо поддающемся стандартному лечению, в том числе при отсутствии ответа на предшествующую терапию другими иФНОα. Кроме того, данный препарат может оказывать профилактическое действие путем предотвращения дальнейших рецидивов увеита у таких больных.

В заключение необходимо обратить внимание на то, что все представленные в статье работы имеют ряд недостатков, в первую очередь это ограниченное число включенных в них пациентов. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные клинические исследования с большим размером выборок для оценки эффективности и безопасности применения ГЛМ при увеите у больных СпА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
3. 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.
4. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955-9. Epub 2007 Oct 25.
5. Годзенко АА. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013;(2):26-35. [Godzenko AA. Characteristics of clinical manifestations and treatment of uveitis in ankylosing spondylitis. Effective pharmacotherapy. *Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2013;(2):26-35. (In Russ.).]
6. Дубинина ТВ, Демина АВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):304-10. [Dubinina TV, Demina AV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: epidemiology, clinical picture, and complications. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):304-10. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-304-310.
7. Демина АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105. [Demina AV, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):98-105. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-98-105.
8. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
9. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозиру-

- ющий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Приложение 1): 75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):75-9. (In Russ.)].
10. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румынцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27–30. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rummyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27–30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30.
11. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585.
12. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-4. doi: 10.1136/ard.2006.052092.
13. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(3):145-50. doi: 10.1080/09273940600659393.
14. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;17(2):244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
15. Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;9(1):72-7. [Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):72-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77.
16. Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, et al. Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis during treatment with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):820.
17. Yazgan S, Celik U, Isik M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2016 May 6. [Epub ahead of print].
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16 (Review).
19. Calvo-RTó V, Blanco R, Santos-Gomez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9.

Поступила 03.08.2016

Исследование проведено при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии

Олюнин Ю.А.

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

Остеоартроз (ОА) является не единой нозологической формой, а группой заболеваний, имеющих различное происхождение. Тем не менее сходство морфологических и клинических проявлений этих болезней определяет общность подхода к их диагностике и лечению. Неоднозначные результаты, полученные в ряде исследований, посвященных лечению ОА, во многом могут быть связаны с неоднородностью включенных в них групп больных. Развитие ОА является следствием сочетанного действия многих факторов, не исключено, что у части больных некоторые из этих факторов могут приобретать доминирующее значение, определяя формирование особых вариантов ОА. Вероятно, могут быть выделены несколько таких вариантов: метаболический, воспалительный, травматический и вариант, связанный с изменениями субхондральной кости. Лечение, подобранное с учетом патогенетического варианта болезни, могло бы обеспечить более благоприятные результаты, чем терапия, которая проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако на сегодняшний день мы не имеем четких критериев, которые позволяли бы сформировать соответствующие группы пациентов.

Ключевые слова: остеоартроз; лечение; рекомендации; метаболический синдром; воспаление; субхондральная кость.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонифицированной терапии. Современная ревматология. 2016;10(3):81–86.

Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy
Olyunin Yu.A.

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

Osteoarthritis (OA) is not a single nosological entity, but it is a group of diseases with different origins. Nevertheless, the similarity of morphological and clinical manifestations of these diseases determines a common approach to their diagnosis and treatment. The ambiguous results obtained in a number of studies dealing with the treatment of OA can be largely associated with the heterogeneity of included patient groups. The development of OA is the result of combined influence of many factors; it is not inconceivable that some of these factors in some patients may assume a dominant importance, determining the development of special OA types. It is likely that a few of these types: metabolic, inflammatory, traumatic, and subchondral bone change-induced ones, can be identified. The therapy chosen in terms of the pathogenetic type of the disease could provide better results than that performed in accordance with standard recommendations. However, today there are no clear criteria that could form appropriate patient groups.

Keywords: osteoarthritis; treatment; recommendations; metabolic syndrome; inflammation; subchondral bone.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Osteoarthritis: Current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):81–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86>

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание, которое обуславливает поражение всех тканей сустава, что может приводить к тяжелой функциональной недостаточности и значительному ухудшению качества жизни пациентов [1]. ОА — не единая нозологическая форма, а группа заболеваний, имеющих различное происхождение [2]. Тем не менее сходство морфологических и клинических проявлений этих болезней определяет общность подхода к их диагностике и лечению.

В современных рекомендациях по ведению больных ОА на первом месте стоит немедикаментозная терапия, которая включает образовательные программы, информирующие

больного о природе заболевания и существующих методах лечения [3]. Такие программы содержат рекомендации по изменению образа жизни, снижению избыточной массы тела, сохранению достаточной двигательной активности, сведения о способах защиты суставов. Больной должен регулярно контролировать массу тела, расширять физическую активность, придерживаться диеты с ограничением жиров, сахара, соли, увеличением количества фруктов и овощей, сокращением приемов пищи.

Большое внимание уделяется занятиям лечебной физкультурой (ЛФК), направленным на увеличение силы мышц и улучшение подвижности суставов. Занятия можно

проводить в домашних условиях, на свежем воздухе или в бассейне. Доказательная база, касающаяся клинической эффективности таких упражнений, недостаточно убедительна, однако, судя по имеющимся публикациям, ЛФК может способствовать уменьшению боли и улучшению функционального статуса пациента [4].

Эксперты отмечают, что ЛФК должна стать частью повседневной жизни пациента с ОА [3]. При этом следует начинать с посильных нагрузок, постепенно наращивая их на протяжении нескольких месяцев. Возрастающие нагрузки более эффективно, чем постоянные, позволяют контролировать боль в суставах. Пациентам с ОА тазобедренных и коленных суставов полезны упражнения на увеличение силы мышц ног и тазового пояса, увеличение объема движений в суставах, прогулки и упражнения на свежем воздухе. Благоприятный эффект может дать использование ортопедической обуви, специальных стелек, ортезов, различных вспомогательных приспособлений.

Традиционно препаратом выбора при ОА считался парацетамол (ПА). Однако авторы последних рекомендаций [5, 6] пересмотрели это положение, что объясняется прежде всего сообщениями о достаточно высоком риске неблагоприятных реакций (НР), связанных с ПА. Ранее этот препарат считался одним из наиболее безопасных. Однако в недавних работах было показано, что ПА может стать причиной тяжелых токсических реакций с мультиорганной недостаточностью [7]. Эти реакции связаны с превышением терапевтической дозы ПА, которое может быть непреднамеренным, поскольку он входит в состав многих комбинированных средств. Кроме того, эффективность ПА зачастую невысока. Поэтому и в российских рекомендациях по лечению ОА [8] предусматривается возможность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) до применения ПА.

На сегодняшний день НПВП занимают центральное место в фармакотерапии ОА. У многих больных они позволяют эффективно купировать боль в суставах, что обуславливает их широкое применение в медицинской практике. Вместе с тем использование НПВП связано с риском ряда НР, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Вероятность таких осложнений особенно высока, если у больного уже имеется патология ЖКТ или ССС. Поэтому у таких пациентов применение НПВП следует по возможности ограничить, используя минимально эффективные дозы, которые назначают короткими курсами. Кроме того, число НР со стороны ЖКТ существенно снижается при применении селективных в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) препаратов.

К числу таких средств относится и нимесулид¹. Селективность по отношению к ЦОГ2 обеспечивает ему лучшую переносимость по сравнению с неселективными НПВП [9]. Так, итальянские ученые проанализировали 10 608 сообщений о серьезных НР, связанных с применением НПВП, и отметили, что нимесулид в 2 раза реже вызывал НР со стороны ЖКТ, чем такие препараты, как диклофенак и кетопрофен [10]. По данным J.R. Laporte и соавт. [11], риск ЖКТ-кровотечений при назначении нимесулида был ниже,

чем при использовании диклофенака, мелоксикама, рофекоксиба. При эндоскопическом исследовании у больных, получавших нимесулид, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются существенно реже, чем у пациентов, использовавших неселективные НПВП [12].

При этом клиническая эффективность нимесулида весьма высока. Благодаря особенностям фармакокинетики он способен избирательно накапливаться в пораженных суставах, обеспечивая значительное уменьшение активности локального воспалительного процесса [13]. Нимесулид выпускается в таблетках по 100 мг и при наличии хронической боли обычно назначается по 100 мг 2 раза в день. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ, отчетливый терапевтический эффект отмечается уже через 30 мин после приема внутрь. Сочетание высокой эффективности и безопасности позволяет использовать его для длительной, постоянной терапии ОА [14].

Заметную роль в лечении ОА играют локальные средства. В последних рекомендациях экспертов OARSI (The Osteoarthritis Research Society International) они занимают первое место среди лекарственных средств, и такой подход, безусловно, продиктован стремлением повысить безопасность лечения [5]. Наиболее популярным и доступным методом локальной терапии ОА являются аппликации НПВП, которые для местного применения обычно выпускаются в виде мазей, гелей и кремов. Помимо НПВП, эти формы содержат проводник, обеспечивающий его транспорт через кожу. Такие препараты наносятся на кожу в области пораженного сустава, после чего НПВП всасывается и, минуя системный кровоток, поступает непосредственно в очаг воспаления. Это позволяет эффективно воздействовать не только на сустав, но и на околосуставные мягкие ткани, которые во многих случаях являются самостоятельным источником боли при ОА.

В локальной терапии хронических заболеваний суставов и околосуставных тканей хорошо зарекомендовал себя нимесулид гель, который наносится на кожу в зоне максимальной болезненности и обеспечивает отчетливый терапевтический эффект как при суставной патологии, так и при поражении околосуставных мягких тканей [15, 16]. Благоприятные результаты могут быть получены также с помощью аппликаций местно-раздражающих препаратов, таких как капсаицин, содержащий экстракт жгучего перца. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) также рекомендованы экспертами как метод локальной терапии ОА [17].

При ОА используются так называемые симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), хотя в официальных рекомендациях место этого вида лечения пока четко не определено. В то время как одни эксперты предлагают использовать SYSADOA в качестве препаратов выбора [6], другие считают, что доказательная база эффективности этих средств пока недостаточна [17], или воздерживаются от каких-либо определенных оценок [5].

Первыми представителями этой группы препаратов стали глюкозамин (ГА) и хондроитина сульфат (ХС). Эти соединения являются исходным материалом для синтеза компонентов суставного хряща и могут поддерживать процесс его нормального обновления. ГА и ХС часто назначают в комбинации и, судя по результатам клинических исследо-

¹Нимесулид, таблетки, «Панацея Биотек Лтд.», Индия, рег. уд. № П N011525/02 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ваний, они могут заметно уменьшать боль в суставах при ОА [4]. При их регулярном применении наблюдалось также замедление дегенерации суставного хряща [18, 19]. Заметное уменьшение артралгий отмечалось и при назначении больным ОА неомыляемых соединений авокадо и сои [20]. Их лечебное действие связано с подавлением экспрессии ряда провоспалительных факторов.

Еще один препарат из группы SYSADOA — диацереин² — имеет растительное происхождение. Это алкалоид, который был выделен из алоэ. Его терапевтическое действие при ОА обусловлено способностью ингибировать активность интерлейкина 1 (ИЛ1), играющего важную роль в патогенезе заболевания [21]. Диацереин обеспечивает значительное уменьшение боли в суставах. У некоторых пациентов его прием сопровождается заметным послабляющим эффектом, который, с одной стороны, ограничивает применение препарата, а с другой — может оказаться даже желательным для многих пожилых больных. В рандомизированном клиническом исследовании получены оптимальные результаты у больных, принимавших диацереин по 50 мг 2 раза в день, поэтому данная доза используется и в клинической практике [22]. Изучение структурно-модифицирующего действия диацереина показало, что его регулярное применение достоверно замедляет прогрессирование ОА [23].

Неоднозначные результаты, полученные в ряде работ, посвященных лечению ОА, во многом могут быть связаны с неоднородностью наблюдавшихся групп больных. На сегодняшний день при проведении клинических исследований больных ОА отбирают на основании формального соответствия классификационным критериям заболевания. При этом особенности патогенеза ОА в каждом конкретном случае не учитываются. Между тем такие особенности могут в значительной мере определять реакцию пациента на тот или иной препарат. Развитие ОА является следствием сочетанного действия ряда факторов, и не исключено, что у части пациентов некоторые из этих факторов могут доминировать, определяя формирование особых вариантов ОА. Вероятно, могут быть выделены несколько таких вариантов, включая метаболический, воспалительный, травматический и вариант, связанный с изменениями субхондральной кости [24].

Наиболее известный подвид *метаболического* ОА наблюдается у больных с ожирением. К метаболическому варианту относят также ОА, связанный с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией [25]. Одним из возможных объяснений ассоциации ОА крупных суставов и ожирения может быть повышение механической нагрузки на хрящ, которое способствует его ускоренной деградаци. Однако в ряде исследований описана также ассоциация избыточной массы тела с увеличением риска возникновения ОА суставов кистей [26], что позволяет говорить о наличии системных механизмов, опосредующих такую связь. В настоящее время жировая клетчатка рассматривается как эндокринная ткань, способная выделять растворимые медиаторы в системную циркуляцию [3]. Среди этих продуктов следует отметить адипонектин, лептин и висфатин, которые могут действовать как на крупные

суставы, так и на суставы кистей. Эти адипокины участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и адипоцитов, а также иммунного и воспалительного ответа. Лептин и висфатин выявляются в суставах у больных ОА, они индуцируют активацию хондроцитов, которая сходна с той, что возникает под влиянием механической нагрузки и провоспалительных цитокинов. Повышение уровня адипокинов в сыворотке является предиктором рентгенологического прогрессирования ОА суставов кистей [27].

Ожирение также способствует развитию ряда коморбидных заболеваний, которые в свою очередь могут повышать риск возникновения ОА. Развивающийся у таких пациентов метаболический синдром представляет собой комбинацию нарушений, повышающих кардиоваскулярный риск. К их числу относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и ожирение. ОА может быть ассоциирован как с метаболическим синдромом, так и с любым из его компонентов [28]. Большую роль в патогенезе ОА и метаболического синдрома играют медиаторы, выработка которых индуцируется провоспалительными цитокинами. Среди таких медиаторов — адипокины, провоспалительные липидные медиаторы, окись азота [25].

Одним из факторов, обуславливающих взаимосвязь ОА и метаболического синдрома, может быть повышение уровня глюкозы, которая необходима для нормального метаболизма хондроцитов. Однако избыточное ее количество может нарушать метаболические процессы в этих клетках, и такие изменения сопровождаются повышением выработки реактивных кислородных радикалов, способных усиливать деградацию суставного хряща [29]. Хроническая гипергликемия сопровождается также накоплением избыточного количества конечных продуктов гликирования, которые могут накапливаться в суставном хряще, способствуя снижению его эластичности [30]. Конечные продукты гликирования также могут индуцировать активацию хондроцитов, которая сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, простагландина E₂ и протеолитических ферментов, а также снижением торможения анаболических процессов.

Поддержание нормальной массы тела уменьшает риск возникновения ОА, а ее снижение у больных ОА сопровождается клиническим улучшением. Для коррекции массы тела могут быть рекомендованы низкокалорийная диета и физические упражнения. Однако обычно этих мер недостаточно. Поэтому одним из компонентов лечения метаболического ОА должна стать адекватная фармакотерапия ожирения. Она показана пациентам с индексом массы тела >30 кг/м², которым не удастся добиться стойкого снижения массы тела с помощью диеты и физических упражнений [31]. Снижение массы тела на фоне медикаментозной терапии сопровождается существенным уменьшением боли и улучшением функционального статуса пациента.

Воспалительным ОА считают эрозивный ОА суставов кистей, который сопровождается выраженными воспалительными изменениями. Для этого варианта болезни характерны припухлость и гиперемия суставов в сочетании с интенсивной болью, скованностью и функциональными нарушениями [32]. Однако воспалительные изменения играют важную роль в возникновении и других форм ОА. Хронический синовит, развивающийся у больных ОА, является важной причиной боли и нарушения функции суставов. Провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления

²Артрокер, капсулы, «Микро Лабс Лимитед», Индия, рег. уд. № ЛСР-007748/09 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ОБЗОРЫ

вырабатываются в синовиальной оболочке и хондроцитах. Они могут быть обнаружены в синовиальной жидкости у больных ОА. Воспаление — один из ключевых факторов патогенеза ОА [33]. Воспалительный процесс способствует развитию клинической симптоматики заболевания и сопровождается небольшим, но статистически достоверным повышением уровня СРБ, которое коррелирует с интенсивностью боли [34].

Для подавления воспалительных изменений при ОА традиционно используются НПВП и внутрисуставные инъекции ГК. Судя по результатам экспериментальных исследований, SYSADOA также способны подавлять выработку провоспалительных факторов. Наличие стойких воспалительных изменений у больных ОА послужило причиной для изучения у них эффективности базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов [35, 36]. Однако полученные результаты пока не позволяют говорить о целесообразности их использования у таких пациентов.

В последнее время большое внимание уделяется участию субхондральной кости в патогенезе ОА. В ряде исследований продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеофитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели [37]. Эти изменения связаны с ускорением метаболических процессов, которое сопровождается повышением активности остеокластов, усилением резорбции кости и замедлением процессов костеобразования. Ускорение метаболических процессов приводит к неполноценной минерализации костной ткани и нарушению ее биомеханических свойств. Нарушение функции остеобластов и остеокластов сопровождается увеличением выработки цитокинов, факторов роста, простагландинов, лейкотриенов, которые поступают в суставной хрящ, вызывая его деградацию.

В разных участках скелета при ОА развиваются сходные нарушения, включая увеличение фракции объема трабекулярной кости и уменьшение сепарации трабекул, а также их уплощение [38]. Структурная перестройка субхондральной кости независимо ассоциируется с прогрессированием ОА и наличием боли [39]. Ремоделирование субхондральной кости ведет к повышению ее жесткости и возникновению микропереломов. Оно также сопровождается формированием очагов поражения костного мозга и появлением боли в суставах [40]. Выявление описанных изменений послужило ос-

нованием для использования антиостеопоротических препаратов. При этом наиболее благоприятные результаты отмечены при назначении стронция ранелата, который не только существенно уменьшал боль, но и сдерживал развитие деструкции суставного хряща у больных ОА [41]. Развитие *травматического* ОА обусловлено нарушениями биомеханики сустава в результате травмы или врожденных особенностей строения опорно-двигательного аппарата. Избыточная нагрузка на суставной хрящ вызывает активацию хондроцитов с высвобождением матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, что приводит к потере гликозаминогликанов, снижению прочности и появлению механических дефектов хряща [42]. Происходит разволокнение его поверхностных отделов, затем появляются трещины, начинается фрагментация. Фрагменты коллагена II типа индуцируют воспалительный ответ синовиальной оболочки. В свою очередь высвобождающиеся при этом воспалительные медиаторы могут усиливать процессы деградации хряща. При развитии травматического ОА благоприятный эффект, по-видимому, могут дать мероприятия, направленные на улучшение биомеханики сустава (использование ортезов, ЛФК). Кроме того, перспективным средством могло бы стать использование препаратов, которые блокируют активность протеолитических ферментов, опосредующих деградацию суставного хряща [24]. По некоторым данным, SYSADOA могут обладать такими свойствами [43, 44].

Описанное выше подразделение ОА на несколько вариантов является в чем-то условным, и обычно в развитии болезни в той или иной мере участвуют все упомянутые выше факторы. Но у значительной части пациентов один из этих факторов может играть ведущую роль, определяя характер течения заболевания. Возможно также, что упомянутые варианты ОА могут представлять собой этапы его развития у одного пациента. Так, на ранней стадии ведущую роль может играть перегрузка хряща с повышением активности протеаз. Позднее может нарастать активность метаболических процессов в субхондральной кости, а на следующем этапе на первый план может выдвигаться хронический воспалительный процесс [24].

Вероятно, лечение, учитывающее патогенетический вариант болезни, обеспечило бы более благоприятные результаты, чем терапия, которая проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Однако пока мы не имеем четких критериев, которые позволяли бы сформировать соответствующие группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветкова ЕС, Иониченко НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [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):63-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-63-68.
2. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542-52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-542-552.
3. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
4. Алексеева ЛИ. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.)].

5. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
6. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
7. Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):285-94. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x.
8. Ассоциация ревматологов России. Проект Национальных рекомендаций по ревматологии. Лечение остеоартроза. [Association of rheumatologists of Russia. Draft of National guidelines for rheumatology. The treatment of osteoarthritis.]. <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec14.pdf>.
9. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. Современная ревматология. 2015;9(2):37-50. [Karateev AE, Alekseeva LI. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):37-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-37-50.
10. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf*. 2001;24(14):1081-90.
11. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
12. Лучихина ЕЛ. Нимесулид при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(2):75-82. [Luchikhina EL. Nimesulide in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):75-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-75-82.
13. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1161-70.
14. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract*. 2001 Oct;55(8):510-4.
15. Олюнин ЮА. Локальная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами при ревматических болезнях. *Consilium medicum*. 2012;14(9):106-10. [Olyunin YuA. Local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic diseases. *Consilium medicum*. 2012;14(9):106-10. (In Russ.)].
16. Ergü n H, Kü lçü D, Kutlay S, et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Oct;13(5):251-5.
17. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
18. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
19. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982-9.
20. Каратеев АЕ. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. Современная ревматология. 2009;3(1):51-7. [Karateev AE. Treating osteoarthritis in terms of the safety of pharmacotherapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):51-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-524.
21. 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.
22. Pelletier J, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2339-48. doi: 10.1002/15290131(200010)43:10<2339::AID-AR23>3.0.CO;2-P.
23. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al.; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T.
24. Karsdal MA, Christiansen C, Ladel C, et al. Osteoarthritis — a case for personalized health care? *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):7-16. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.018.
25. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
26. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jul 19;14(4):123. doi:10.1186/ar3894.
27. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282.
28. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
29. Rosa SC, Goncalves J, Judas F, et al. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R80. doi: 10.1186/ar2713.
30. Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):114-23.
31. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шарипова ЕП и др. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):391-6. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the impact of drug therapy for obesity on the clinical manifestations of knee osteoarthritis in overweight women. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):391-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-391-396.
32. Marshall M, Nicholls E, Kwok WY, et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):136-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203948.
33. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95-8. [Balabanova RM. A novel approach to treat-

О Б З О Р Ы

- ing osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2): 95-8. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2390.
34. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):703-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204494.
35. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
36. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al; French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep; 74(9):1697-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205348.
37. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247-50. [Aleksееva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(3):247-50. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250.
38. Finnilä MA, Thevenot J, Aho OM, et al. Association between subchondral bone structure and osteoarthritis histopathological grade. *J Orthop Res*. 2016 May 26. doi: 10.1002/jor.23312. [Epub ahead of print]
39. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 25;17:228. doi: 10.1186/s13075-015-0735-x.
40. Зайцева ЕМ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50-7. [Zaitseva EM. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50-7. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867.
41. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):179-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202231.
42. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3): 244-50.
43. Phitak T, Pothacharoen P, Kongtawelert P. Comparison of glucose derivatives effects on cartilage degradation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jul 15;11:162. doi: 10.1186/1471-2474-11-162.
44. Tamura T, Kosaka N, Ishiwa J, et al. Rhein, an active metabolite of diacerein, down-regulates the production of pro-matrix metalloproteinases-1, -3, -9 and -13 and up-regulates the production of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cultured rabbit articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001 Apr;9(3):257-63.

Поступила 18.07.2016

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

В этой рубрике наш журнал размещает статьи, посвященные актуальным проблемам диагностики и лечения ревматических заболеваний, вызывающим особый интерес и дискуссию среди специалистов. Мнение авторов статей и редакции журнала по обсуждаемым вопросам могут не совпадать.

Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины?

Каратеев А.Е.

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

Эпидуральные инъекции глюкокортикоидов (ГК), так называемые блокады, часто представляют как очень эффективный и самый современный способ лечения неспецифической боли в спине и люмбашии. Однако эпидуральное введение лекарственных препаратов (местных анестетиков — МА) для купирования боли в спине практикуется еще с 1901 г., когда его впервые применили французские врачи J. Sicard и F. Cathelin, т. е. относится к самым давним лечебным методикам. При этом мнения экспертов о терапевтической ценности эпидуральных инъекций (ЭИ) ГК достаточно противоречивы. Данные большого числа клинических исследований не подтверждают однозначного преимущества эпидурального введения ГК в комбинации с МА в сравнении с эффектом только МА. Согласно выводам ряда экспертов, эффект ЭИ ГК лишь незначительно превосходит действие плацебо (физиологический раствор) и мало влияет на отдаленные результаты лечения. Эпидуральное введение ГК может приводить к редким, но очень серьезным, угрожающим жизни осложнениям. Очевидно, что этот метод следует использовать, лишь тщательно взвесив его возможную пользу и риск. В любом случае, проведение ЭИ ГК не следует рассматривать в качестве альтернативы другим фармакологическим и нефармакологическим методам терапии.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине; люмбашии; интервенционные методы; эпидуральные инъекции; глюкокортикоиды; местные анестетики; нежелательные реакции.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины? Современная ревматология. 2016;10(3):87–94.

Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine?

Karateev A.E.

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

Epidural injections (EI) of glucocorticoids (GC), the so-called blockades, are frequently recommended a very effective and most modern treatment for nonspecific back pain and lumbar ischialgia. However, EI of drugs (local anesthetics (LA)) for back pain relief has been practiced ever since 1901 when it was first used by the French physicians J.F. Sicard and F. Cathelin, i.e. it belongs to the oldest therapeutic procedures. Moreover, experts' opinions as to the therapeutic value of EI of GC are rather contradictory. The data of a large number of clinical trials fail to confirm the unambiguous advantage of epidural GC used in combination with LA as compared to the effect of the latter only. According to a number of experts, the effect of EI of GC is only slightly better than that of placebo (physiologic saline) and little affects long-term treatment results. Epidural GC may result in rare but very serious, life-threatening complications. Obviously, this method should be used, only after carefully weighing its potential benefits and risks. In any case, EI of GC should not be considered as an alternative to other pharmacological and nonpharmacological therapies.

Keywords: nonspecific back pain; lumbar ischialgia; interventional methods; epidural injections; glucocorticoids; local anesthetics; adverse reactions.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):87–94.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-87-94>

Неспецифическая боль в спине (НБС) — общепризнанная социальная и медицинская проблема. Хотя ученые на протяжении многих десятилетий заняты поиском эффективного лечения и профилактики рецидивов НБС, следует признать, что добиться существенного «прорыва»

в этом направлении пока не получается. Число пациентов, страдающих от боли в спине, не только не уменьшается, но отчетливо растет. Согласно многолетней статистике, в развитых странах мира эта патология уверенно занимает одну из ведущих позиций среди причин обраще-

ДИСКУССИЯ

ния за медицинской помощью, временной нетрудоспособности и инвалидизации [1–3].

Данный факт подтверждает, в частности, недавно опубликованное исследование «глобального бремени» болезней в 188 странах мира. По параметру DALYs (disability-adjusted life years) — числу лет жизни, утраченных из-за болезни, — боль в спине стоит в одном ряду с самыми распространенными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, бронхолегочные инфекции, цереброваскулярные заболевания и дорожные травмы [4].

Вероятно, одной из главных проблем, затрудняющих адекватное лечение НБС, следует считать отсутствие общей концепции ведения таких пациентов, а также преемственности в работе врачей различных специальностей. Ведь лечением НБС занимаются терапевты, неврологи, ревматологи, хирурги-ортопеды и физиотерапевты [5]. При этом подходы к терапии НБС у представителей разных медицинских направлений, научных школ и даже отдельных медицинских учреждений могут, мягко говоря, не совпадать. Например, часть врачей основывают лечение на комплексной фармакотерапии, рекомендуя комбинацию анальгетиков, миорелаксантов, «сосудистых» препаратов и витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Другие специалисты делают упор на «точную» диагностику, сразу же направляя больных на рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), на консультацию к неврологам и нейрохирургам, надеясь таким образом получить информацию для выбора наилучшего терапевтического вмешательства. Представители «нетрадиционной медицины» уверены, что пациенту с НБС может помочь лишь активное использование мануальной терапии, акупунктуры, физиотерапевтических процедур и т. д. А врачи, увлеченные так называемыми интервенционными методами, самым эффективным способом лечения НБС считают различные блокады с использованием местных анестетиков (МА) и глюкокортикоидов (ГК).

При всем обилии терапевтических возможностей, вероятно, наиболее правильным при боли в спине следует считать взвешенный и спокойный подход, который демонстрирует рекомендации европейских экспертов 2010 г. Согласно этой работе, диагностические мероприятия при острой НБС предлагается ограничить опросом и физикальным исследованием. Использование рентгенографии и МРТ при отсутствии признаков угрожающего жизни заболевания («красных флажков») в подавляющем большинстве случаев не показано. В качестве первого терапевтического действия предлагается успокоить пациента и рекомендовать по возможности сохранять обычную физическую активность. Лечение следует проводить в зависимости от клинических проявлений: первое место здесь занимают «простой анальгетик» парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); можно дополнительно назначить опиоиды, а также антидепрессанты и антиконвульсанты. Особенно важным представляется исключить постельный режим и избегать нагрузочных упражнений [6].

В случае хронической НБС эксперты не рекомендуют использовать физиотерапевтические методы, многие из которых, к сожалению, имеют недостаточную доказательную базу. Согласно представленным рекомендациям, могут быть полезны короткие курсы обезболивающих средств и манипуляций, физические упражнения и когнитивная поведенческая терапия. При отсутствии значимого улучшения после использования этих методов следует перейти к мульти-

дисциплинарной терапии с привлечением специалистов по лечению хронической боли [6].

Как видно, европейские эксперты ограничивают фармакологическое вмешательство при НБС анальгетиками, основное место среди которых занимают НПВП. Их применение при острой НБС позволяет достичь полного или частичного терапевтического успеха в большинстве случаев. При подострой и хронической боли в спине эффективность НПВП ниже. Тем не менее целесообразность их назначения поддерживается серьезной доказательной базой, которой нет у других классов анальгетиков — парацетамола и опиоидов, а также миорелаксантов [7].

Конечно, НПВП имеют известный недостаток — риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому, назначая НПВП, следует основывать свой выбор на соотношении эффективности и безопасности конкретного лекарства. Удачное сочетание этих параметров демонстрирует ацеклофенак¹. Обладая хорошей переносимостью со стороны ЖКТ и умеренным кардиоваскулярным риском, он представляется «золотой серединой» НПВП и подходит подавляющему большинству пациентов [8].

Низкая частота ЖКТ-осложнений при использовании ацеклофенака доказана метаанализом популяционных [9] и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [10], а также серий масштабных открытых наблюдательных исследований [11, 12].

Хорошую репутацию препарата подтверждают и российские исследования, в которых ацеклофенак показал преимущество по безопасности в сравнении с такими популярными НПВП, как диклофенак и нимесулид [13, 14]. Важным достоинством этого препарата является наличие удобной формы для перорального приема — быстрорастворимой суспензии (саше) [15].

Парацетамол, который часто рекомендуют в качестве препарата «первой линии», в действительности довольно слабый, хотя и относительно безопасный безрецептурный анальгетик. О его весьма низком терапевтическом потенциале свидетельствует, например, метаанализ 13 РКИ, в которых сравнивалось действие этого препарата и плацебо при НБС и остеоартрозе (ОА). Динамика боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при использовании парацетамола отличалась от таковой плацебо лишь на 0,5 балла (1,9–2,9), при ОА — на 3,7 балла (1,9–5,5). При этом риск повышения уровня аланинаминотрансферазы, отражающего возможную гепатотоксичность, у принимавших парацетамол был почти в 4 раза выше, чем при использовании плацебо, — 3,8 (1,9–7,4) [16].

Опиоидные анальгетики (в том числе трамадол) хорошо зарекомендовали себя при любой онкологической и неонкологической боли, но их применение ограничивают высокая частота нежелательных реакций (НР) и громоздкая система контроля. При острой и подострой НБС эти препараты не имеют преимущества перед НПВП по анальгетическому действию, их целесообразно рассматривать как дополнительное или альтернативное средство, если НПВП недостаточно эффективны или есть четкие противопоказания для их назначения [17].

¹ Аэртал®, Almirall S.A. (Испания), рег. уд. № П N013504/01, 2007-11-19.

ДИСКУССИЯ

Использование миорелаксантов оправдано важной ролью мышечного гипертонуса в патогенезе НБС, хотя уровень доказательств для этих препаратов относительно невысок [18–20]. Но миорелаксанты в большей степени дополнительное средство, их применение в комплексной терапии может быть полезным, но не повышает эффективности лечения НБС.

В этом плане большой интерес представляют данные недавнего исследования B.W. Friedman и соавт. [21], которые сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут в комбинации с опиоидным анальгетиком (оксикодон 5 мг + парацетамол 325 мг), миорелаксантом циклобензаприном и плацебо у 215 пациентов с острой НБС. Опиоид и миорелаксант могли назначаться «по требованию» по 1–2 таблетки до 3 раз в сутки. Критерием эффективности была динамика функционального индекса Роланда–Морриса. Как оказалось, комбинированное лечение практически не улучшало результатов, отмеченных при монотерапии напроксеном. Так, индекс Роланда–Морриса, исходно составлявший 19–20 баллов, через 7 дней равнялся 11,1; 10,1 и 9,8 балла.

Но если «простые» средства не обеспечивают улучшения (особенно когда боль в спине возникает на фоне выраженного дискордикулярного конфликта и сопровождается стойким корешковым синдромом), следует подумать о применении более радикальных методов лечения. К ним, по мнению многих практикующих врачей, относятся разнообразные способы локального введения МА и ГК — от банального «обкалывания» болезненных точек до контролируемых УЗИ и МРТ инъекций непосредственно в область поврежденного корешка и эпидурального пространства [22].

Теоретически применение ГК для лечения боли в спине может быть оправдано. Ведь развитие болевых ощущений, независимо от причины (поражение элементов связочного аппарата позвоночника, разрывы мышечных волокон, синовит фасеточных суставов или компрессия нервных корешков), всегда сопровождается местной воспалительной реакцией [23–25]. ГК — мощное противовоспалительное средство, и создание высокой концентрации такого препарата в области патологического процесса может обеспечить выраженный клинический эффект. Как представляется, эпидуральная инъекция (ЭИ) позволяет достичь этой цели — после введения препарата в эпидуральное пространство создаются благоприятные условия для диффузии ГК через твердую мозговую оболочку к ткани спинного мозга и нервного корешка, «пострадавшего» при контакте со смещенным межпозвонковым диском.

Среди методик так называемой интервенционной медицины ЭИ особенно популярны: в США ежегодно выполняется более 1 млн подобных манипуляций. И хотя далеко не все эксперты поддерживают целесообразность такого метода лечения (по крайней мере столь широкого его использования), он остается весьма востребованным [26, 27].

С ЭИ связано много устойчивых, но не совсем верных представлений, которые, к сожалению, оказывают существенное влияние на врачей и пациентов. Например, нередко приходится слышать, что ЭИ — инновационная технология, что ее использование практически всегда обеспечивает превосходные результаты, а при оценке эффективности таких методов лечения неприемлемы стандартные способы, которые используются, например, при определении лечебного потенциала анальгетиков.

Со всем этим следует тщательно разобраться. Вообще ЭИ — одна из наиболее старых медицинских методик. Считается, что данный метод лечения люмбаго был предложен еще в 1901 г. независимо друг от друга двумя французскими врачами — J. Sicard и F. Cathelin. Для купирования боли они использовали единственный доступный в то время МА — кокаин [27]. Начало применения ГК для ЭИ относится к 50-м годам прошлого века. Об этом свидетельствует появившаяся в 1954 г. публикация Н. Luhmann [28], в которой описывается опыт проведения ЭИ при люмбаго и люмбаго. Позднее данная методика получила признание и широкое распространение. Так, в 1977 г. Р.К. Sharma [29] представил результаты применения ЭИ у 201 пациента с НБС, терапевтический успех был достигнут у 56% из них.

Эффективность всех методик интервенционной медицины активно оценивалась с соблюдением известных стандартов доказательной медицины. Так, в 2015 г. А. Кае и соавт. [30] опубликовали метаанализ 52 контролируемых исследований, в которых сравнивалось действие инъекций ГК, МА и плацебо при хронической боли в спине, связанной с грыжами диска в шейном, грудном и поясничном отделах, а также стенозе позвоночного канала. Это масштабное исследование в целом подтвердило преимущество интервенционных методов: для всех локализаций поражения был отмечен высокий уровень доказательности (II), т. е. имелось хотя бы одно хорошо организованное РКИ, в котором эффективность активной терапии превосходила действие «пустышки».

В число авторов этой работы входил L. Manchikanti — один из ведущих мировых экспертов по применению интервенционных методов терапии, основатель Американского общества врачей интервенционной медицины (ASIPP) и журнала «Pain Physician», в котором опубликована значительная часть исследований, посвященных данной проблеме. Профессор L. Manchikanti, его сотрудники и многочисленные ученики представляют сегодня группу наиболее активных и деятельных сторонников широкого применения ЭИ при НБС. Например, среди 267 литературных источников, которые были использованы при написании представленного выше метаанализа, 60 являются работами самого L. Manchikanti или выполнены при его участии [30].

Профессионализм и научная честность этой группы исследователей не вызывают сомнений. Но суждения этих специалистов об эффективности инъекционной терапии при НБС в большей степени опираются на их собственные результаты. Однако при обсуждении сложных проблем необходимо рассматривать весь объем данных, существующих по дискуссионному вопросу.

Как уже было отмечено, эффективность ЭИ изучалась во многих исследованиях и далеко не все из них поддерживают мнение о высокой терапевтической ценности этого метода. Так, в последние годы, кроме работы А. Кае и соавт., были опубликованы еще несколько крупных методических обзоров и метаанализов, касающихся применения ЭИ при НБС.

В 2015 г. R. Chou и соавт. [31] представили метаанализ 78 РКИ, в которых изучалась эффективность ЭИ при НБС, 13 РКИ, в которых оценивалось действие инъекций в фасеточные суставы, и 1 работы, посвященной изучению результатов инъекций в крестцово-подвздошное сочленение (КПС).

ДИСКУССИЯ

Согласно полученным данным, ЭИ в сравнении с плацебо обеспечивали лишь очень небольшое улучшение: суммарно на 7,55 мм (от -11,4 до -3,74) по ВАШ 100 мм; при этом не отмечено значимого влияния на отдаленные результаты терапии — восстановление функции и необходимости в хирургическом вмешательстве. Также имелось недостаточно данных о неэффективности инъекционной терапии при нерадикалярной НБС, фасеточном синдроме и боли в КПС.

Позицию R. Chou и соавт. разделяют авторы другого метаанализа — R. Pinto и соавт. [32]. Оценив данные 23 РКИ, они пришли к неутешительному выводу: «Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эпидуральные инъекции ГК обеспечивают только кратковременное облегчение боли в ноге и нарушения функции у пациентов с люмбоишиалгией. Небольшой эффект лечения, однако, вызывает вопросы о клинической пользе этой процедуры в целевой популяции» («The available evidence suggests that epidural corticosteroid injections offer only short-term relief of leg pain and disability for patients with sciatica. The small size of the treatment effects, however, raises questions about the clinical utility of this procedure in the target population»).

В более раннем исследовании (метаанализ Cochran) J.B. Staal и соавт. [33] также достаточно строго подошли к оценке достоинств ЭИ. Проведя анализ 18 РКИ (всего 1179 больных), они делают вывод: «Недостаточно доказательств, поддерживающих применение инъекционной терапии при подострой и хронической боли в спине» («There is insufficient evidence to support the use of injection therapy in subacute and chronic low-back pain»).

В масштабном британском РКИ WEST показана малая эффективность ЭИ при НБС. В этом исследовании 228 больных с люмбоишиалгией получили по 3 ЭИ с промежутком в 3 нед: группа 1 — триамцинолон 80 мг в комбинации с 10 мл 0,125% бупивакаина; группа 2 — плацебо (физиологический раствор). Эффективность терапии оценивалась по уровню боли, динамике функциональных нарушений (индекс Освестри), потребности в анальгетиках и хирургическом вмешательстве. К сожалению, небольшое преимущество активной терапии в сравнении с «пустышкой» было отмечено лишь в первые 3 нед. Затем различие между группами по всем критериям оценки не определялось (рис. 1). При этом общее число больных, которым пришлось провести нейрохирургическое вмешательство, составило к концу года наблюдения по 13% в обеих группах [34].

Вообще потребность в хирургическом лечении нужно рассматривать как один из главных и наиболее объективных критериев эффективности консервативной терапии НБС. В этом плане большой интерес представляют данные немецких исследователей, изучавших результаты применения серии ЭИ ГК и МА у 356 пациентов с люмбоишиалгией. Сами авторы очень высоко оценивают эту методику, сообщая, что почти все их пациенты (97%) уже после первой ЭИ отметили существенное улучшение. Правда, затем

достаточно быстро наступило усиление боли, что потребовало повторных лечебных процедур. И самое главное, что у 19,4% больных, несмотря на первоначальный успех инъекционной терапии, в дальнейшем возникла необходимость в проведении операции [35].

Аналогичные данные получены учеными из Гонконга S.M. Leung и соавт. [36]. Были прослежены результаты лечения у 232 больных с люмбоишиалгией, которым проводились ЭИ ГК в период с 2007 по 2011 г. Хотя существенное немедленное уменьшение боли было достигнуто у 80,2% больных, эффект терапии был утрачен к 3-му месяцу в 51% наблюдений. В итоге 106 больных (45,7%) были направлены на хирургическое лечение.

Интересно, что ЭИ ГК в комбинации с МА фактически не имеют преимущества перед ЭИ только МА по эффективности и длительности действия. Это демонстрируют данные метаанализа 43 РКИ (n=3641), в котором сопоставлялась эффективность ЭИ ГК, МА и «неэпидуральных» введений аналогичных препаратов в качестве контроля. Было показано, что вероятность достижения клинически значимого уменьшения боли существенно выше при эпидуральном введении ГК в сравнении с контролем: отношение шансов (ОШ) составило 4,07 (95% ДИ 2,44–6,79). Однако ЭИ только МА давали близкие результаты: ОШ — 3,18 (95% ДИ 2,37–4,27). В итоге преимущество ЭИ ГК в сравнении с негормональными препаратами было минимальным: ОШ — 1,28 (95% ДИ 0,98–1,67) [37].

Подтверждением того, что комбинация ГК и МА не повышает эффективности терапии, служит и недавно опубликованный метаанализ 12 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ЭИ ГК с МА, МА (лидокаин и бупивакаин) и плацебо (физиологический раствор) при радикалярной боли и стенозе позвоночного канала. Пять работ демонстрировали отсутствие разницы между ГК и «пустышкой», другие — отсутствие разницы между комбинацией ГК и МА и только МА. По сути, эффективность отмечена только у лидокаина, а ГК оказался бесполезной, но, к сожалению, далеко не безвредной добавкой [38].

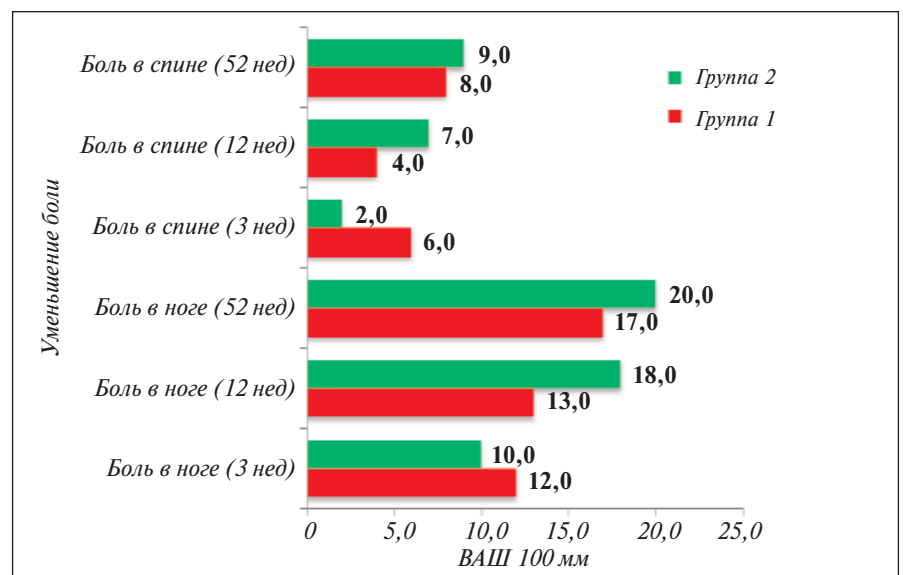


Рис. 1. Сравнение эффективности 3 последовательных ЭИ (через 3 нед) триамцинолона + бупивакаин (группа 1) или плацебо (группа 2) у 228 больных с люмбоишиалгией (адаптировано из [34])

ДИСКУССИЯ

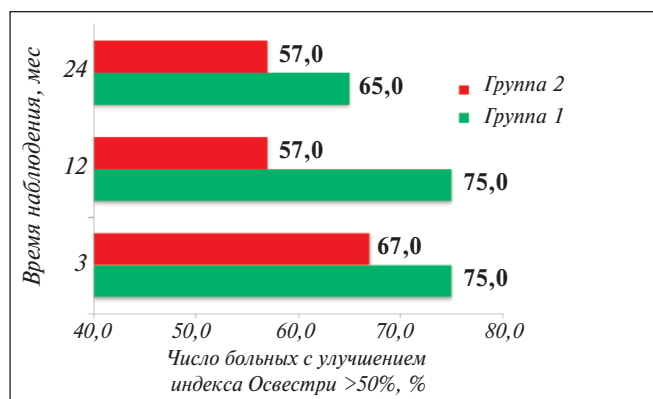


Рис. 2. Сравнение эффективности серии ЭИ лидокаина (группа 1) и лидокаина + бетаметазон 3 мг (группа 2) у 120 пациентов с болью в нижней части спины, вызванной грыжей диска (адаптировано из [39])

Сопоставление лечебного действия ЭИ МА с и без ГК проводилось в недавней работе L. Manchikanti и соавт. [39]. В этом исследовании 120 больных с болью, вызванной грыжей диска поясничного отдела позвоночника, в течение 2 лет получали ЭИ ГК (бетаметазон 3 мг) и МА (лидокаин 1,5 мл 1% раствора) или только МА. Процедуры проводились по мере необходимости, всего за 2 года больные в группе ГК + МА получили 4,8+2,7 ЭИ, в группе МА — 5,2+2,7 ЭИ. В итоге введение МА оказалось даже несколько более эффективным, чем комбинированная терапия. Число больных с улучшением >50% по индексу Освестри составило через 3 мес после начала лечения 75 и 67%, через 2 года — 65 и 57% соответственно (рис. 2).

Справедливости ради надо отметить, что совсем недавно появилось исследование K. Ökmen и B. Metin Ökmen [40], результаты которого свидетельствуют о преимуществе комбинации ГК + МА перед только МА. Авторы сравнили результаты ЭИ 10 мл 0,25% бупивакаина и 40 мг метилпреднизолонa и только 10 мг 0,25% бупивакаина у 98 больных с хронической НБС. Динамика боли и индекса Освестри через 1, 3, 6 и 12 мес после ЭИ была достоверно лучше при использовании ГК.

Представленные работы показывают, что терапевтическая ценность ЭИ при боли в спине, связанной с различной патологией, оценивается неоднозначно. К сожалению, это не единственная проблема: инъекционные методы могут приводить к развитию различных НР, в том числе очень опасных [27, 41]. К последним относятся инфицирование и связанные с ним осложнения, риск которых при использовании ГК существенно нарастает: эпидуральные абсцессы, гнойный артрит фасеточных суставов, гнойный дисцит, остеомиелит позвоночника, абсцессы мягких тканей и генерализованный сепсис. Описания этих угрожающих жизни осложнений широко представлены в мировой медицинской литературе [42–48]. Риск инфицирования особенно высок у пожилых пациентов, лиц с иммунодефицитом и страдающих сахарным диабетом [49].

Американское общество анестезиологов (ASA) к 2004 г. располагало информацией о 114 серьезных НР после ЭИ, 9 из которых закончились смертью больных или необратимым повреждением мозга, 24 случая представляли собой инфекционные осложнения, 28 — повреждения нервов [50].

Считается, что неврологические осложнения при проведении ЭИ возникают нечасто. Так, по данным L. Manchikanti и соавт. [51], они отмечались менее чем у 5% больных, прошедших эту процедуру, а по данным больших когортных исследований, частота НР (в подавляющем большинстве минимальных) при проведении ЭИ составляла от 2,4 до 9,6% [38]. Но ситуация не столь оптимистична. Так, С. Plastaras и соавт. [52], проанализировавшие безопасность ЭИ у 1295 больных (всего 2025 процедур), отметили появление немедленных НР в 9,2%, а отсроченных — в 20% случаев, включая вазовагальные реакции, кровотечения, усиление боли в спине, ликворею, головную боль и инсомнию.

В отношении развития неврологических нарушений наиболее опасны инъекции на уровне шейного отдела позвоночника. Например, с 2005 по 2008 г. ASA зафиксировало 43 серьезных НР, связанных с проведением ЭИ в этой области. При этом у 9 больных развилась квадриплегия/квадрипарез, у 6 — параплегия/парапарез, у 3 — гемиплегия/гемипарез [53]. А. Popescu и соавт. [54] представили описание 16 случаев нарушения кровообращения с развитием ишемии спинного мозга при ЭИ ГК в шейном отделе, которые у 4 больных привели к летальному исходу. G. Scanlon и соавт. [55] сообщили о 78 серьезных осложнениях после проведения данной процедуры, 30 из которых представляли собой инфаркт спинного или головного мозга, а 13 привели к гибели пациентов.

Но и ЭИ в пояснично-крестцовой области могут сопровождаться тяжелыми неврологическими осложнениями. В мировой литературе имеются множественные описания развития параплегии и тазовых расстройств после ЭИ в этом отделе позвоночника [56–59].

Неоднозначные результаты РКИ, в которых изучались эффективность ЭИ и риск развития опасных (хотя и редких) НР, вызывают активную дискуссию по поводу целесообразности столь широкого применения этого метода в реальной практике. Ряд экспертов занимают весьма жесткую позицию. Так, B. Ter Meulena и соавт. [27] в обзоре, посвященном данной проблеме, отмечают: «Научные доказательства того, что эпидуральные ГК эффективны против боли в спине и люмбаго, вряд ли убедительны» («The scientific proof that epidural corticosteroids are effective against back pain and sciatica is hardly convincing»).

Разумеется, эта тема привлекла пристальное внимание организаторов медицины. 23 апреля 2014 г. основной орган фармакологического надзора США FDA (Food and Drug Administration) принял решение об издании специального предупреждения по поводу использования ЭИ ГК при боли в спине. Причиной появления этого документа стала постоянно поступающая информация о редких, но потенциально угрожающих жизни осложнениях при использовании ЭИ ГК. Интересно, что, с точки зрения американских медицинских чиновников, терапевтическая ценность ЭИ вызывает серьезные сомнения. В их сообщениях отмечается: «Эффективность и безопасность эпидурального введения ГК не доказана, и FDA не одобряло такого использования ГК» («The effectiveness and safety of epidural administration of corticosteroids have not been established, and FDA has not approved corticosteroids for this use»).

На Западе дискуссия о «плюсах» и «минусах» ЭИ ГК вышла за пределы научных публикаций и оказалась темой обсуждения в средствах массовой информации. Это показыва-

ДИСКУССИЯ

ет, в частности, статья в сетевом издании агентства Reuters (24 августа 2015 г.) с характерным названием: «Инъекции стероидов в область позвоночника временно облегчают боль в пояснице» («Spinal injections of steroids temporarily ease low back pain»), в которой представлены высказывания ряда ведущих мировых экспертов по этому вопросу [61].

Подводя итог, мы должны обозначить следующую позицию. Не может быть сомнений, что локальное введение МА (лидокаина, бупивакаина, ропивакаина), в том числе эпидуральное, может эффективно и быстро купировать боль в спине, независимо от причины ее появления. Особое значение данный метод имеет при консервативной терапии люмбаго. Однако продолжительность обезболивающего эффекта (в сравнении с действием плацебо) и способность локальных инъекций на длительный срок улучшать функциональное состояние, уменьшать потребность в приеме НПВП и опиоидов, а также в нейрохирургических операциях вызывают серьезные сомнения. Действенность локального введения ГК в сравнении с МА не подтверждается данными многих РКИ. Кроме того, применение ГК повышает риск серьезных осложнений, прежде всего инфекционных. Хотя НР при проведении ЭИ возникают достаточно редко, они носят тяжелый характер и могут привести к гибели больного. Поэтому, принимая решение об использовании «интервенционных» методов,

врач должен тщательно взвешивать предполагаемую пользу и вред от планируемого лечения.

Конечно, есть пациенты, у которых ЭИ обеспечивают хороший и стойкий анальгетический эффект. К сожалению, не определены четкие критерии, с помощью которых можно прогнозировать успешное применение этой методики и выделить «целевую» группу больных, которым ЭИ однозначно показаны. В любом случае при НБС и люмбаго не следует рассматривать инъекционные методы как единственный эффективный лечебный подход. Наиболее правильным в дебюте терапии следует считать назначение НПВП в полной терапевтической дозе на срок не менее 10–14 дней. Препаратом выбора в этой ситуации может стать ацеклофенак, обладающий высоким противовоспалительным и анальгетическим потенциалом, хорошей переносимостью и отличной репутацией среди российских врачей.

Интервенционные методы лечения должны находиться в руках опытного специалиста, а проводить их следует в хорошо оборудованном кабинете, при тщательном соблюдении правил асептики и антисептики. Принципиальное значение имеет использование лучевых и ультразвуковых методов, обеспечивающих точность введения препаратов. И в любой клинической ситуации применение инъекционных методов (включая ЭИ) должно рассматриваться лишь в рамках комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bo' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.].
2. Gore M, Sadosky A, Stacey B, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(11):668–77.
3. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):4–9. [Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(4):4–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9.
4. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*. 2015 Nov 28;386(10009):2145–91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
5. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективнос-ти НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013;(9):95–100. [Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in the practice of 2102 doctors of different specialties: structure pathology and expert opinion about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data of the KORONA-2 epidemiological study). *Consilium medicum*. 2013;(9):95–100. (In Russ.)].
6. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075–94.
7. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
8. Каратеев АЕ. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013;7(2):88–94. [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):88–94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389.
9. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46.
10. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs*. 2001;61(9):1351–78.
11. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(3):146–53.
12. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. Expert opinion on pharmacotherapy. 2004;5(6):1347–57. doi: 10.1517/14656566.5.6.1347.
13. Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Раскина ТА и др. Ацеклофенак в терапии остеоартроза. Лечащий врач. 2012;(8):90–4. [Sharapova EP, Taskina EA, Raskina TA, et al. Aceclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Lechashchii vrach*. 2012;(8):90–4. (In Russ.)].
14. Каратеев АЕ, Денисов ЛН, Маркелова ЕИ и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):48–53. [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. The results of AEROPLAN clinical study (analysis of the effectiveness and risk of complications in the treatment of arthritis by aceclofenac and nimesulide). *Consilium Medicum*. 2013;15(2):48–53. (In Russ.)].

ДИСКУССИЯ

15. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Аникин СГ и др. Применение новых форм ацеклофенана при остеоартрозе в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2014;8(1):73-6. [Shararova EP, Kashevarova NG, Anikin S, et al. The use of new aceclofenac dosage forms in patients with osteoarthritis in real-life clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):73-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-73-76.
16. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.
17. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the *Cochrane Review*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Apr 1;39(7):556-63. doi: 10.1097/BRS.0000000000000249.
18. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004252.
19. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 1;78(3):365-70.
20. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T*. 2014 Jun;39(6):427-35.
21. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
22. Исайкин АИ, Иванова МА. Блокады в лечении поясничных болей: мнение «за». Лечение заболеваний нервной системы. 2016;18(1):29-37. [Isaikin AI, Ivanova MA. Blockade in the treatment of lumbar pain: agree. *Lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy*. 2016;18(1):29-37. (In Russ.)].
23. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091-5.
24. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86.
25. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;20(3):212-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007.
26. Friedly J, Chan L, Deyo R. Increases in lumbosacral injections in the Medicare population: 1994 to 2001. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Jul 15;32(16):1754-60.
27. Ter Meulena B, Weinstein A, Ostelob R, Koehler P. The Epidural Treatment of Sciatica: Its Origin and Evolution *Eur Neurol*. 2016;75(1-2):58-64. doi: 10.1159/000443729. Epub 2016 Jan 28.
28. Luhmann H. Treatment of ischialgia and lumbago with epidural injections. *Med Klin*. 1954 Dec 17;49(51):2039-40.
29. Sharma PK. Indications, technique and results of caudal epidural injection for lumbar disc retropulsion. *Postgrad Med J*. 1977 Jan;53(615):1-6.
30. Kaye A, Manchikanti L, Abdi S, et al. Efficacy of Epidural Injections in Managing Chronic Spinal Pain: A Best Evidence Synthesis. *Pain Physician*. 2015 Nov;18(6):E939-1004.
31. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar. AHRQ Technology Assessments.
32. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 18;157(12):865-77.
33. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jan 1;34(1):49-59.
34. Arden NK, Price C, Reading I, et al. A multicentre randomized controlled trial of epidural corticosteroid injections for sciatica: the WEST study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Nov;44(11):1399-406. Epub 2005 Jul 19.
35. Zarghooni K, Rashidi A, Siewe J, et al. Single-Shot Epidural Injections in the Management of Radicular Pain. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015 Dec 28;7(4):5985. doi: 10.4081/or.2015.5985. eCollection 2015.
36. Leung SM, Chau WW, Law SW, Fung KY. Clinical value of transforaminal epidural steroid injection in lumbar radiculopathy. *Hong Kong Med J*. 2015 Oct;21(5):394-400. doi: 10.12809/hkmj144310. Epub 2015 Aug 14.
37. Bicket MC, Gupta A, Brown CH, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the «control» injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013 Oct;119(4):907-31. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829c2ddd.
38. Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural Injections for Lumbar Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2016 Mar;19(3):E365-410.
39. Manchikanti L, Cash KA, Pampati V, Falco FJ. Transforaminal epidural injections in chronic lumbar disc herniation: a randomized, double-blind, active-control trial. *Pain Physician*. 2014 Jul-Aug;17(4):E489-501.
40. Ökmen K, Metin Ökmen B. The efficacy of interlaminar epidural steroid administration in multilevel intervertebral disc disease with chronic low back pain; a randomized, blinded, prospective study. *Spine J*. 2016 Aug 20. pii: S1529-9430(16)30886-5. doi: 10.1016/j.spinee.2016.08.024. [Epub ahead of print].
41. Pountos I, Panteli M, Walters G, et al. Safety of Epidural Corticosteroid Injections. *Drugs R D*. 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3.
42. Weingarten TN, Hooten WM, Huntton MA. Septic facet joint arthritis after a corticosteroid facet injection. *Pain Med*. 2006 Jan-Feb;7(1):52-6.
43. Götz F, Lanfermann H, Becker H. Cervical epidural abscess following lumbar epidural steroid injections. *Klin Neuroradiol*. 2009 Aug;19(3):220-6.
44. Simopoulos TT, Kraemer JJ, Glazer P, Bajwa ZH. Vertebral osteomyelitis: a potentially catastrophic outcome after lumbar epidural steroid injection. *Pain Physician*. 2008 Sep-Oct;11(5):693-7.
45. Yue WM, Tan SB. Distant skip level discitis and vertebral osteomyelitis after caudal epidural injection: a case report of a rare complication of epidural injections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Jun 1;28(11):E209-11.
46. Hoelzer BC, Weingarten TN, Hooten WM, et al. Paraspinal abscess complicated by endocarditis following a facet joint injection. *Eur J Pain*. 2008 Apr;12(3):261-5.
47. Hooten W, Mizerak A, Carns PE, Huntton MA. Discitis after lumbar epidural corticosteroid injection: a case report and analysis of the case report literature. *Pain Med*. 2006 Jan-Feb;7(1):46-51.
48. Kim SY, Han SH, Jung MW, Hong JH. Generalized infection following facet joint injection. A case report. *Korean J Anesthesiol*. 2010 Apr;58(4):401-4. doi: 10.4097/kjae.2010.58.4.401. Epub 2010 Apr 26.
49. Patel A, Alton T, Bransford R, et al. Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J*. 2014 Feb 1;24(2):326-30. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.046. Epub 2013 Nov 12.
50. Fitzgibbon D, Posner K, Domino K, et al. Chronic pain management: American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):98-105.
51. Manchikanti L, Hirsch JA. Neurological complications associated with epidural steroid injections. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 May;19(5):482. doi: 10.1007/s11916-015-0482-3.
52. Plasteras C, McCormick Z, Garvan C, et al. Adverse events associated with fluoroscopically guided lumbosacral transforaminal epidural steroid injections. *Spine J*. 2015

Д И С К У С С И Я

Oct 1;15(10):2157-65. doi: 10.1016/j.spinee.2015.05.034. Epub 2015 Jun 9.

53. Rathmell JP, Michna E, Fitzgibbon DR, et al. Injury and liability associated with cervical procedures for chronic pain.

Anesthesiology. 2011;114(4):918-26.

54. Popescu A, Lai D, Lu A, Gardner K. Stroke following epidural injections-case report and review of literature.

J Neuroimaging. 2013 Jan;23(1):118-21.

doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00615.x.

Epub 2011 Jun 23.

55. Scanlon G, Moeller-Bertram T, Romanowsky SM, Wallace MS. Cervical transforaminal epidural steroid injections: more dangerous than we think? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 May 15;32(11):1249-56.

56. Abdele Rahman K, Rakocovic G.

Paraplegia following lumbosacral steroid

epidural injections. *J Clin Anesth*. 2014

Sep;26(6):497-9. doi: 10.1016/j.jcli-

nane.2014.03.010. Epub 2014 Sep 4.

57. Thefenne L, Dubecq C, Zing E, et al.

A rare case of paraplegia complicating a lumbar epidural infiltration. *Ann Phys Rehabil*

Med. 2010 Nov;53(9):575-83.

doi: 10.1016/j.rehab.2010.08.029.

Epub 2010 Sep 21.

58. Kennedy D, Dreyfuss P, Aprill CN,

Bogduk N. Paraplegia following image-guided

transforaminal lumbar spine epidural

steroid injection: two case reports. *Pain Med*.

2009 Nov;10(8):1389-94.

doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00728.x.

Epub 2009 Oct 26.

59. Houten JK, Errico TJ. Paraplegia after lumbosacral nerve root block: report of three cases. *Spine J*. 2002 Jan-Feb;2(1):70-5.

60. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm394280.htm>.

61. Boggs W. Spinal injections of steroids temporarily ease low back pain.

[http://www.reuters.com/article/us-health-backache-steroids-](http://www.reuters.com/article/us-health-backache-steroids-idUSKCN0QT2CX20150824)

[idUSKCN0QT2CX20150824](http://www.reuters.com/article/us-health-backache-steroids-idUSKCN0QT2CX20150824).

Поступила 07.07.2016

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

От редакции

Статья Н.Т. Ватутин и соавт. представляет собой изложение последней опубликованной версии международных рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) при ревматоидном артрите. Со времени опубликования первой версии этих рекомендаций и создания Российского национального комитета по T2T (2010 г.) российскими ревматологами проделана значительная работа по внедрению их в клиническую практику. Так, критический анализ рекомендаций T2T дан в соответствующей публикации (Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2012;20(30):1504–9), разработана российская версия рекомендаций T2T для пациентов (Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):246–54), основные положения T2T включены в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России (Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. 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). Тем не менее данный материал представляется полезным, так как демонстрирует эволюционное развитие рекомендаций T2T. В дальнейшем планируется подготовка ряда публикаций на дискуссионные темы, связанные с внедрением T2T в нашу клиническую практику.

From the Editor

The article by N.T. Vatutin et al. presents the last published version of the international Treat to Target (T2T) recommendations for rheumatoid arthritis. Since the publication of the first version of these recommendations and the establishment of the Russian National T2T Committee (2010), Russian rheumatologists have done considerable work to introduce them into clinical practice. Thus, a critical analysis of the T2T recommendations is given in the respective paper (Karateev D.E., Luchikhina E.L. Current strategy in the therapy of rheumatoid arthritis. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2012;20(30):1504–9); the Russian version of the T2T recommendations for patients has been elaborated (Orlova E.V., Karateeva D.E., Bulgakova N.A. Treating rheumatoid arthritis to target (Treat to Target): Russian version of international guidelines for patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2013;51(3):246–54); the main T2T points have been included in the clinical guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia (Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Draft guidelines for the management of rheumatoid arthritis of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» (2014) (Part 1). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2014;52(5):477–94). Nevertheless, this material is useful as it demonstrates the evolutionary development of the T2T recommendations. A number of publications on the controversial topics associated with the introduction of T2T into our clinical practice are to be prepared in the future.

Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» (Treat to target): пересмотр рекомендаций (международная экспертная группа/2014)

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Склянная Е.В.^{1,2}, Тарадин Г.Г.^{1,2}, Смирнова А.С.^{1,2}, Эль-Хатиб М.А.³

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина; ³Центр первичной медико-санитарной помощи №5, Макеевка, Украина
¹83003, Украина, Донецкая область, Донецк, проспект Ильича, 16; ²83045, Украина, Донецкая область, Донецк, Ленинский проспект, 47; ³86114, Украина, Донецкая область, Макеевка, ул. Новобольничная, 1

Представлено изложение новой редакции (2014 г.) основных подходов к терапии ревматоидного артрита (РА), основанных на принципе «Лечение до достижения цели» («Treat to target»), созданной экспертами EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR). В пересмотренных рекомендациях учтены результаты многочисленных рандомизированных контролируемых и когортных исследований, а также данные обширного систематического обзора литературы. Новая редакция 2014 г. содержит 4 основных принципа и 10 рекомендаций по ведению больных РА. При составлении обновленных рекомендаций эксперты принимали во внимание, в частности, такие вопросы, как критерии определения ремиссии, необходимость минимизации коморбидных состояний у пациентов с РА, необходимость индивидуализации терапии, а также трудоспособность. Подробно обсуждаются основные принципы ведения больных РА в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели», обосновываются изменение формулировок основных положений рекомендаций 2010 г. и их новая редакция.

Ключевые слова: лечение ревматоидного артрита «до достижения цели»; обновленные рекомендации Международной экспертной группы 2014 г.

Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин; taradin@inbox.ru

Для ссылки: Ватутин НТ, Склянная ЕВ, Тарадин ГГ и др. Лечение ревматоидного артрита «до достижения цели» («Treat to target»): пересмотр рекомендаций (Международная экспертная группа/2014). Современная ревматология. 2016;10(3):95–100.

*Treating rheumatoid arthritis to target: Revision of the 2014 International Expert Group Recommendations*Vatutin N.T.^{1,2}, Sklyannaya E.V.^{1,2}, Taradin G.G.^{1,2}, Smirnova A.S.^{1,2}, El-Khatib M.A.³¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine; ²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine; ³Primary Health Care Center Five, Makeevka, Ukraine¹16, Ilyich Prospect, Donetsk, Donetsk Region 83003, Ukraine; ²47, Leninsky Prospect, Donetsk, Donetsk Region 83045, Ukraine;³1, Novobolnichnaya St., Makeevka, Donetsk Region 86114, Ukraine

The paper presents a new edition (2014) of basic approaches to therapy of rheumatoid arthritis (RA) based on the principle of «Treat to target», which has been elaborated by the experts of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). The revised recommendations consider the results of numerous randomized controlled and cohort studies, as well as the data of an extensive systematic review of the literature. The new 2014 version contains 4 basic principles and 10 recommendations for the management of patients with RA. When making the updated recommendations, the experts took into account particularly issues, such as criteria for defining a remission, the need to minimize comorbidities in patients with RA and to individualize its therapy, as well as their working ability. The basic principles in the management of patients with RA, by using a treat-to-target strategy, are discussed in detail and the rewording of the main points of the 2010 recommendations and their new edition are substantiated.

Keywords: treating rheumatoid arthritis to target; the 2014 updated recommendations of the International Expert Group.

Contact: Gennady Gennadyevich Taradin; taradin@inbox.ru

For reference: Vatutin NT, Sklyannaya EV, Taradin GG, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Revision of the 2014 International Expert Group Recommendations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):95–100.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-95-100>

За последние 20 лет подходы к лечению ревматоидного артрита (РА) претерпевали значительные изменения. Основной концепцией лечения РА «до достижения цели» является достижение стойкой ремиссии либо, по крайней мере, низкой активности заболевания. Рекомендации «Treat to target» были разработаны в 2010 г. экспертами EULAR и Американской коллегии ревматологов (ACR) на основании систематического обзора литературы и мнений экспертов [1]. В их создании принимали участие специалисты из Европы, Северной и Латинской Америки, Японии, Австралии. Результатом явилось создание 4 принципов и 10 рекомендаций. На сегодняшний день имеется ряд причин для их пересмотра. Во-первых, они в большинстве своем не имели достаточной доказательной базы; во-вторых, ряд экспертов заявили о недостаточной ясности и четкости их формулировок, и, наконец, регулярный пересмотр рекомендаций является обязательным по причине появления новых исследований и разработок в данной конкретной области.

В обновленных рекомендациях по лечению РА «до достижения цели» были задействованы врачи-ревматологи, пациенты и медицинские сестры из разных стран мира. Был проведен систематический обзор литературы, и ряд пунктов рекомендаций 2010 г. был изменен и переформулирован. Эти рекомендации были оценены и одобрены более чем 40 экспертами, включая 5 пациентов из разных регионов мира. Ряд результатов контролируемых рандомизированных и когортных исследований послужил прямым или, в ряде случаев, косвенным доказательством для расширения рекомендаций. Все проведенные исследования подтвердили превосходство лечения РА «до достижения цели» над обычными терапевтическими подходами.

При написании обновленных рекомендаций эксперты поднимали следующие вопросы: превосходство понятия «клинической» ремиссии над понятием «неклинической» (т. е. установленной при помощи лабораторных методов и методов визуализации); необходимость минимизации коморбидных состояний у пациентов с РА, особенно сердечно-сосудистых, так как в большом количестве случаев наличие коморбидной патологии усложняет процесс достижения ремиссии; необходимость индивидуализации терапии; аспекты трудоспособности.

Основные положения пересмотренных рекомендаций, опубликованные в январском номере «Annals of Rheumatic Diseases» 2016 г. [2], представлены в данном сообщении.

Принципы лечения РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»

1. Лечение РА должно быть основано на совместном решении пациента и ревматолога.

Данный принцип остался неизменным, однако эксперты отметили, что в последнее время в лечении и наблюдении пациентов с РА все чаще принимают участие не только врачи, но и другие работники здравоохранения, особенно медицинские сестры. Иначе говоря, лечением и наблюдением больных РА должна заниматься команда специалистов, включая и медицинских сестер.

2. Основная цель лечения пациентов с РА заключается в обеспечении максимально продолжительного высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, посредством контроля над симптоматикой, предотвращения структурного повреждения суставов, нормализации функциональной активности, увеличения трудоспособности и социальных возможностей пациентов.

В сравнении с 2010 г. в формулировку данного принципа было внесено несколько изменений. Во-первых, слово «пациента» было изменено на «пациентов», и, что более важно, была добавлена еще одна цель лечения таких больных — повышение трудоспособности. Эксперты считают существенным моментом повышение трудоспособности пациентов, так как возможность трудовой деятельности также связана с улучшением качества жизни. Кроме того, возможность продолжения трудовой деятельности является важной категорией «Международной классификации функционирования, инвалидности и здоровья».

Во время обсуждения данного пункта были упомянуты коморбидные состояния (остеопороз и сердечно-сосудистая

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

патология), а также поднят вопрос, являются ли коморбидные состояния противопоказанием для назначения терапии. Однако было принято решение не включать в данный пункт рассмотренные аспекты, так как вопрос сопутствующей патологии подробно освещен в пункте 7 рекомендаций.

3. Подавление воспаления является главным способом достижения этих целей.

Данный принцип остался неизменным в сравнении с рекомендациями 2010 г.

4. Лечение РА «до достижения цели» («Treat to target») посредством контроля активности заболевания и соответствующего подбора медикаментозной терапии способствует оптимизации исходов при РА.

Данный принцип также остался неизменным в сравнении с 2010 г.

Рекомендации по лечению РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»

1. Основной целью лечения РА является достижение клинической ремиссии.

Данный пункт рекомендаций не претерпевал изменений в сравнении с 2010 г.

Достижение клинической ремиссии считается наилучшим исходом лечения заболевания, даже в сравнении с установлением низкой активности заболевания. Во время обсуждения данного пункта рекомендаций был рассмотрен вопрос возможной необходимости замены термина «клиническая» ремиссия на «лабораторная», либо «ремиссия, установленная при помощи визуализирующих методов исследования». В результате обсуждения эксперты приняли решение оставить данную формулировку неизменной, так как критерии ремиссии, определенные специалистами ACR/EULAR, используемые в испытаниях и практической деятельности, основаны на клинических наблюдениях, а не на результатах лабораторных либо визуализирующих методов исследования. Однако эксперты указывают, что у пациентов в стадии клинической ремиссии может наблюдаться активный синовит, который можно выявить при помощи УЗИ. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению роли МРТ и сонографии в диагностике стадии ремиссии у таких пациентов.

2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков существенной воспалительной активности заболевания.

Данный пункт рекомендаций также не претерпевал изменений в сравнении с 2010 г.

Одним из ключевых моментов в ходе обсуждения данного пункта рекомендаций был вопрос определения критериев ремиссии РА. Большинство специалистов высказались за необходимость использования также шкалы активности заболевания (DAS), модифицированной шкалы активности заболевания (DAS28), индекса клинической активности заболевания (CDAI) либо упрощенного индекса активности заболевания (SDAI) для определения степени активности

РА, несмотря на существование критериев ремиссии РА, разработанных совместно ACR и EULAR.

Другим обсуждаемым вопросом стала необходимость включения в формулировку принципа слова «выраженных». Ряд экспертов высказались за удаление термина «выраженных», и таким образом данный пункт рекомендаций звучал бы следующим образом: «Клиническая ремиссия определяется как состояние отсутствия признаков и симптомов заболевания». Однако было принято решение, что в такой формулировке рекомендации выглядят недостаточно четкими, что и способствовало решению оставить этот пункт рекомендаций в неизменном виде.

3. Хотя целью лечения является достижение ремиссии, у некоторых пациентов, в частности при длительно текущем заболевании, приемлемой альтернативной терапевтической задачей может являться низкая активность заболевания.

Смысловая нагрузка данной рекомендации осталась прежней, однако из формулировки принципа было удалено слово «установленном», что объясняется значительным ростом уровня доказательности в этом вопросе за последние годы.

4. Для принятия решений о тактике лечения РА в ежедневной практике необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включая оценку состояния суставов.

Формулировка данного принципа осталась неизменной, однако он был перемещен с 6-й на 4-ю позицию. Такая перестановка объясняется двумя причинами: во-первых, это более рационально, так как этот пункт рекомендаций следует после рекомендаций по определению терапевтических целей; во-вторых, переместив данный пункт выше, эксперты указали на важность регулярного определения степени активности заболевания.

5. На выбор показателя активности заболевания и цели влияют наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с побочными эффектами принимаемых препаратов.

Данный пункт был перемещен с 9-й на 5-ю позицию. Также произошел ряд изменений в формулировке рекомендации. В частности, словосочетание «могут влиять» было изменено на «влияют» (прослеживается более четкая экспертная позиция в данном вопросе) и было удалено слово «причины». Таким образом, в рекомендациях говорится о необходимости адаптации целей лечения под наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с побочными эффектами принимаемых препаратов.

6. Необходимо регулярно оценивать и документировать активность заболевания. У пациентов с умеренной/высокой активностью заболевания — ежемесячно, у пациентов со стойкой низкой активностью либо в состоянии клинической ремиссии — один раз в 6 мес.

Данный пункт рекомендаций был перемещен с 5-й на 6-ю позицию и несколько изменен. Так, согласно обновлен-

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

ным рекомендациям, у пациентов со стойкой низкой активностью заболевания либо в состоянии клинической ремиссии оценку активности заболевания необходимо проводить один раз в 6 мес (в рекомендациях 2010 г. — один раз в 3–6 мес). Эксперты пришли к выводу, что оценка активности заболевания один раз в 3 мес является неуместной для этой категории пациентов.

Ряд специалистов выступали с заявлениями о необходимости определения активности заболевания реже, нежели один раз в 6 мес. Однако данные временные аспекты имеют низкий уровень доказательности и высокий уровень экспертного мнения и согласованности. В ходе обсуждения данного вопроса было принято решение о необходимости изменения временных рамок в будущем.

7. При принятии решений о тактике лечения в ежедневной практике должны также оцениваться наличие структурных изменений суставов, ограничений функциональной активности и коморбидных состояний.

В формулировку данного пункта рекомендаций была добавлена необходимость оценки коморбидных состояний, что указывает на важность рассмотрения сопутствующих патологий в контексте принятия клинических решений.

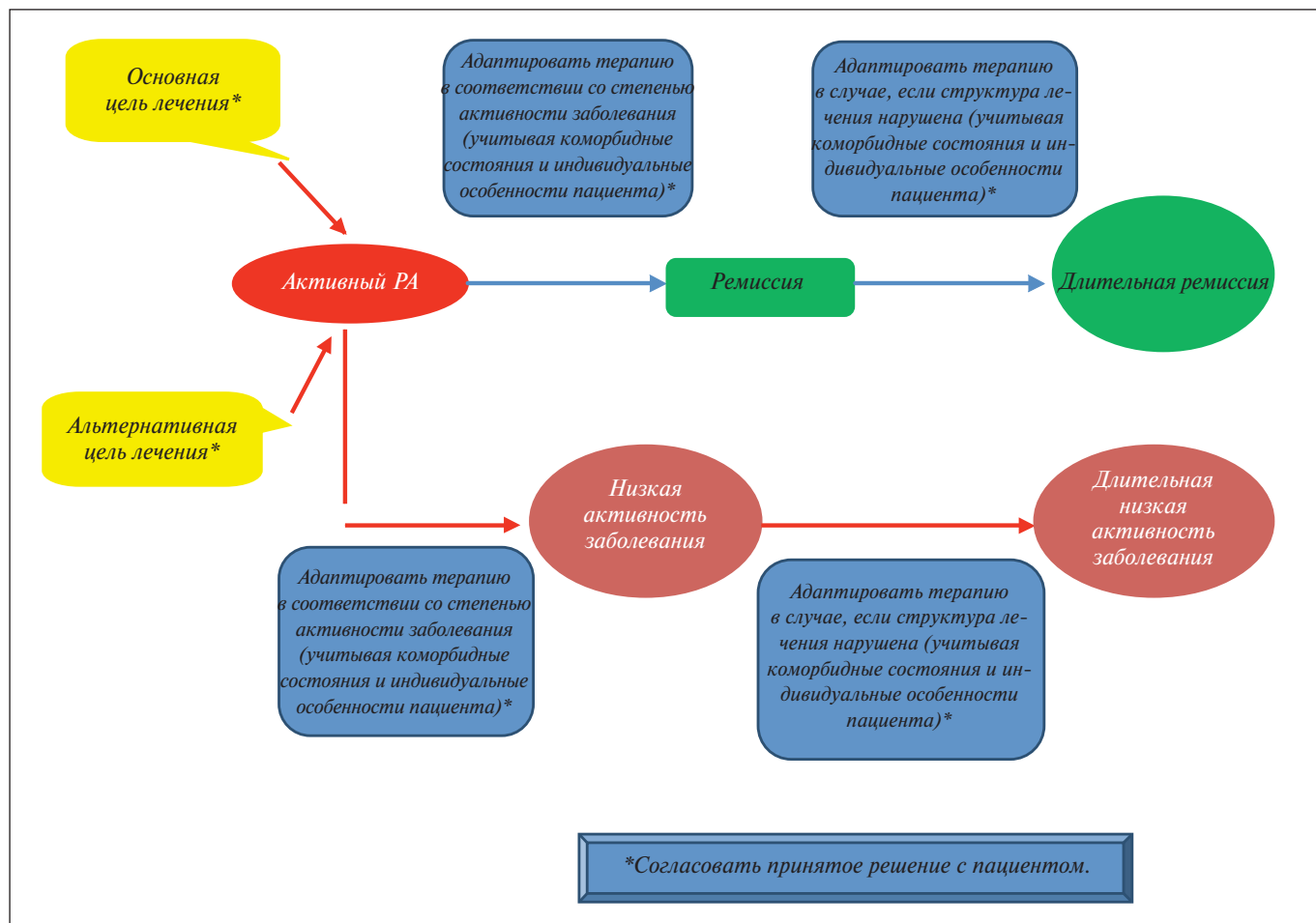
8. До достижения цели лечения пересмотр медикаментозной терапии должен осуществляться не реже одного раза в 3 мес.

Обновленные рекомендации по лечению РА «до достижения цели» 2014 г. в сравнении с версией 2010 г.

2014 г.	2010 г.
Принципы лечения РА согласно стратегии «Лечение до достижения цели»	
Лечение РА должно быть основано на совместном решении пациента и врача-ревматолога	Лечение РА должно быть основано на совместном решении пациента и врача-ревматолога
Основная цель лечения пациентов с РА заключается в обеспечении максимально продолжительного высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, посредством контроля над симптоматикой, предотвращения структурного повреждения суставов, нормализации функциональной активности, увеличения трудоспособности и социальных возможностей пациентов	Основная цель лечения пациента с РА заключается в обеспечении максимально продолжительного высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, посредством контроля над симптоматикой, предотвращения структурного повреждения суставов, нормализации функциональной активности и увеличения социальных возможностей пациента
Подавление воспаления является наиболее важным способом достижения этих целей	Подавление воспаления является наиболее важным способом достижения этих целей
Лечение РА «до достижения цели» («Treat to target») посредством контроля активности заболевания и соответствующего подбора медикаментозной терапии способствует оптимизации исходов при РА	Лечение РА «до достижения цели» («Treat to target») посредством контроля активности заболевания и соответствующего подбора медикаментозной терапии способствует оптимизации исходов при РА
Рекомендации	
1. Основной целью лечения РА является достижение клинической ремиссии	1. Основной целью лечения РА является достижение клинической ремиссии
2. Клиническая ремиссия определяется как состояние отсутствия выраженных признаков и симптомов заболевания, обусловленных воспалением	2. Клиническая ремиссия определяется как состояние отсутствия выраженных признаков и симптомов заболевания, обусловленных воспалением
3. Хотя целью лечения является достижение ремиссии, у некоторых пациентов, в частности при длительно текущем заболевании, приемлемой альтернативной терапевтической задачей может быть достижение низкой активности заболевания	3. Хотя целью лечения является достижение ремиссии, у некоторых пациентов, в частности при установленном длительно текущем заболевании, приемлемой альтернативной терапевтической задачей может быть достижение установленной низкой активности заболевания
4. Для принятия решений о тактике лечения РА в ежедневной практике необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включая оценку состояния суставов	6. Для принятия решений о тактике лечения РА в ежедневной практике необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включая оценку состояния суставов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

5. На выбор показателя активности заболевания и цели влияют наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с побочными эффектами принимаемых препаратов	9. На выбор показателя активности заболевания и цели могут влиять наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с побочными эффектами принимаемых препаратов
6. Необходимо регулярно оценивать и документировать активность заболевания. У пациентов с умеренной/высокой активностью — ежемесячно, у пациентов со стойкой низкой активностью либо в состоянии клинической ремиссии — раз в 6 мес	5. Необходимо регулярно оценивать и документировать активность заболевания. У пациентов с умеренной/высокой активностью — ежемесячно, у пациентов со стойкой низкой активностью либо в состоянии клинической ремиссии — раз в 3–6 мес
7. При принятии решений о тактике лечения в ежедневной практике должно также оцениваться наличие структурных изменений суставов, ограничений функциональной активности и коморбидных состояний	7. При принятии решений о тактике лечения в ежедневной практике должно также оцениваться наличие структурных изменений суставов и ограничения функциональной активности
8. До достижения цели лечения пересмотр медикаментозной терапии должен осуществляться не реже одного раза в 3 мес	4. До достижения цели лечения пересмотр медикаментозной терапии должен осуществляться не реже одного раза в 3 мес
9. К установленной цели лечения необходимо стремиться на протяжении всего периода лечения заболевания	8. К установленной цели лечения необходимо стремиться на протяжении всего периода лечения заболевания
10. Ревматолог должен привлекать пациента к постановке цели лечения и определению стратегии ее достижения	10. Пациент должен быть проинформирован врачом-ревматологом о назначенной цели лечения и запланированной стратегии ее достижения



Алгоритм лечения РА согласно обновленным рекомендациям «Лечение до достижения цели» 2014 г.

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

Данный пункт не изменен. Рекомендация, посвященная регулированию частоты изменения терапии, основана на результатах клинических испытаний, согласно которым пересмотр медикаментозной терапии необходим не реже одного раза в 3 мес, что приводит к благоприятному исходу заболевания.

9. Требуемую цель лечения следует поддерживать на протяжении всего оставшегося периода течения болезни.

Данный пункт также не претерпел изменений в сравнении с рекомендациями 2010 г.

10. Ревматолог должен привлекать пациента к постановке цели лечения и определению стратегии ее достижения.

Эксперты пришли к единому мнению, что участие пациента в постановке цели лечения и определении стратегии ее достижения должно быть задокументировано. В сравне-

нии с 2010 г. данная рекомендация упрощена, а пациенту теперь отведена дополнительная активная роль в лечении своего заболевания.

Рекомендации по лечению РА «до достижения цели», структурированные в виде 4 принципов и 10 рекомендаций, являются максимально лаконичными и адаптированными для применения в ежедневной клинической практике. В таблице приведены рекомендации 2010 г. и их обновленная версия.

Подводя итог, необходимо сказать, что такое заболевание, как РА, при современном состоянии медицины должно быть в большинстве случаев контролируемым. Тем не менее качество ведения таких больных на практике нередко остается неудовлетворительным. Несомненно, информация, представленная в обновленных рекомендациях по лечению РА «до достижения цели», пересмотренных международной группой экспертов при участии специалистов EULAR и ACR, и ее широкое применение позволят значительно улучшить работу практических ревматологов по ведению пациентов с РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Smolen JS, 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.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an

international task force *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.

Поступила 04.02.2016

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.

II Национальный саммит по ревматологии и дерматологии (9–10 апреля 2016 г., Сочи)

9–10 апреля 2016 г. в Сочи состоялся II Национальный саммит по ревматологии и дерматологии «Вопросы терапии в ревматологии и смежных специальностях: что, где, когда?». Участие в мероприятии приняли ведущие отечественные и зарубежные эксперты.

Second National Rheumatology and Dermatology Summit (Sochi, 9–10 April 2016)

On April 9–10, 2016, Sochi hosted the Second National Rheumatology and Dermatology Summit on the questions of therapy in rheumatology and related specialties: what, where, when? Leading Russian and foreign experts took part in this event.

Центральным событием саммита стала лекция проф. Nemanja Damjanov (Институт ревматологии, Белградский университет, Сербия) «Возможные причины неэффективности лечения ревматических заболеваний. Рекомендации по коррекции терапии». Затем состоялась панельная дискуссия под руководством д.м.н. Д.Е. Каратеева (НИИР им. В.А. Насоновой). Участники получили возможность высказаться о причинах неэффективности лечения, выборе таргетной терапии и оптимальных подходах к ведению больных после достижения ремиссии, включая возможность поддержания ремиссии после отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе на основе собственного клинического опыта.

Затем аудитории было предложено ответить на несколько вопросов с помощью интерактивного голосования. Более чем у 80% участников дискуссии ответ на вопрос: «Что важнее — уровень концентрации препарата в сыворотке крови или наличие нейтрализующих антител?» совпал с мнением проф. N. Damjanov — для клинициста важнее первое, а не второе. Состоялось обсуждение, в ходе которого было отмечено, что ряд исследований демонстрирует прямую корреляцию между концентрацией препарата и ответом на терапию при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит и псориатический артрит. Оценка концентрации препарата в сыворотке крови имеет значение как для выяснения причины потери эффекта, так и для принятия решения о смене терапии.

Но у каких пациентов следует определять концентрацию препаратов и наличие антител? На данный вопрос было предложено три варианта ответа: «всем», «никому», «пациентам с потерей ответа при терапии ГИБП». В итоге 74% участников выбрали 3-й вариант. Так, Д.Е. Каратеев высказал мнение, что если у больного РА на фоне применения ГИБП наблюдается снижение терапевтического эффекта, следует один биологический препарат заменить на другой с иным механизмом действия. По мнению доцента кафедры дерматовенерологии, руководителя Центра антицитокиновой терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова к.м.н. М.М. Хобейш, переводить пациента на другой препарат стоит тогда, когда модификация лечения должна очевидно привести к клиническому эффекту.

Далее участникам дискуссии было предложено выбрать предпочтительный для клинической практики препарат среди ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) — адалимумаб (АДА), голимумаб, инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаба пэгол или этанерцепт (ЭТЦ). Результаты голосования показали, что наиболее популярным является АДА (56,5% голосов), затем идут ИНФ (28,3%) и ЭТЦ (13%). «Адалимумаб вполне заслуженно занимает первое место в клинической практике. С одной стороны, препарат имеет очень широкий спектр показаний к применению, с другой — обладает высокой эффективностью», — отметил Д.Е. Каратеев.

Отвечая на вопрос: «Для какого препарата среди вышеперечисленных характерно наиболее длительное сохранение клинического ответа?», большинство участников, опираясь на собственный клинический опыт, вновь отдали голоса за АДА (39,5% голосов), на 2-м месте оказался ЭТЦ (30,2%), на 3-м — ИНФ (14%).

Профессор кафедры кожных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова д.м.н. Н.Г. Кочергин проголосовал за ИНФ. Способность препарата сохранять клинический ответ в течение длительного времени после первого введения была подтверждена им на практике, в частности у пациентов с тяжелой формой псориаза. Однако он пояснил, что, поскольку количество его пациентов, получавших ГИБП, было относительно невелико, данный опыт не дает оснований для по-настоящему полноценного анализа и сравнения препаратов.

Участники саммита подробно обсудили особенности терапии с использованием рекомендаций «Тreat to target». Результаты исследований подтверждают значительные преимущества стратегии «Лечение до достижения цели» по сравнению с обычной клинической практикой в отношении частоты достижения и длительности ремиссии. Накопленный к настоящему времени обширный клинический материал свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ФНО α (ИНФ, АДА, ЭТЦ) для достижения клинической ремиссии у больных РА при их адекватном и своевременном назначении. Но можно ли рассчитывать на сохранение ремиссии после отмены ГИБП? Результаты ряда исследований показали, что отмена ГИБП без утраты ремиссии возможна у значительной части больных ранним РА, а вот в разверну-

той стадии заболевания у большинства пациентов ремиссия, как правило, утрачивалась через 6 мес.

В связи с этим Д.Е. Каратеев обратился к участникам дискуссии с очередным вопросом: «Как лучше оптимизировать лечение после достижения ремиссии?» Были предложены различные варианты ответа. 38,3% участников проголосовали за вариант «продолжать терапию в сниженной дозе», 34% считают необходимым сначала снизить дозу, а потом отменить препарат; 23,4% были за продолжение терапии ГИБП в прежней дозе на неопределенный срок и 4,3% — за одномоментную отмену препарата. Сам Д.Е. Каратеев выбрал 2-й вариант ответа, обосновав это собственным опытом применения подобной тактики у больных РА, и подчеркнул, что такие пациенты нуждаются в более тщательном контроле.

Далее Д.Е. Каратеев попросил аудиторию ответить, какова оптимальная продолжительность ремиссии, после которой возможно снижение дозы или отмена биологической терапии? Мнения разделились: 23,6% участников заявили, что она должна составлять 6 мес, 32,7% проголосовали за 1 год, 18% — за 2 года, 25,5% голосов были за то, что лучше вообще не отменять биологическую терапию. Выступившая в дискуссии к.м.н. Е.Л. Лучихина (НИИР им. В.А. Насоновой) полагает, что начинать постепенно снижать дозу ГИБП можно лишь после достижения стойкой ремиссии, длившейся как минимум 6 мес, а до полной отмены терапии

должно пройти 2–3 года. В свою очередь N. Damjanov отметил важный момент: в большинство исследований были включены пациенты с ранней стадией заболевания, которым терапия назначалась своевременно, в реальной же практике обычно приходится иметь дело с пациентами с запущенным заболеванием. Вот почему после достижения длительной ремиссии (не менее 6 мес) сначала необходимо снизить дозу глюкокортикоидов с последующей их отменой и только потом приступать к уменьшению дозы ГИБП, сохраняя дозу метотрексата или другого базисного противовоспалительного препарата.

Последний вопрос Д.Е. Каратеева был адресован непосредственно врачам-ревматологам и касался определения показателя ремиссии у больных РА, который следует рассматривать как основание для отмены ГИБП. 80,5% голосовавших выбрали вариант ответа «клиническая ремиссия плюс отсутствие активного синовита по результатам УЗИ плюс отсутствие рентгенологического прогрессирования».

Подводя итоги дискуссии, Д.Е. Каратеев отметил, что точка зрения подавляющего большинства участников на причины неэффективности терапии ревматических заболеваний, выбор ГИБП и оптимальное ведение больного после достижения ремиссии в целом совпадает с мнением ведущего зарубежного эксперта N. Damjanov.

Поступила 11.07.2016

Впервые в России

На площадке Российской академии наук

I междисциплинарная научная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»



с 8 по 10 декабря 2016 года

Цель конференции:

Организация дискуссионной площадки для ученых и специалистов, занимающихся аутоиммунными и иммунодефицитными заболеваниями с целью обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные, клинические и эпидемиологические исследования

Основные темы конференции:

- новые биомаркеры аутоиммунных заболеваний
- вопросы скрининга и ранней диагностики иммунодефицитных состояний
- фертильность при аутоиммунных заболеваниях
- современные подходы к лечению аутоиммунных заболеваний
- особенность лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями и коморбидной патологией

Приглашаем к участию врачей ревматологов и других заинтересованных специалистов

Регистрация на сайте

www.aaidconference.ru



Аутоиммунные и
иммунодефицитные
заболевания

