

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.И. Бялик, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия
А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия
И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лиля, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия
К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия
Н.А. Мухин, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия
Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия
А.П. Ребров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
A.M. Lila, MD, DSc, St. Petersburg, Russia
T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia
L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia
N.A. Mukhin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel
A. Balanesku, MD, Romania
L.G. Groppe, MD, DSc, Chisinau, Moldova
E. Kucharz, MD, PhD, Poland
G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan
I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 28,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: **70678**

2016, том 10, № 4

Современная
ревматология.
2016;10(4):1–110

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В.

Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В.,
Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С.

Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА)	16
--	----

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

Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС	21
---	----

Жигалов С.А., Марасаев В.В.

Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек	28
--	----

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

Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма)	35
--	----

Савушкина Н.М., Егорова О.Н., Глухова С.И., Раденска-Лоповок С.Г., Белов Б.С.

Липодерматосклероз как вариант лобулярного панникулита: течение и исходы	41
--	----

Чамурлиева М.Н., Логинова Е.Ю., Кортаева Т.В.

Выявляемость псориаитического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике	47
---	----

Бадюкин В.В., Трошкина И.А.

Клиническая гетерогенность раннего псориаитического артрита	51
---	----

НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Кортаева Т.В.

Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукиумаба и адалимумаба в лечении псориаитического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения	57
--	----

Эрдес Ш.Ф.

Возможности и результаты непрямого сравнения генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите	64
---	----

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Злобина Т.И., Мельникова А.А., Калягин А.Н.

Поражение суставов при сифилисе	69
---------------------------------------	----

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л.

Эйкозаноиды и воспаление	73
--------------------------------	----

Гайдукова И.З., Ушакова В.В., Ребров А.П.

Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита	87
---	----

Теплякова О.В.

О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов	92
---	----

Мороз Е.В., Каратеев А.Е.

Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна	97
---	----

Шелепина Т.А.

Движение или покой: что предпочтительнее для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом?	106
--	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V.

Targeted therapy and infections in rheumatic diseases	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Gridneva G.S.,
Lukina G.V., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Kasumova K.A.,
Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.S.*

Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study	16
---	----

Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Aparkina A.V., Khondkarian E.V., Akulova A.I.

Liver function changes in patients with spondyloarthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs over a long period: Results of a 10-year PROGRESS prospective study	21
--	----

Zhigalov S.A., Marasaev V.V.

Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury	28
--	----

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

Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: Preliminary data of the Analgesic Treatment Using Systemic Algorithm (ATUSA) program	35
---	----

Savushkina N.M., Egorova O.N., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G., Belov B.S.

Lipodermatosclerosis as a variant of lobular panniculitis: Course and outcomes	41
--	----

Chamurlieva M.N., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic	47
--	----

Badokin V.V., Troshkina I.A.

Clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis	51
---	----

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Korotaeva T.V.

Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method	57
--	----

Erdes Sh.F.

The possibilities and results of indirect comparison of biological agents in ankylosing spondylitis	64
---	----

CLINICAL OBSERVATION

Zlobina T.I., Melnikova A.A., Kalyagin A.N.

Joint involvement in syphilis	69
-------------------------------------	----

REVIEWS

Karateev A.E., Aleinikova T.L.

Eicosanoids and inflammation	73
------------------------------------	----

Gaidukova I.Z., Ushakova V.V., Rebrov A.P.

Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis	87
---	----

Teplyakova O.V.

The place of hyaluronic acid preparations in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis	92
--	----

Moroz E.V., Karateev A.E.

Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible	97
--	----

Shelepina T.A.

Motion or rest: What is more preferable for patients with juvenile idiopathic arthritis?	106
--	-----

Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В.

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

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических противовоспалительных препаратов. В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза (ТБ). Помимо этого регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. В статье проанализированы данные литературы (преимущественно за последние 5 лет), касающиеся частоты и локализации инфекций у больных ревматического профиля при лечении ГИБП. Охарактеризована значимость различных инфекций (ТБ, пневмонии, хронические вирусные гепатиты, герпес-вирусные инфекции и др.) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции) пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: ревматические заболевания; генно-инженерные биологические препараты; инфекции; вакцинация.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4–15.

Targeted therapy and infections in rheumatic diseases

Belov B.S., Naumtseva M.S., Tarasova G.M., Bukhanova D.V.

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

In the past decade, rheumatology has shown clear progress in the practical introduction of biological agents (BAs) and targeted sintetic anti-inflammatory agents. At the same time, the use of these agents is associated with an increasing risk for infections of different origin and sites, including opportunistic infections (invasive my-coses, Pneumocystis pneumonia, etc.), as well as an increased risk for reactivation of latent infections, primarily tuberculosis (TB). In addition, there are cases of severe infections (pneumonia, sepsis, bacterial arthritis, skin and soft tissue lesions, etc.), including those with a fatal out-come. The review analyzes the literature data (mainly in the last 5 years) regarding the frequency and localization of infections in rheumatologic patients treated with BAs. It characterizes the significance of various infections (TB, pneumonia, chronic viral hepatitis, herpesvirus infection, etc.) in the tactics of following up these patients. The authors emphasize the need for the more widespread use of various vaccines (especially those against influenza and pneumococcal infection) in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

Keywords: rheumatic diseases; biological agents; infections; vaccination.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):4–15.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-4-15>

Ушедший в историю XX век ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и принес целую серию блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI веке инфекционные болезни по-прежнему сохраняют свою значимость как в медицинском, так и в социальном плане. Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов.

Несомненного внимания в современной ревматологии заслуживает проблема коморбидных инфекций (КИ), фор-

мирование которых обусловлено как самим ревматическим заболеванием (РЗ), так и необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. КИ оказывают значительное влияние на морбидность и летальность, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани. Данная проблема в последние годы стала еще более важной в связи с активным и все нарастающим внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ. Применение ГИБП позволило достичь больших успехов, в первую очередь в лечении ревматоидного артрита (РА). Сегодня ГИБП включены во все национальные и международные руководства по

ЛЕКЦИЯ

лечению РА. Однако с накоплением мирового клинического опыта стало понятно, что применение данных лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений (включая тяжелые) различной этиологии и локализации,

На сегодняшний день до конца не распознаны механизмы, лежащие в основе нарастающего риска инфекционных осложнений, связанных с применением ГИБП. Однако повышенная восприимчивость больных к инфекциям, возможно, объясняется тем, что «мишенями» для указанных препаратов служат компоненты, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно: фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23, В- и Т-лимфоциты и др.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Открытие основных провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО α , обусловило создание группы препаратов (инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, этанерцепт — ЭТЦ, голимумаб — ГЛМ, цертолизумаб пэгол — ЦЗП), блокирующих его действие.

Ревматоидный артрит

Применение ингибиторов ФНО α (иФНО α) было весьма успешным прежде всего при РА. В то же время в клинических исследованиях все чаще отмечали такую проблему, как нарастание частоты развития и тяжести течения инфекционных осложнений, в том числе оппортунистических (пневмоцистная пневмония, инвазивные микозы и др.), а также повышение риска реактивации латентной инфекции, главным образом туберкулеза (ТБ). Кроме того, отмечались случаи тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, поражение кожи и мягких тканей, бактериальный артрит и т. д.), в том числе заканчивавшиеся летально. Данные относительно риска развития инфекций представлялись весьма неоднозначными. В частности, в большинстве рандомизированных клинических исследований (РКИ) отмечалась низкая частота развития тяжелых инфекций, которая была аналогична таковой при приеме других стандартных базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), в частности метотрексата (МТ), или у больных РА в целом. Однако применение иФНО α у больных РА и другими РЗ в условиях реальной клинической практики сопровождалось явным нарастанием частоты инфекций, в том числе серьезных (т. е. требовавших госпитализации и назначения парентерального введения антибиотиков). Британские авторы в ходе ретроспективного исследования констатировали, что активное применение иФНО α у 709 больных с различными РЗ в период с 1997 по 2004 г. привело к нарастанию частоты развития серьезных КИ (СКИ) с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет [1]. Более впечатляющими являются данные швейцарских исследователей, которые показали, что при лечении ИНФ и ЭТЦ развитие СКИ наблюдалось в 18,3% случаев. При этом ежегодная частота СКИ возросла с 0,008 до 0,181 на 100 пациенто-лет, т. е. в 22 раза [2].

Нарастающая частота развития СКИ при лечении как иФНО α , так и другими ГИБП подтверждается данными крупных наблюдательных исследований, метаанализов и национальных регистров. Среди больных РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, СКИ

значимо чаще развивались в течение первых 90 дней терапии иФНО α , чем при лечении БПВП как в целом, так и для ЭТЦ, ИНФ и АДА в отдельности (в 4,6; 4,1; 5,6 и 3,9 раза соответственно) [3]. Выполненный спустя 4 года анализ данных этого же регистра показал, что частота СКИ при лечении иФНО α составила 12,8%, или 4,2 на 100 пациенто-лет, и была максимальной в течение первых 6 мес лечения [4]. По данным специалистов, которые анализировали материалы германского регистра RABBIT, частота развития бактериальных СКИ при лечении РА ЭТЦ составила 6,4, ИНФ — 6,2, БПВП — 2,3 на 100 пациенто-лет ($p=0,016$) [5]. Впоследствии эти же авторы предложили специальную шкалу (RABBIT risk score), позволяющую оценивать риск развития СКИ у больных РА, получающих иФНО α . В частности, показано, что применение иФНО α повышает риск развития СКИ в 2 раза по сравнению с БПВП. Если при этом больной получает суточную дозу преднизолона ≥ 15 мг, риск инфекции повышается до 4,7 [6]. В соответствии с последними данными, частота развития СКИ у пациентов указанного регистра составляет 5,4% [7]. Анализ шведского регистра показал, что частота развития СКИ на фоне стартовой терапии иФНО α составила 5,4, а при неэффективности последней и замене одного иФНО α на другой — 10 на 100 пациенто-лет [8]. В когорте больных РА итальянского регистра GISEA, которые получали терапию иФНО α , СКИ встречались в 8,16% случаев [9]. У пациентов с РА, включенных в голландский регистр DREAM, частота СКИ на фоне терапии иФНО α составила в целом 6,3%, достигая максимума в течение первого года (4,57 на 100 пациенто-лет) и снижаясь в дальнейшем (2,91 на 100 пациенто-лет). Частота СКИ в зависимости от препаратов была следующей: АДА — 2,61, ИНФ — 3,86, ЭТЦ — 1,66 на 100 пациенто-лет соответственно. По данным мультивариантного анализа, в качестве значимых предикторов развития СКИ фигурировали возраст старше 65 лет [относительный риск (ОР) 2,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,39–3,22; $p=0,001$], значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале (ОР 0,98; 95% ДИ 0,98–1,0; $p=0,017$), показатель HAQ (ОР 1,57; 95% ДИ 1,12–2,22; $p=0,011$), лечение глюкокортикоидами (ГК; ОР 1,54; 95% ДИ 1,08–2,20; $p=0,017$). В структуре СКИ основную позицию занимали инфекции нижних дыхательных путей (38,8%), за ними следовали инфекционные поражения кожи и мягких тканей (17%), а также костно-мышечной системы (11%) [10].

СКИ также являются наиболее часто встречающимися серьезными неблагоприятными реакциями для относительно недавно внедренных в клиническую практику представителей иФНО α — ГЛМ и ЦЗП. Так, частота СКИ у больных РА, получавших ГЛМ по 50 или 100 мг ежемесячно, была значительно выше, чем в плацебо-контроле (5,45; 8,9 и 2,5% соответственно) после 160 нед лечения [11]. По данным исследования GO-FORWARD и его открытой продолженной части, частота СКИ при лечении ГЛМ больных РА в течение 5 лет составила 11,5% [12]. Интегральный анализ отдаленной переносимости позволил установить, что частота СКИ, развившихся в рамках РКИ, при лечении ЦЗП была в 4,81 раза выше, чем в плацебо-контроле (6,14 и 1,34 на 100 пациенто-лет соответственно), а в течение первых 3 мес терапии этот показатель составил 10,67 (7,87 и 0,79 на 100 пациенто-лет соответственно) [13].

ЛЕКЦИЯ

Анкилозирующий спондилит

В наблюдательном исследовании канадских авторов частота СКИ у больных анкилозирующим спондилитом (АС) составила 5,2%, или 1,3 на 100 пациенто-лет. Применение иФНОα не имело значимой взаимосвязи с нарастанием риска развития СКИ [14].

По данным итальянского регистра GISEA, включавшего 3321 пациента с АС, которые получали иФНОα, в течение 12-летнего периода наблюдения, как минимум одна СКИ зафиксирована у 259 (7,8%) больных, что составило 4,4 на 100 пациенто-лет. Частота СКИ в зависимости от препаратов была следующей: АДА — 3, ЭТЦ — 3,6, ИНФ — 6,1 на 100 пациенто-лет. Среди случаев СКИ, верифицированных микробиологическими методами, бактериальные инфекции составили 58,3%, грибковые — 10,2%, вирусные (включая *Herpes zoster* — HZ) — 5,6%. В 32% случаев СКИ наблюдали в течение первых 12 мес лечения. Наиболее частой локализацией СКИ были нижние дыхательные пути (пневмония, бронхиты) и кожа. По данным мультивариантного анализа, статистически значимыми предикторами СКИ были коморбидные состояния ($p < 0,001$), возраст на момент начала терапии иФНОα ($p = 0,03$), лечение ГК ($p = 0,012$) и мужской пол ($p = 0,012$). СКИ значимо чаще развивались при лечении ИНФ по сравнению с ЭТЦ (ОР 0,52; 95%ДИ 0,4–0,7; $p < 0,001$) или АДА (ОР 0,59; 95% ДИ 0,4–0,8; $p = 0,002$). Авторы делают вывод о небольшом, но статистически значимом нарастании риска развития СКИ при лечении больных АС иФНОα [15].

Псориаз и псориатический артрит

По данным датского регистра DANBIO, среди больных псориатическим артритом (ПсА) при лечении иФНОα (АДА, ИНФ, ЭТЦ) СКИ развивались в 4,3% случаев [16]. У пациентов с ПсА, включенных в Британский регистр, частота СКИ на фоне терапии теми же препаратами составила 8,9% и была меньше таковой в контрольной группе (12,3%), в которую входили больные серонегативной формой РА, получавшие с-БПВП [17]. В ходе исследования RAPID-PsA, целью которого была оценка эффективности и безопасности ЦЗП у больных ПсА, развитие СКИ наблюдали у 4,1% больных, что составило 3,3 случая на 100 пациенто-лет [18]. По данным РКИ GO-REVEAL и его продолженной фазы, включавшей 394 больных ПсА, которые получали ГЛМ в дозе 50–100 мг каждые 4 нед, частота СКИ составила 3,8%, или 1,16 на 100 пациенто-лет [19].

Таким образом, повышенный риск развития инфекций наблюдается при использовании любого иФНОα. Наличие его в целом не зависит от конкретного механизма блокады ФНО, технологии производства, способа введения и других характеристик препарата.

Анти-В-клеточные препараты**Ритуксимаб**

Ревматоидный артрит. По данным РКИ, при лечении ритуксимабом (РТМ) больных РА отмечено повышение частоты СКИ, однако достоверных отличий от групп сравнения не наблюдалось. В частности, в ходе исследования REFLEX она составляла 3,7 и 5,2 на 100 пациенто-лет для плацебо и РТМ соответственно [20]. При этапном анализе данных проспективного наблюдательного когортного исследования SUNSTONE, ставящего своей целью изучение

безопасности РТМ у больных РА в условиях реальной клинической практики, частота СКИ составила 20%, или 5,8 на 100 пациенто-лет [21]. По данным французского регистра AIR, в течение 7-летнего наблюдения среди 1985 больных РА, получавших РТМ, отмечен 281 (14,2%) случай СКИ. Основными факторами риска развития СКИ были хроническая легочная и/или сердечная недостаточность (ОР 3,0; $p = 0,01$), внесуставные проявления болезни (ОР 2,9; $p = 0,009$), низкий (< 6 г/л) исходный уровень IgG (ОР 4,9; $p = 0,005$). У 51% больных СКИ развивались в течение 3 мес, у 79% — 6 мес от начала лечения РТМ. Среди пациентов, получавших ≥ 1 курса лечения РТМ, показана сохраняющаяся (но не нарастающая) частота развития инфекций, включая СКИ [22, 23].

Системная красная волчанка. В настоящее время имеются данные о высокой эффективности РТМ, применяемого «off-label» в лечении системной красной волчанки (СКВ). Однако у ряда пациентов включение РТМ в схему лечения приводило к развитию тяжелых инфекций [24]. По данным крупного проспективного когортного исследования BIO-GEAS, включавшего 344 больных с системными воспалительными РЗ, в том числе 140 больных СКВ (80% из которых получали РТМ), частота СКИ у последних составила 62,7 на 1000 пациенто-лет. В целом при лечении РТМ частота СКИ равнялась 112,5 на 1000 пациенто-лет. Наиболее распространенными СКИ были пневмония (39%) и сепсис (20%). Среди возбудителей СКИ чаще выделяли *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [25].

В испанском многоцентровом продольном ретроспективном исследовании LESIMAB у больных СКВ, получавших лечение РТМ, частота СКИ составила 12,6 на 100 пациенто-лет. Инфекции были причиной летального исхода в 2 (33%) из 6 случаев [26].

По данным Института ревматологии, у больных СКВ при лечении РТМ самыми частыми нежелательными реакциями были инфекционные осложнения (30%), в том числе тяжелые (5%). В разные сроки наблюдения инфекционные осложнения отмечались примерно у 1/3 больных. Курс терапии РТМ не был завершен в результате плохой переносимости у 7 пациентов с высокой активностью СКВ, из них у 5 больных были сопутствующие инфекционные осложнения (у 4 — пневмонии) [27]. В то же время в данной работе частота тяжелых КИ была ниже, чем в других исследованиях РТМ у больных СКВ — EXPLORER (9,5%) [28] и LUNAR (16,4%) [29].

АНЦА-ассоциированные васкулиты. По данным ретроспективного исследования, выполненного во Франции, применение РТМ у 80 больных ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системными васкулитами сопровождалось развитием СКИ в 12 (15%) случаях, с преобладанием поражения бронхолегочной системы (10%). В 4 случаях имел место летальный исход. Авторы настоятельно подчеркивают необходимость вакцинации подобных больных против пневмококковой инфекции перед назначением РТМ [30].

Среди 50 больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами, включенных в российский регистр НОРМА, которые получали терапию РТМ, СКИ диагностированы у 6 (12%). Во всех случаях СКИ развивались после первого курса РТМ в среднем через 3 мес, у 2 пациентов они

ЛЕКЦИЯ

привели к летальному исходу. Зависимость СКИ от сопутствующего применения цитостатиков не установлена [31].

Белимуаб

В настоящее время продолжается активное изучение эффективности и переносимости нового анти-В-клеточного препарата белимуаба (БЛМ) у больных СКВ. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, при лечении этим препаратом инфекционные осложнения также были наиболее частыми нежелательными явлениями и их встречаемость не отличалась от таковой в плацебо-контроле. Так, в исследовании BLISS-52 частота серьезных КИ составила 8; 4 и 6% для больных СКВ, получавших БЛМ в дозах 1 и 10 мг/кг и плацебо соответственно [32]. В аналогичном по дизайну, но более продолжительном исследовании BLISS-76 указанные параметры составили 7; 7,3 и 5,8% соответственно [33]. В открытой продолженной фазе этих исследований частота КИ при лечении БЛМ была максимальной в течение первого года (8,3%) и в дальнейшем снижалась к концу 4-го года наблюдения (4,7%). Наиболее частыми КИ были целлюлит и пневмония. Зарегистрировано два случая оппортунистических инфекций — кокцидиоидомикоз и цитомегаловирусная пневмония [34].

Абатацепт

В ходе РКИ частота развития СКИ при лечении абатацептом (АБЦ) была достаточно низкой. Однако по данным годового исследования AIM, СКИ преобладали в группе пациентов, получавших АБЦ [35]. При оценке безопасности АБЦ в реальной клинической практике (исследование ASSURE) частота СКИ достоверно не отличалась от контроля (2,9 и 1,9% соответственно) [36]. Продemonстрировано нарастание частоты СКИ при комбинации АБЦ с иФНОα [37]. В целом при оценке 8 крупных РКИ частота развития СИ при внутривенном введении АБЦ была выше, чем в контроле (5,5 и 2,0%, ОР 3,68 и 2,6 соответственно) и снижалась при более длительном (>1 года) периоде наблюдения (ОР 2,87) [38]. В рамках реальной клинической практики (французский регистр ORA) частота развития СКИ при внутривенном введении АБЦ составила 7,1%, или 4,1 на 100 пациенто-лет. При этом увеличение возраста на каждые 10 лет и наличие в анамнезе СКИ/рецидивирующих инфекций, по данным мультивариантного анализа, расценены как значимые факторы риска СКИ при лечении АБЦ ($p=0,001$ и $p=0,009$ соответственно) [39]. По данным ретроспективного когортного исследования, частота СКИ, требовавших госпитализации, у больных РА, получавших АБЦ, не отличалась от таковой при лечении другими ГИБП (35 и 36 на 1000 пациенто-лет соответственно) [40]. Наиболее частой локализацией СКИ были органы дыхания (пневмония, бронхит, синусит), урогенитальный тракт (пиелонефрит), кожа и мягкие ткани, а также пищеварительная система (дивертикулит). Отмечено незначимое нарастание частоты герпесвирусной инфекции по сравнению с контролем (2 и 1% соответственно). Случаев развития инфекций, ассоциированных с вирусами гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (ВИЧ) и JC, не наблюдалось [41, 42].

Интегрированный анализ безопасности недавно внедренной в клиническую практику лекарственной формы АБЦ для подкожного введения показал, что риск развития

СКИ был ниже, чем при внутривенном введении препарата (1,94 и 2,87 соответственно), а спектр клинических проявлений практически не различался. При 24-месячном проспективном наблюдении нарастания риска СКИ не отмечено [43].

Тоцилизумаб

В ходе РКИ и продолженных открытых исследований частота СКИ, развивавшихся у больных РА при лечении тоцилизумабом (ТЦЗ), колебалась в пределах 4,4–9,0 на 100 пациенто-лет [44–51] и была аналогичной таковой у больных, получавших иФНОα. При увеличении суточной дозы с 4 до 8 мг/кг вероятность развития СКИ повышалась в 2,33 раза [52]. Основными факторами риска развития СКИ были возраст старше 65 лет (ОР 1,54; $p=0,0415$), длительность болезни >10 лет (ОР 1,8; $p=0,0052$), предшествующая или сопутствующая патология дыхательной системы (ОР 1,9; $p=0,002$) и суточная доза ГК >5 мг (ОР 2,8; $p=0,0004$) [48]. Также сходной с иФНОα была структура инфекционных осложнений, которые включали пневмонию, флегмону, НЗ-инфекцию, бактериальный артрит, реактивацию латентных инфекций, в том числе микобактериальных, и т. д. В отдельных случаях СКИ приводили к летальному исходу. Эксперты Японской коллегии ревматологов полагают, что для минимизации развития оппортунистических инфекций у больных РА перед назначением ТЦЗ необходимо соблюдение следующих условий: а) число лейкоцитов периферической крови ≥ 4000 в 1 мм^3 ; б) число лимфоцитов периферической крови ≥ 1000 в 1 мм^3 ; в) отрицательный сыровороточный тест на 1,3-бета-D-глюкан (маркер глубоких инвазивных микозов) [53].

При формировании антибактериальной защиты макроорганизма особая роль ИЛ6 состоит еще и в том, что он, с одной стороны, являясь эндогенным пирогеном, инициирует повышение температуры тела, с другой — стимулирует продукцию белков острой фазы. Вследствие этого при лечении ТЦЗ больных РА клинические (лихорадка, слабость) и лабораторные (повышение СОЭ и уровня СРБ) симптомы инфекционного процесса могут быть стертыми или отсутствовать. Следовательно, необходимо сохранять высокую степень настороженности с целью раннего выявления инфекционных осложнений, в том числе СКИ. В качестве казуистики приводят описание двух случаев тяжелой пневмонии с минимальными поначалу клиническими проявлениями и развитием шокового состояния в течение суток после начала терапии ТЦЗ [54].

Устекинумаб

Устекинумаб (УСТ) — препарат человеческих моноклональных антител к ИЛ12/23, зарегистрирован в России в 2013 г. для лечения псориаза средней/тяжелой степени и активного ПсА с предшествующей неэффективностью с-БПВП. По данным крупных РКИ, частота СКИ при лечении УСТ была достаточно низкой и не превышала таковую в контрольных группах [PSUMMIT 1 (5 больных) — 0,8%, PSUMMIT 2 (2 больных) — 0,96%]. Случаев развития ТБ не наблюдали [55]. В крупном многоцентровом исследовании PSOLAR, включавшем около 1500 больных псориазом, которые получали различные ГИБП, частота СКИ составила 0,83; 1,47; 1,97 и 2,49 на 100 пациенто-лет для УСТ, ЭТЦ, АДА и ИНФ соответственно [56].

ЛЕКЦИЯ

Секукинумаб

Секукинумаб (СКМ) представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против ИЛ17А. Препарат зарегистрирован в России для лечения псориаза, ПсА и АС. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль в хронизации синовиального воспаления, а также возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при указанных заболеваниях. При изучении СКМ у больных АС в ходе исследований MEASURE I и II каких-либо СКИ не зарегистрировано. Наблюдали 6 случаев кандидоза различной локализации, полностью регрессировавшего в результате стандартной противогрибковой терапии [57]. Следует отметить, что ИЛ17 играет ведущую роль в формировании иммунной защиты макроорганизма (в первую очередь кожи и слизистых оболочек) против *Candida albicans*. Следовательно, нарастающее применение СКМ может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций. По данным РКИ III фазы (ERASURE, FIXTURE), включавших 2044 больных псориазом, частота развития кандидоза была выше в группе пациентов, получавших СКМ (4,7%), по сравнению с ЭТЦ (1,2%) и плацебо (0,3%) [58]. В РКИ FUTURE 2, включавшем 397 больных ПсА, кандидоз диагностирован у 11 (3,7%, все — в группе СКМ). Во всех случаях кандидозная инфекция была локальной, легкой или средней степени тяжести и претерпела полное обратное развитие спонтанно или в результате противогрибковой терапии [59]. Учитывая повышенную склонность к развитию кандидоза при лечении СКМ, рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования в отношении *Candida spp.* и при необходимости — курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол [60].

Тофациитиниб

Тофациитиниб (ТОФА) — ингибитор Янус-киназы 1–3-го типов; зарегистрирован в Российской Федерации в 2013 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА при недостаточно эффективной предшествующей терапии с-БПВП. По данным РКИ, частота СКИ при лечении ТОФА¹ у пациентов, ранее не получавших ГИБП, не отличалась от таковой в контроле и составила 3,29; 3,08 и 1,88 на 100 пациенто-лет в группах больных, принимавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг/сут либо плацебо соответственно. На фоне терапии ТОФА отмечено нарастание частоты СКИ у больных, принимавших в прошлом с-БПВП, по сравнению с пациентами, получавшими ранее ГИБП (4,7 и 3,7 на 100 пациенто-лет соответственно) [61]. Наиболее значимыми факторами риска СКИ при лечении ТОФА были возраст старше 65 лет (ОР 2,3), сахарный диабет (ОР 2,0), прием ГК в дозе >7,5 мг/сут (ОР 1,5), применение ТОФА в дозе 10 мг/сут (ОР 1,4) [62]. При анализе данных 5 РКИ, выполненных в рамках исследований II фазы, частота СКИ достигала 5,4% [63]. В работе, посвященной изучению эффективности и безопасности ТОФА у больных умеренным и тяжелым РА (n=4102), частота СКИ (главной из которых была пневмония) составила 4,5%, НЗ — 6,1%, оппортунистических КИ (включая ТБ) — 0,7%. При этом КИ расценивались в качестве основной причины как временного прекращения приема

ТОФА, так и его полной отмены (14,4 и 3,8% соответственно) [64]. Согласно данным о безопасности ТОФА, полученным в ходе 7-летнего наблюдения, частота СКИ составила 8,4%, или 2,8 на 100 пациенто-лет [65]. В ходе российского многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА отмечена 31 нежелательная реакция, из них 13 относились к инфекционным процессам. 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. Отмечается, что развитие респираторных вирусных инфекций совпало с сезонным эпидемическим периодом. Встретилось 2 случая *Herpes simplex (labialis)*. В одном случае наблюдался выраж модифицированной туберкулиновой (диаскинтест) реакции, не сопровождавшейся клиническими или рентгенологическими симптомами ТБ. Инфекционных нежелательных реакций, отвечающих критериям СКИ, не было [66].

Сравнительные исследования

На рубеже XX–XXI вв., когда выполнялось достаточно большое количество РКИ, способствовавших быстрому внедрению ГИБП в клиническую практику, сравнительные исследования между различными классами этих препаратов практически не проводились. В силу этого судить о сравнительной эффективности и, что не менее важно, переносимости было возможно только с помощью не прямых сопоставлений. Так, в Кохрановском обзоре J.A. Singh и соавт. [67] проанализировали данные 1643 РКИ и 46 продолженных открытых исследований, включавших более 50 тыс. больных. Показано, что при стратификационном метаанализе вероятность развития СКИ при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле [отношение шансов (ОШ) 1,3; 95% ДИ 1,04–1,82], достигая максимума в первые 6 мес лечения (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,23–2,08). При не прямом сопоставлении отдельных ГИБП между собой оказалось, что значимо более высокий риск СКИ наблюдался при лечении ЦЗП (ОР 4,75; 95% ДИ 1,52–18,05). Как отмечают авторы, «...имеется потребность в большем числе исследований отдаленной безопасности ГИБП и крайняя необходимость в публикациях, посвященных сравнительной безопасности различных ГИБП, предпочтительно без участия фарминдустрии. Наиболее значимыми источниками получения дополнительной информации о краткосрочной и отдаленной безопасности являются национальные и международные регистры и иные типы крупных баз данных».

В подтверждение этого можно привести исследование ADACTA, в ходе которого не выявлено различий по частоте СКИ у больных РА, получавших ТЦЗ или АДА в рамках монотерапии (по 4% в каждой группе) [68]. В ходе двухлетнего исследования AMPLE сравнивали эффективность и переносимость подкожного введения АБЦ и АДА. В обеих группах частота СКИ была сопоставимой (3,8 и 5,8% соответственно). Примечательно, что терапия АБЦ у всех больных с СКИ (n=12) после излечения от инфекции была продолжена. В группе АДА из 19 больных с СКИ 9 выбыли (47,4%) из исследования [69].

¹ТОФА не является биологическим препаратом, а относится к группе таргетных синтетических препаратов, но по биологическим и клиническим эффектам близок к ГИБП.

ЛЕКЦИЯ

По данным выполненного в Великобритании открытого РКИ ORBIT, частота СКИ в группах больных РА, получавших РТМ или иФНО α , значимо не различалась (5,6 и 3,3% соответственно) [70].

При сопоставлении безопасности различных иФНО α в рамках метаанализа, включавшего 44 исследования, вероятность развития СКИ у больных РА, получавших ЭТЦ, была минимальной (ОР 0,73; 95% ДИ 0,45–1,20) по сравнению с АДА (ОР 1,69; 95% ДИ 1,12–2,54), ИНФ (ОР 1,63; 95% ДИ 1,07–2,47), ГЛМ (ОР 1,55; 95% ДИ 0,76–3,17) и ЦЗП (ОР 1,98; 95% ДИ 0,99–3,96) [71].

В течение 2004–2013 гг. в регистре итальянского региона Ломбардия идентифицировано 4656 больных РА, у которых имела место госпитализация по поводу СКИ, развившихся на фоне терапии ГИБП. При выборе ЭТЦ в качестве препарата сравнения ОР развития СКИ, требовавших госпитализации, был следующим: АБЦ – 0,29, АДА – 1,37, ЦЗП – 1,31, ГЛМ – 1,09, ИНФ – 0,96, РТМ – 0,95, ТЦЗ – 1,24 [72].

В выполненном испанскими авторами систематическом обзоре, включавшем 66 РКИ и 22 продолженных исследования [73], приводятся следующие данные о частоте СКИ при лечении больных РА различными биологическими препаратами (в пересчете на 100 пациенто-лет): АБА – 3,04, РТМ – 3,72, ТЦЗ – 5,45, иФНО α – 4,9, ТОФА – 2,93.

В соответствии с результатами одного из последних метаанализов, риск развития СКИ, рассчитанный с использованием статистической модели со случайным эффектом, у больных РА, получающих ГИБП, в 4,1 раза превосходит таковой при лечении с-БПВП [74].

Туберкулезная инфекция

Как упоминалось выше, активное внедрение ГИБП в клиническую практику сопровождалось нарастанием числа случаев гранулематозных инфекций. Так, в результате трехлетнего проспективного исследования, выполненного во Франции (RATIO), выявлено 69 новых случаев ТБ у больных РЗ, получавших иФНО α . Из них 36 больных получали ИНФ, 28 – АДА и 5 – ЭТЦ. При анализе методом «случай-контроль» оказалось, что применение ИНФ или АДА сопровождалось повышением риска ТБ-инфекции, по сравнению с ЭТЦ, в 13,3 и 17,1 раза соответственно. Данный факт обусловлен различиями в механизме действия двух видов иФНО α на мембранно-связанный ФНО и, следовательно, различным влиянием на эффекторные и регуляторные Т-клетки. Другими факторами риска развития ТБ были возраст, первый год лечения иФНО α и проживание в эндемичном регионе [75]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где активная ТБ-инфекция была диагностирована у 40 больных, получавших иФНО α . По сравнению с ЭТЦ, риск развития ТБ возрастал в 2,84 раза для ИНФ и в 3,53 раза – для АДА [76]. Считается, что на ранних этапах лечения иФНО α происходит реактивация латентного ТБ-процесса, а в более поздние сроки – развитие ТБ-инфекции *de novo*. У таких пациентов могут возникнуть проблемы в лечении ТБ, обусловленные низкой эффективностью стандартных терапевтических схем.

На современном этапе развитие ТБ отмечено при лечении практически всеми ГИБП (в большей или меньшей степени) [77]. Опасность развития ТБ на фоне таргетной терапии непосредственно связана с распространением данной

инфекции в популяции. Следовательно, проблема снижения риска активного ТБ у ревматологических больных в России особенно актуальна. В связи с этим ведущими ревматологами и фтизиатрами Российской Федерации были опубликованы методические рекомендации, в которых изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных с РЗ [78, 79]. Авторы подчеркивают, что, с учетом расширения показаний к применению таргетной терапии, появления новых препаратов этого класса и значительного роста числа больных, получающих указанное лечение в течение длительного времени, следует вести речь о формировании новой группы высокого риска развития ТБ. Такие больные нуждаются не только в скрининге на ТБ перед началом лечения, но и в регулярном дальнейшем обследовании, которое направлено на исключение развития активного ТБ и мониторинг латентной ТБ-инфекции.

Пневмония

Не менее важной частью рассматриваемой проблемы являются пневмонии, которые занимают лидирующее место в структуре СКИ у пациентов с РЗ. По данным германского регистра RABBIT, пневмонии значимо чаще встречались у больных РА, получавших ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4), чем у пациентов, получавших с-БПВП. [5]. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей 20 814 больных РА, М.А. Lane и соавт. [80] продемонстрировали, что частота СКИ, требующих госпитализации, составила 7%. При этом значимыми факторами риска развития СКИ были лечение преднизолоном (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Пневмония развивалась гораздо чаще других СКИ независимо от вида применяемой терапии. При анализе отдаленной безопасности РТМ у 3595 больных РА (в том числе 1246 пациентов с длительностью наблюдения >5 лет) пневмония также была наиболее частой СКИ (2%) [81]. По данным японских исследователей [82], активное внедрение в клиническую практику ТЦЗ привело к значимому росту числа серьезных респираторных инфекций у больных РА. У пациентов, получавших ТЦЗ, частота инфекций нижних дыхательных путей была втрое выше, чем в контроле, и составила 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. После стандартизации по возрасту и полу риск развития СКИ указанной локализации в когорте ТЦЗ составил 3,64 (95% ДИ 2,56–5,01). В ретроспективной когорте больных РА, включенных в базу данных Medicare, пневмония была ведущей СКИ при лечении каждым из 8 ГИБП (см. таблицу) [83].

При лечении ГИБП необходимо помнить о возможности развития пневмоцистной пневмонии, которая по клиническим и рентгенологическим характеристикам может практически не отличаться от «метотрексатного пневмонита». Госпитальная летальность от пневмоцистной пневмонии у больных РА составляет 30,8%. Подчеркивается, что в целом летальность от пневмоцистной пневмонии среди ВИЧ-негативных пациентов втрое выше, чем у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно). Исходя из этого, ряд авторов [84] считает крайне необходимой разработку международного консенсуса по профилактике пневмоцистной пневмонии при РЗ с четким определением показаний и лекарственных схем.

ЛЕКЦИЯ

Структура и частота СКИ, требующих госпитализации, у больных РА при лечении ГИБП [83]

Препарат	септ/бакт	пневмонии	Частота, % ИКМТ	ИУГТ	прочие	В целом, абс. число
АДА	15,6	31,7	12,9	26,5	10,5	397
ЦЗП	19,8	30,2	10,3	29,3	8,8	116
ЭТЦ	18,8	31,3	11,9	26,2	10,2	336
ГЛМ	15,2	32,3	9,1	35,4	12,6	99
ИНФ	16,7	35,2	10,8	24,4	10,7	472
РТМ	17,3	35,9	10,9	21,8	11,7	643
ТЦЗ	18,7	32,1	13,4	22,4	12,7	134
АБА	15,4	29,9	12,9	28,8	12,9	926

Примечание. септ/бакт — септицемия/бактериемия; ИКМТ — инфекции кожи и мягких тканей; ИУГТ — инфекции урогенитального тракта.

Гепатит В и С

Весьма актуальной клинической проблемой представляется курация больных РЗ в рамках хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV). По данным литературы последних 5 лет, частота HBV-носительства у больных РА и спондилоартропатиями колеблется от 10 до 66% [85–90]. В то же время случаи реактивации HBV-инфекции описаны практически для всех биологических препаратов, включая развитие фульминантного гепатита у больных РА и болезнью Стилла на фоне терапии ИНФ [91, 92]. Японскими исследователями установлено, что назначение ГИБП больным РА, являющимся HBV-носителями, повышало вероятность активации инфекции в 10,9 раза ($p=0,008$) [87]. Накапливается число сообщений о HBV-реактивации в результате применения РТМ у больных РА [93–97]. Использование метода логистической регрессии позволило установить, что назначение РТМ больным РА значительно повышало риск HBV-реактивации (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,9–10,2; $p<0,001$) [98].

В настоящее время большинство авторов, включая экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), полагают, что у неактивных HBV-носителей терапия ГИБП может быть проведена при обязательном профилактическом применении современных противовирусных препаратов [99–102]. Выбор противовирусного препарата и длительность его применения зависят от планируемой продолжительности ГИБП-терапии и HBV-статуса, поэтому окончательное решение принимается только после консультации гепатолога. Как правило, лечение противовирусными препаратами начинают за 1–2 нед до начала терапии ГИБП и продолжают по меньшей мере 6–12 мес после ее окончания. В процессе терапии обязательно мониторингирование титров HBs-антител, уровней виремии и трансаминаз каждые 4–8 нед.

Проблема применения ГИБП у носителей вируса гепатита С (HCV) по-прежнему привлекает внимание исследователей. В частности, известно, что ФНО α наряду с другими провоспалительными цитокинами вырабатывается при HCV-инфекции и, следовательно, играет важную роль в естественном течении болезни. Показано, что ФНО α может индуцировать продукцию трансформирующего фактора роста α , экспрессия которого тесно связана с гистологической

выраженностью активности процесса и долькового некроза у больных с хронической HCV-инфекцией. Более того, высокие уровни ФНО α оказывают негативное влияние на ответ макроорганизма больного HCV при терапии интерфероном [103]. Следовательно, блокирование ФНО α могло бы иметь благоприятные последствия для больных с HCV-инфекцией. Показано, что комбинация ЭТЦ со стандартной противовирусной терапией (интерферон + рибавирин) приводила к более благоприятному результату ($p=0,04$) [104]. Однако длительность терапии в этом исследовании не превышала 3–9 мес.

У всех больных перед началом терапии иФНО α необходимо проводить обследование на HCV. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 2015 г. больным с признаками хронической HCV-инфекции, которые получают или получили эффективную противовирусную терапию, условно рекомендуется назначать лечение по поводу РА, протекающего с умеренной и высокой активностью, по общим правилам. Если же пациент с РА и признаками активной HCV-инфекции не получает противовирусную терапию по каким-либо причинам, в этих случаях условно рекомендуется не назначать иФНО α , а из с-БПВП выбирать сульфасалазин или гидроксихлорохин (но не МТ и не лефлуномид). Также подчеркивается необходимость совместной курации таких пациентов ревматологом и инфекционистом (или гастроэнтерологом) с целью мониторингирования их состояния и оценки адекватности противовирусной терапии. Последнее обстоятельство представляется чрезвычайно важным с учетом недавнего появления на рынке препаратов для высокоэффективной терапии гепатита С [105].

В целом для окончательной оценки безопасности применения иФНО α и других ГИБП при РА с коморбидной HCV-инфекцией необходимы крупномасштабные проспективные исследования с более длительными сроками лечения и наблюдения.

Герпес-вирусные инфекции

Частота развития герпес-вирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) у больных РА, получавших иФНО α , более чем в 10 раз превышала таковую при лечении БПВП и составляла 5,3 и 0,4 слу-

ЛЕКЦИЯ

чая на 100 пациенто-лет соответственно [106]. В рамках германского регистра биологических препаратов HZ-инфекция у больных РА, получавших иФНОα, развивалась достоверно чаще, чем при использовании БПВП (10,1 и 5,6 случая на 1000 пациенто-лет соответственно, $p=0,01$). При этом в 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% — потребовалась госпитализация, в 5% — отмечались рецидивы [107]. Как показано в метаанализе, объединившем данные 6 регистров, риск развития HZ-инфекции у больных РА, получавших иФНОα, составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм данного заболевания у таких пациентов примерно в 2–4 раза выше, чем при лечении БПВП (4,29–20,9 и 2,0–5,5% соответственно) [108]. Н. Yun и соавт. [109] сопоставили частоту выявления HZ у пациентов «свитчеров» с РА в зависимости от ГИБП. При выборе ИНФ в качестве препарата сравнения полученные следующие значения скорректированных рисков развития HZ-инфекции: АБЦ — 0,88, АДА — 0,96, ЦЗП — 1,04, ЭТЦ — 1,01, ГЛМ — 0,97, РТМ — 0,94, ТЦЗ — 0,92.

При оценке эффективности и безопасности ТОФА у 3151 больного РА частота выявления HZ колебалась в пределах 5,4–7,7%, или 3,37–4,49 на 100 пациенто-лет. При этом HZ-инфекция фигурировала в качестве СКИ с частотой 0,3 на 100 пациенто-лет [110].

J.R. Curtis и соавт. [111] проанализировали частоту HZ на основании баз данных Medicare и MarketScan, включавших пациентов с РА, получавших терапию ГИБП (иФНОα, РТМ, ТЦЗ, АБЦ) и ТОФА. Значения заболеваемости HZ 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 HZ-инфекции значительно повышен у пациентов, получающих терапию ТОФА, в сравнении с ГИБП. Примечательно, что между ГИБП существенных различий в частоте развития HZ-инфекции авторы не получили. Опоясывающий герпес чаще встречался у пациентов пожилого возраста, женского пола, при наличии инфекций в анамнезе и приеме преднизолона в дозе $>7,5$ мг/сут, в то время как вакцинация против HZ приводила к снижению заболеваемости.

Следует отметить, что проблема реактивации HZ-инфекции у пациентов с РА с каждым годом становится все более актуальной. В.М. Veetil и соавт. [112] отметили выраженную тенденцию к нарастанию частоты HZ-инфекции с течением времени, что совпадает с данными популяционных исследований. Так, риск возникновения герпетической инфекции в когорте пациентов с РА, которым диагноз поставлен в период 1995–2007 гг., был значимо выше, чем в когорте 1980–1994 гг. (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — это тяжелое, как правило, фатальное демиелинизирующее заболевание ЦНС, вызываемое папавирусом JC, принадлежащим к группе ДНК-содержащих полиомавирусов. Частота серопозитивных лиц в популяции составляет около 80%, предполагается возможность латентной персистирующей инфекции. Реактивация вируса и развитие клинически манифестного заболевания наблюдаются только при нарушении клеточного иммунитета. Данная инфекция относится к разряду оппортунистических с 80% частотой се-

ропозитивных лиц в популяции и реактивируется с развитием клинически манифестного заболевания только при нарушении клеточного иммунитета. Согласно современным эпидемиологическим данным, в 2% случаев ПМЛ развивается на фоне воспалительных РЗ — СКВ (0,44%), системной склеродермии, РА и дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ). Несомненного внимания заслуживают случаи развития ПМЛ при лечении ГИБП у больных с РЗ. По состоянию на 27.08.2012 в базе данных AERS (Adverse Effects Reporting System) Американской комиссии по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) имелись сведения о 30 случаях верифицированной ПМЛ, развившейся в рамках РЗ (СКВ — 11, РА — 11, ДМ/ПМ — 5, прочие — 3). В 24 случаях проводили лечение РТМ, в 6 — иФНОα. Симптоматика ПМЛ развивалась в среднем через 15 и 5 мес от момента первой и последней инфузии РТМ соответственно [113]. В начале 2014 г. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации опубликовала письмо с сообщением о 2 случаях ПМЛ у пациентов с СКВ, получавших лечение БЛМ в пострегистрационном периоде [114]. Опубликованы сообщения о возникновении ПМЛ при лечении РА ИНФ, ЭТЦ, АДА и ТЦЗ [115–118]. Основные клинические симптомы ПМЛ — головная боль, прогрессирующая деменция, речевые нарушения, атаксия, гиперкинезы, расстройства чувствительности, гемипарезы, признаки поражения черепных нервов. Диагноз ПМЛ верифицируют при МРТ (множественные очаги пониженной плотности в белом веществе головного мозга) и выявлении JC-вируса в клетках спинномозговой жидкости. Специфическое лечение не разработано. В связи с изложенным многие авторы подчеркивают необходимость более тщательного наблюдения за больными РЗ, получающими ГИБП, при развитии новой неврологической симптоматики.

Вакцинация

На сегодняшний день в ходе многочисленных исследований подтверждены иммуногенность и безопасность вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, при РА и других РЗ. Эксперты международных и национальных научных ревматологических ассоциаций (EULAR, ACR и др.) настоятельно рекомендуют проводить иммунизацию указанных вакцинами всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку у них риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей достаточно высок. Несмотря на то что при терапии ГИБП наблюдается определенное снижение титров поствакцинальных антител, вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом. Большинство исследователей по-прежнему подчеркивают необходимость иммунизации указанными вакцинами не менее чем за 4 нед до начала лечения ГИБП. В первую очередь это относится к РТМ, обладающему наибольшим из всех ГИБП ингибирующим эффектом на поствакцинальный ответ [119–121].

Таким образом, проблема инфекций в рамках таргетной терапии РЗ по-прежнему существует, она реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения РЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последних, по мнению экспертов EULAR, — одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

ЛЕКЦИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology*. 2007;46(2):327-34. doi: 10.1093/rheumatology/kel236.
2. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology*. 2003;42(5):617-21. doi: 10.1093/rheumatology/keg263.
3. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumour necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2896-904. doi: 10.1002/art.22808.
4. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50(1):124-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq242.
5. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12. doi: 10.1002/art.21386.
6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
7. Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1667-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207838.
8. Askling J, Forred CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1339-44. doi: 10.1136/ard.2006.062760.
9. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):225-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.008.
10. Van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology*. 2013;52(6):1052-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes413.
11. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):538-46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204195.
12. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):867-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2589.
13. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):96-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660.
14. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):152-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu255.
15. Atzeni F, Sebastiani M, Panetta V, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increase in serious infections in patients with spondyloarthritis (SpA), especially during the first 12 months of treatment: results from the GISEA registry. *Arthritis Rheum*. 2015;67(Suppl 10):3432-3.
16. Grintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):382-90. doi: 10.1002/art.30117.
17. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2010;49(4):697-705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423.
18. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25;1(1):e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
19. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902.
20. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806. doi: 10.1002/art.22025.
21. Saag KG, Winthrop KL, Alexander K, et al. Long-term safety event rates in RA patients following initiation of rituximab: interim analysis from SUNSTONE registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1002.
22. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*. 2011;50(1):222-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq368.
23. Gottenberg JE, Ravaud P, Cacoub P, et al. The rate of serious infections remains stable in patients with multiple retreatments in real life: data from the «Autoimmunity and rituximab: (AIR) registry». *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):606-7.
24. Левицкий А, Линдер С, ван Волленховен РФ. Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):223-39 [Levitsky A, Linder S, van Vollenhoven RF Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):223-39 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1494.
25. Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R112. doi: 10.1186/ar3397.
26. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76. doi: 10.1177/0961203312446627.
27. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-B-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506.
28. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20(7):709-16. doi: 10.1177/0961203310395802.
29. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359.
30. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80

ЛЕКЦИЯ

- patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):532-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket381.
31. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(2): 147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2): 147-58 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158.
 32. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
 33. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
 34. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.
 35. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144(12):865-76. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003.
 36. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070.
 37. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):228-34. doi: 10.1136/ard.2006.055111.
 38. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40(6):787-97. doi: 10.3899/jrheum.120906.
 39. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207362.
 40. Baker N, Boers M, Hochberg M, et al. Risk of hospitalized infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept and other biologics: analysis of a United States claims database. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(Suppl 2):516.
 41. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5 Suppl 46):46-56.
 42. Smitten A, Simon T, Qi K, et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. *Arthritis Rheum*. 2008;58(Suppl 9):786-7.
 43. Schiff MN. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(6):986-97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018.
 44. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455.
 45. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700.
 46. Morel J, Duzanski MO, Bardin T, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 764 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance and efficacy data from the French registry Regate (REGistry-RoAcTEmra). *Arthritis Rheum*. 2012;64(10 Suppl):152.
 47. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687.
 48. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: post-marketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23. doi: 10.3899/jrheum.130466.
 49. Morel J, Constantin A, Dernis E, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the french registry regate (registry – RoActemra). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):511.
 50. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2016;14:1-10. doi: 10.1080/14397595.2016.1206507.
 51. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C, et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr; 55(4):624-35. doi: 10.1093/rheumatology/kev372.
 52. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatology/keq343.
 53. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):351-7. doi: 10.3109/s10165-009-0197-6.
 54. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):64-8. doi: 10.3109/s10165-008-0111-7.
 55. McKeage K. Ustekinumab: A review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs*. 2014;74: 1029-39. doi: 10.1007/s40265-014-0242-4.
 56. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718.
 57. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
 58. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371: 326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
 59. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.
 60. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2016. Published online 2016 Aug 31. doi: 10.1111/bjd.15015.
 61. Burmester GR, Charles-Schloeman C, Isaacs JD, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: safety comparison in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to nonbiologic or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):192. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.766.
 62. Gomez-Reino J, Hazra A, Fossler C, et al. Post-hoc analysis of serious infection events and selected clinical factors in rheumatoid

ЛЕКЦИЯ

- arthritis patients treated with tofacitinib. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):194.
63. Fleischmann R, Kremer J, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: review of key Phase 2 studies. *Int J Rheum Dis.* 2016. Published online 2016 Jul 25. doi: 10.1111/1756-185X.12901.
64. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41(5): 837-52. doi: 10.3899/jrheum.130683.
65. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Tofacitinib, an oral JAK inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: safety and clinical and radiographic efficacy in open-label, long-term extension studies over 7 years. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):252.
66. 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 [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: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
67. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.
68. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013; 381(9877):1541-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
69. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843.
70. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016;388(10041): 239-47. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00380-9.
71. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014; 127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.
72. Bortoluzzi A, Sakellariou G, Carrara G, et al. Risk of hospitalization for serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Analysis from the record study of the Italian society for rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(Suppl 2):700.
73. Strand V, Ahadiet S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
74. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(9990):258-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
75. Tubach F, Salmon D, Ravaut P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
76. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-8. doi: 10.1136/ard.2009.118935.
77. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology.* 2014;53(10):1872-85. doi: 10.1093/rheumatology/keu172.
78. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Москва; 2008. 40 с. [Perel'man MI, Nasonov EL, editors. *Diagnostika tuberkuleznoy infektsii pri planirovani i provedenii terapii blokatorami FNO- α u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami: Posobie dlya vrachei* [Diagnosis of tuberculosis infection in the planning and carrying out treatment of TNF- α blockers in patients with rheumatic diseases: A Guide for Physicians]. Moscow; 2008. 40 p.].
79. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Данные на сайте: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf [Borisov SE, Lukina GV. *Rekomendatsii po skringingu i monitoringu tuberkuleznoy infektsii u bol'nykh, poluchayushchikh genno-inzhenernye biologicheskie preparaty* [Recommendations for screening and monitoring of TB infection in patients receiving genetically engineered biological agents]. Available from: www.rheumatolog.ru/files/natrec21/.pdf].
80. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2011;90(2):139-45. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
81. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab: pooled analysis of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10 Suppl):1000. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1857.
82. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):122-7. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6.
83. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. *Arthritis Rheum.* 2016;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
84. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jiroveci pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol.* 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
85. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):749-54. doi: 10.1002/acr.20130.
86. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621-7. doi: 10.1007/s10165-011-0458-z.
87. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23. doi: 10.1007/s10165-010-0337-z.
88. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1169-75. doi: 10.1007/s10067-012-1988-2.
89. Vukatana G, Gamal N, Trevisani M, et al. Serological prevalence of hepatitis B virus infection among patients with different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):310. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.958.
90. Lan JL, Chen YM, Hsieh, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1719-25. doi: 10.1136/ard.2010.148783.

ЛЕКЦИЯ

91. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1624-5.
92. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):686-7. doi: 10.1136/ard.62.7.686.
93. Pырaсopoulos A, Douma S, Vassiliadis T, et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31(3):403-4. doi: 10.1007/s00296-009-1202-2.
94. Ghrenassia E, Mekinian A, Rouaghe S, et al. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(1):100-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.07.003.
95. Gigi E, Georgiou T, Mougou D, et al. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia*. 2013;17(1):91-3.
96. Salman-Monte TC, Lisbona MP, Garcia-Retortillo M, Maymo J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):196-7. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.011.
97. Vassilopoulos D, Delicha EM, Settas L, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Published online 2016 Jul 5.
98. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(4):694-704. doi: 10.3109/s10165-012-0709-7.
99. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:2-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203348.
100. Kato M, Atsumi T. Reactivation of occult hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases: pathogenesis, risk assessment and prevention. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):635-41. doi: 10.1007/s00296-015-3395-x.
101. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine*. 2014;81(6):478-84. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.015.
102. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*. 2015;7(3):344-61. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.344.
103. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1078-82. doi: 10.1136/ard.62.11.1078.
104. Zein NN and Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:315-22. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.025.
105. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(1):1-26.
106. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67-71. doi: 10.1007/s00296-006-0165-9.
107. 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. doi: 10.1001/jama.2009.146.
108. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(3):215-21. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.
109. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Comparative risk of Herpes zoster among RA patients switching biologics in the U.S. care medical program. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):1179.
110. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11):2924-37. doi: 10.1002/art.38779.
111. 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. Published online 2016 Apr 25.
112. 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;65(6):854-61. doi: 10.1002/acr.21928.
113. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3043-51. doi: 10.1002/art.34468.
114. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 7 февраля 2014 г. № 02И-110/14 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Бенлиста». Данные на сайте: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT> [The letter of Federal service on supervision in sphere of public health on February 7, 2014 № 02I-110/14, «On the new drug for safety data Benlista». Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70485650/#ixzz3OWJIGxDT>].
115. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(1):72-4. doi: 10.3109/s10165-006-0530-2.
116. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(15):1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1926.
117. Ray M, Curtis JR, Baddley JW. A case report of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1429-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204978.
118. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab the University of North Carolina at Chapel Hill. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3191-5. doi: 10.1002/art.27687.
119. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-TNFα and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
120. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R2. doi:10.1186/ar4427.
121. Westra J, van Assen S, Wilting KR, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig) M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):40-7. doi: 10.1111/cei.12390.

Поступила 20.10.2016

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.

Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА)

Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С.

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

Российские и международные клинические рекомендации постулируют возможность отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом (РА) после достижения клинической ремиссии. Но остается неясным, каковы будут результаты применения этих рекомендаций в реальной практике.

Пациенты и методы. В рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаТа и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) 78 пациентам с РА (66 женщин, 12 мужчин, на момент включения медиана возраста — 53 года, длительность болезни — 7 мес), резистентным к высоким дозам подкожного метотрексата (ПК МТ), была назначена комбинированная терапия ПК МТ и ГИБП (адалимумаб, цертолизумаб или абатацепт). Больных обследовали каждые 3 мес., активность оценивалась с помощью индексов активности DAS28-СОЭ, SDAI и CDAI. Период наблюдения составил не менее 24 мес.

Результаты. Из 78 пациентов у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой низкой активности заболевания (НАЗ) проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента — снижение дозы ГИБП, в том числе вплоть до полной отмены препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов — одномоментная отмена ГИБП. В течение последующих 6 мес из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в том числе 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). Первый вариант модификации достоверно превышал второй в отношении сохранения НАЗ или ремиссии.

Выводы. С точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальная тактика модификации терапии состоит в снижении дозы путем постепенного увеличения периода между введениями ГИБП, вплоть до отмены, не менее чем через 12 мес после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия; отмена генно-инженерных биологических препаратов.

Контакты: Елена Львовна Лучихина; elchuch@yandex.ru

Для ссылки: Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА). Современная ревматология. 2016;10(4):16–20.

Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study

Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Gridneva G.S., Lukina G.V., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.S.

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

Russian and international clinical recommendations postulate the possibility of withdrawal of biological agents in patients with rheumatoid arthritis (RA) after the achievement of clinical remission. But it is not clear what would be the results of implementation of these recommendations in clinical practice.

Patients and methods. In REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) trial 78 patients (66 females, 12 males, median age 53 years, duration of disease 7 months at inclusion), who were resistant to high doses of subcutaneous (SC) methotrexate (MTX), were treated by combination therapy with SC MT and biologics (adalimumab, certolizumab or abatacept). Patients were investigated every 3 months using DAS28-ESR, SDAI, CDAI indices as disease activity measures.

Results. 30 (38.5%) patients (from 78) continued combination therapy. In 47 (60.3%) after achievement of remission or low disease activity (LDA) the therapy was modified to one of two options: 1) in 21 (26.9%) patients doses of biologics were tapered, in some cases to zero; 2) in 26 (33.3%) patients single-step discontinuation of biologics was performed. After 6 months among 47 patients with modification of therapy 27 (57.4%) maintained remission or LDA, in 20 (42.6%) deterioration observed, including 6 (12.8%) patients who lost remission but remained in LDA, and 14 (29.8%) flared (activity increased to moderate or high levels). First modification option was significantly superior to second option regarding the maintaining remission or LDA.

Conclusion. In terms of maximum preservation of the results, optimal modification of treatment strategy is the tapering of the dose by the gradual increase in the period between injections of biologics, at least 12 months after reaching the state LDA or clinical remission.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; remission; withdrawal of biological agents.

Contact: Elena Lvovna Luchikhina; elchuch@yandex.ru

For reference: Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV et al. Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):16–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-16-20>

Отечественные и международные клинические рекомендации постулируют возможность снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом (РА) после достижения клинической ремиссии [1, 2]. Актуальность такого подхода подчеркивается значительным количеством исследований [3, 4]. В то же время вопрос об оптимальной тактике ведения пациентов в ремиссии не решен. Ряд клинических исследований, в том числе рандомизированных (РКИ), показал принципиальную возможность сохранения ремиссии при низкой активности заболевания (НАЗ) у большинства больных РА после отмены ГИБП при длительности наблюдения от 6 мес до 1,5 года [5–11], хотя в отдельных исследованиях значительная часть пациентов очень быстро выходила из ремиссии. Опубликованные данные регистровых исследований [8–10] зачастую противоречивы, но в целом результаты несколько хуже, чем в приведенных выше работах. Снижение дозы препарата (с возможной последующей его отменой) потенциально более надежно гарантирует сохранение результатов терапии, чем резкая одномоментная отмена. При этом даже умеренное снижение дозы ГИБП при сохранении НАЗ или ремиссии приводит к очень существенной экономии средств [4]. В таких исследованиях, как PRESERVE и PRIZE [12, 13], этот подход был весьма эффективен, а в исследованиях RETRO и DRESS [14, 15] он дал менее благоприятные результаты. Не определен также оптимальный период, в течение которого пациент должен находиться в состоянии ремиссии или стойкой низкой активности РА перед принятием решения о модификации терапии.

Российское стратегическое исследование РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит) проводится по протоколу [16–18], основанному на рекомендациях «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [19], подразумевающих возможность снижения дозы и/или отмены ГИБП в случае достижения ремиссии или стойкой НАЗ. В данной публикации сум-

мирован наш опыт, полученный к настоящему моменту (сентябрь 2016 г.).

Пациенты и методы. Критерии включения, исключения и план исследования РЕМАРКА подробно представлены в нашей предыдущей публикации [16]. Клиническая характеристика и результаты лечения группы из 115 больных РА, наблюдавшихся на протяжении ≥ 24 мес, представлены в другой статье [18]. Всего за 24 мес на разных этапах наблюдения ГИБП, в большинстве случаев в комбинации с метотрексатом (МТ), реже с другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП), назначались 78 (68%) из 115 пациентов [18]. Клиническая характеристика этих 78 больных дана в табл. 1. В рассматриваемой группе больных РА большинство составляли женщины, медиана возраста на момент включения в исследование была 53 года, длительность болезни – 7 мес. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели II рентгенологическую стадию по Steinbrocker [20]. Активность РА на момент включения в исследование у большинства пациентов была высокой.

Всем больным после включения в исследование назначалась терапия МТ подкожно¹ в начальной дозе 10–15 мг/нед с эскалацией дозы до максимально переносимой (как правило, 20–30 мг/нед). Все пациенты получали фолиевую кислоту в начальной дозе 5 мг в неделю с увеличением дозы при необходимости. В рамках протокола РЕМАРКА глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно, допускалось продолжение приема ГК, если больные получали ГК перорально до включения в исследование (доза составила 6 [4; 8] мг/сут). В рассматриваемой группе из 78 пациентов на фоне монотерапии МТ не были достигнуты цели T2T (НАЗ или ремиссия), в связи с чем больные на разных этапах наблюдения (в большинстве случаев через 3 мес) были переведены на комбинацию с-БПВП

¹Методжент, раствор для подкожного введения (МедакГмБХ, Германия, ЛП-002499, 16.06.2014), МНН – метотрексат.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, получавших ГИБП + с-БПВП (n = 78)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	12/66 (1:5,5)
Возраст, годы	53 [44,25; 60]
Длительность болезни, мес	7 [4; 15]
РФ-позитивные	66 (84,6)
АЦЦП-позитивные	62 (79,5)
Рентгенологическая стадия:	
I	9 (11,5)
II	61 (78,2)
III	6 (7,7)
IV	2 (2,6)
Функциональный класс:	
I	17 (21,8)
II	51 (65,4)
III	10 (12,8)
IV	0
СОЭ по Вестергрену, мм/ч,	35 [20; 54,75]
Уровень СРБ, мг/л	28,5 [12,05; 46,83]
DAS28-СОЭ	5,5 [4,8; 6,16]
SDAI	28,6 [20,7; 40,8]
HAQ	1,378 [1,0; 2,0]

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили] или n (%).

с ингибиторами фактора некроза опухоли α (адалимумаб подкожно 40 мг 1 раз в 2 нед или цертолизумаба пэгол подкожно по 400 мг 1 раз в 2 нед, затем по 200 мг 1 раз в 2 нед) или с абатацептом внутривенно по 10 мг/кг массы тела (500–1000 мг) ежемесячно.

В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями [20], больных обследовали каждые 3 мес, включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, подсчет индексов активности DAS28 с включением СОЭ (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности болезни (Simplified Disease Activity Index – SDAI), клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index – CDAI).

В рамках лабораторной программы исследовали следующие биомаркеры: СОЭ по Вестергрену, сывороточную концентрацию СРБ (лабораторная норма – до 5 мг/л) и IgM РФ иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия); проводили также количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (Axis-Shield, Великобритания).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Результаты представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 ,

Таблица 2. Результаты наблюдения в течение 6 мес больных РА с модификацией терапии после достижения НАЗ или ремиссии (n = 47)

Вариант модификации терапии	Исход 6-месячного наблюдения, n (%)	выход из ремиссии/обострение (n=20)
1. Снижение дозы ГИБП (n=11)	11 (100,0)	0
2. Снижение дозы с последующей отменой ГИБП (n=10)	8 (80,0)	2 (20,0)
3. Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	8 (30,8)	18 (69,2)

Примечание. $p < 0,01$ между группами 1 и 3, 2 и 3.

Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Из 78 пациентов у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой НАЗ проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента проводилось снижение дозы ГИБП, из них у 10 пациентов после снижения дозы достигнута полная отмена препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов осуществлена одномоментная отмена ГИБП. Одна больная исключена из наблюдения после контрольной точки 24 мес. Снижение дозы ГИБП проводилось следующим образом: для адалимумаба – увеличивался период между подкожными инъекциями по 40 мг до 4 нед, для цертолизумаба пэгала – увеличивался период между подкожными инъекциями по 200 мг до 4 нед, для абатацепта – увеличивался период между внутривенными введениями до 6 нед.

В течение последующих 6 мес из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние НАЗ или ремиссия, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в том числе 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). В табл. 2 показана связь между вариантом изменения лечения и сохранением результатов.

Если при снижении дозы НАЗ или ремиссия сохранялись ≥ 6 мес у всех больных, а при снижении с последующей отменой – у 80% больных, то при одномоментной отмене почти у 70% пациентов достигнутые ранее результаты лечения терялись.

В табл. 3 представлено изменение индекса активности DAS28-СОЭ и функционального индекса HAQ в зависимости от тактики лечения.

В группе со снижением дозы, включая постепенную отмену ГИБП, отмечены наилучшие результаты в отношении активности и функции по сравнению как с группой одномоментной отмены, так и с группой, продолжившей прежнюю терапию. Динамика в подгруппах по другим индексам активности (SDAI, CDAI) была аналогичной.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Изменение индексов DAS28-СОЭ и HAQ в зависимости от тактики лечения

Тактика лечения	Исходно	12 мес	24 мес
DAS28-СОЭ			
Продолжение терапии ГИБП (n=30)	5,63 [4,78; 6,42]	3,29 [2,58; 4,52]*	2,63 [2,29; 3,53]**
Снижение дозы с последующей отменой ГИБП или без нее (n=21)	5,54 [4,74; 6,12]	2,60 [2,05; 3,09]*	1,75 [1,5; 3,02]**, ***
Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	5,3 [4,83; 6,42]	3,22 [2,52; 4,05]	3,33 [2,29; 4,16]***
HAQ			
Продолжение терапии ГИБП (n=30)	1,625 [1,0; 2,25]	1,0 [0,22; 1,563]*	0,375 [0,188; 1,5]
Снижение дозы с последующей отменой ГИБП или без нее (n=21)	1,19 [0,81; 1,97]	0,31 [0,12; 0,63]*	0,375 [0; 0,63]
Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	1,378 [1,0; 1,81]	0,563 [0,231; 1,438]	0,63 [0; 1,375]

Примечание. Различия между группами: *, ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$.

У больных, у которых после модификации терапии эффект лечения сохранялся, период пребывания в состоянии НАЗ или ремиссии до изменения лечения был достоверно более длительным (12 [9; 12] мес), чем у больных с ухудшением состояния (6 [6; 9] мес; $p < 0,01$). При стратификации пациентов на имевших длительную (>12 мес) НАЗ/ремиссию до изменения терапии и имевших НАЗ/ремиссию <12 мес выявлено, что в первой группе результаты лечения сохранились у 17 (85%) больных, в то время как во второй группе — только у 10 (38,5%; $p < 0,01$).

Выводы. Данные 24-месячного наблюдения за больными с РА в рамках исследования РЕМАРКА позволяют сделать вывод о том, что с точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальной может быть тактика постепенного уменьшения дозы ГИБП путем увеличения периода между введениями, при благоприятных условиях — вплоть до отмены. Целесообразно начинать снижение дозы ГИБП не менее чем через 12 мес после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
3. 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.
4. Каратеев ДЕ. Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии? Современная ревматология. 2016;10(1):41-7 [Karateev D.E. How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):41-7 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-41-47.
5. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015.
6. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S14-8. Epub 2013 Oct 3.
7. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
8. Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
9. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133.
10. Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, et al.; ENCOURAGE study group. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol*. 2015 Dec;23:1-11. doi: 10.3109/s10165-012-0702-1.
11. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
12. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of

- etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
13. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439.
14. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133.
15. Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomized controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
16. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
17. 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;52:607-14 [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.
18. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138-44 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
19. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, 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.
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.].

Поступила 12.10.2016

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.

Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС

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

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

Длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) требует повышенного внимания к безопасности лечения, в том числе в отношении функции печени.

Цель исследования — оценка изменения функции печени у больных спондилоартритами (SpA), регулярно длительно применявших НПВП.

Пациенты и методы. Проведен анализ данных, полученных в ходе 10-летнего проспективного когортного одноцентрового исследования, посвященного изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая заболевания желудочно-кишечного тракта) у пациентов со SpA (ПРОГРЕСС). Проанализированы данные 363 больных SpA, наблюдавшихся в течение 10 лет, регулярно длительно принимавших НПВП. Анализировали произошедшие за 10 лет изменения уровня печеночных ферментов, число отмен лечения НПВП по причине стойкого повышения уровня печеночных ферментов и число назначений гепатопротекторов.

Результаты. За 10 лет у 18 больных SpA из-за повышения уровня печеночных ферментов (≥ 3 норм) был прерван прием НПВП, за это время такое же повышение уровня ферментов отмечено у 2 здоровых лиц ($\chi^2=1,39$, $p=0,2$). Относительный риск нарушения функции печени у пациентов со SpA по сравнению со здоровыми составил 1,19 (95% ДИ 1,009–1,405), отношение шансов — 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). Не отмечено повышения риска отмены НПВП для отдельных препаратов, включая нимесулиды ($\chi^2=0,03$, $p=0,85$), частота назначения гепатопротекторов оказалась максимальной для диклофенака натрия, ибупрофена, нимесулида и кетопрофена.

Выводы. Регулярный длительный (до 10 лет) прием НПВП при SpA ассоциируется с отменой лечения из-за повышения уровня печеночных ферментов у 1 из 10 больных. Максимальная частота отмен НПВП вследствие стойкого повышения уровня печеночных ферментов отмечается через 6–8 лет их регулярного приема, поэтому длительная терапия НПВП требует постоянного мониторинга печеночной безопасности. Прием препаратов нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой их отмен из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Пациентам, принимающим нимесулид, гепатопротекторы назначаются реже, чем пациентам, получающим диклофенак натрия или ибупрофен, и чаще, чем пациентам, принимающим мелоксикам. В большинстве случаев назначение гепатопротекторов на фоне приема НПВП не требует отмены противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; гепатотоксичность; безопасность; нимесулид.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В. и др. Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС. Современная ревматология. 2016;10(4):21–27.

Liver function changes in patients with spondyloarthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs over a long period:

Results of a 10-year PROGRESS prospective study

Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Aparkina A.V., Khondkarian E.V., Akulova A.I.

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

Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) claims greater attention to the safety of treatment, including to liver function.

Objective: to assess liver function changes in patients with spondyloarthritis (SpA) taking NSAIDs regularly over a long period.

Patients and methods. The data obtained during a 10-year PROGRESS prospective single-center cohort study of functional status, activity, and comorbidity (including gastrointestinal tract diseases) in patients with SpA were analyzed. The data of 363 SpA patients receiving NSAIDs regularly over a long period and followed up for 10 years were also explored. The changes that had occurred over a decade in the liver enzyme

levels, the number of discontinued NSAID treatments because of a persistent increase in liver enzyme levels, and the number of prescriptions of hepatoprotective agents were analyzed.

Results. For 10 years, 18 patients with SpA discontinued their NSAID intake due to elevated liver enzyme levels (≥ 3 times greater than the reference value); during that time, the same increase in enzyme levels was observed in 2 healthy individuals ($\chi^2=1.39$; $p=0.2$). In the patients with SpA as compared to the healthy individuals, the relative risk of abnormal liver function was 1.19 (95% CI, 1.009–1.405); odds ratio was 2.9 (95% CI, 0.65–12.95). There was no increased risk for discontinuation of some NSAIDs, including nimesulide ($\chi^2=0.03$, $p=0.85$), the frequency of using hepatoprotective drugs was proved to be highest for diclofenac sodium, ibuprofen, nimesulide, and ketoprofen.

Conclusion. The regular long-term (as long as 10 years) use of NSAIDs to treat SpA is associated with treatment discontinuation because of elevated enzyme levels in every 10 patients. The maximum rate of discontinuation of NSAIDs due to a persistent increase in liver enzyme levels is observed 6–8 years after their regular use, so long-term NSAID therapy requires continuous monitoring of hepatic safety. The long-term intake of nimesulide, as compared with other NSAIDs, is shown to be unassociated with the higher rate of its discontinuation because of worse liver function. Hepatoprotectors are less frequently prescribed to patients taking nimesulide than to those receiving diclofenac sodium or ibuprofen and more frequently to patients using meloxicam. In most cases, prescribing hepatoprotective agents to patients receiving NSAIDs does not require discontinuation of anti-inflammatory therapy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; hepatotoxicity; safety; nimesulide.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Rebrov AP., Gaidulova IZ, Aparkina AV, et al. Liver function changes in patients with spondyloarthritis taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs over a long period: Results of a 10-year PROGRESS prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):21–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-21-27>

По современным представлениям, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии в лечении аксиальных спондилоартритов (акс-СПА), основным представителем которых является анкилозирующий спондилит (АС) [1–3]. Больным акс-СПА НПВП назначают в максимальных дозах и длительно, что определяется способностью этих препаратов уменьшать выраженность костно-суставного ремоделирования [1–3].

С учетом длительного назначения НПВП на первый план выходят вопросы обеспечения желудочно-кишечной, почечной и сердечно-сосудистой безопасности лечения [4, 5]. Проблема желудочно-кишечной безопасности является комплексной [1–6], особого внимания здесь заслуживает предотвращение лекарственного поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени. При анализе случаев лекарственного повреждения печени основное внимание исследователей привлекает острое поражение, в то время как нарушения ее функции при длительном приеме НПВП у пациентов, не перенесших острых поражений этого органа, изучены мало и на разнородных выборках [4–6]. Это ограничивает возможности профилактики хронического лекарственного поражения печени.

Цель исследования – изучение изменений функции печени у больных СПА, регулярно длительно применявших НПВП.

Пациенты и методы. Дизайн исследования. Настоящая работа выполнена на основании анализа данных, полученных в ходе проспективного когортного одноцентрового исследования по изучению функционального статуса, активности и сопутствующей патологии (включая заболевания ЖКТ) у пациентов со СПА, начатого в 2004 г. на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) и в последующем зарегистрированного как «ПРОГрамма монитОринга активности и функционального статуса пациЕнтов со Спондилоартритами в Сара-

товской области (ПРОГРЕСС) – проспективное когортное одноцентровое исследование».¹

С 2004 по 2016 г. в исследование было включено 676 пациентов со СПА, госпитализированных в ревматологическое отделение или консультировавшихся амбулаторно на базе этого отделения. За 10 лет наблюдения 313 пациентов выбыли из исследования в связи с потерей контакта с ними или по другим причинам, и мы оценивали данные 363 пациентов.

По материалам исследования создана открытая база данных (свидетельство Роспатент о государственной регистрации базы данных №2014620990 от 10 июля 2014 г.), на основании которой выполнены расчеты, представленные в настоящей работе.

Обследуемая популяция. В итоговый анализ включены данные пациентов с АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС [7], и пациентов с псориатическим артритом (ПсА), соответствовавших критериям CASPAR для ПсА (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) [8]. Все пациенты на момент вступления в исследование имели высокую активность заболевания (по оценке лечащего врача). Добровольцы без АС и ПсА, а также сердечно-сосудистых заболеваний составили контрольную группу.

Из 363 пациентов, наблюдавшихся в нашем центре в течение 10 лет, у 238 диагностирован АС, у 109 – ПсА; 16 пациентов соответствовали одновременно модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС и критериям ПсА CASPAR, их данные в настоящей работе не представлены.

Все пациенты с АС и ПсА в течение 10 лет наблюдения принимали НПВП, индекс приема НПВП ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для указанного периода составил 40 [20; 80] %, т. е. за 10 лет пациенты приняли в среднем 40% максимально возможной для данного периода суммарной дозы. При этом 35 (14,1%) больных АС получали метотрексат (МТ) 7,5–25 мг/нед, 124 (52,1%) – сульфасалазин (СУЛЬФ) 2,0–3,0 г/сут, 5 (2,1%) – лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут, 5 (2,1%) – комбинированную терапию

¹Регистрация на сайте www.citis.ru № 01201376830 от 09.12.2013.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МТ и СУЛЬФ, 54 (22,8%) – глюкокортикоиды (ГК) внутрь 7,5–10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте. Среди больных ПсА 35 (32,1%) получали ГК внутрь 7,5–10 мг/сут, 75 (68,8%) – МТ 7,5–25 мг/нед, 24 (22%) – СУЛЬФ 2,0–3,0 г/сут, 6 (5,5%) – ЛЕФ 20 мг/сут, 5 (4,58%) – комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ.

В течение 10 лет наблюдения число пациентов, принимавших болезнь-модифицирующие препараты, значимо не изменилось. Влияние комбинированной терапии на функцию печени не представлено, так как требует отдельного анализа. У 173 пациентов проводили исследование уровня печеночных ферментов при каждом визите к врачу, включая исходный визит (визиты 1–6).

Отдельно анализировали данные пациентов, не получавших препараты, оказывающие гепатотоксический эффект (МТ, СУЛЬФ, ЛЕФ и др.). В анализ включено 173 пациента, использовавших НПВП не менее 40 дней в году в течение $10 \pm 1,5$ года. Контрольную группу составили 182 здоровых добровольца, с 32 из них был потерян контакт, 150 находились под наблюдением в течение 10 лет, у 56 имеются данные о функции печени.

Оценка функции печени, активности СпА и функционального статуса больного СпА. Для оценки функции печени в сыворотке крови больных определяли концентрацию общего белка, альбуминов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Биопсию печени не выполняли по этическим соображениям.

Для оценки активности болезни рассчитывали индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity

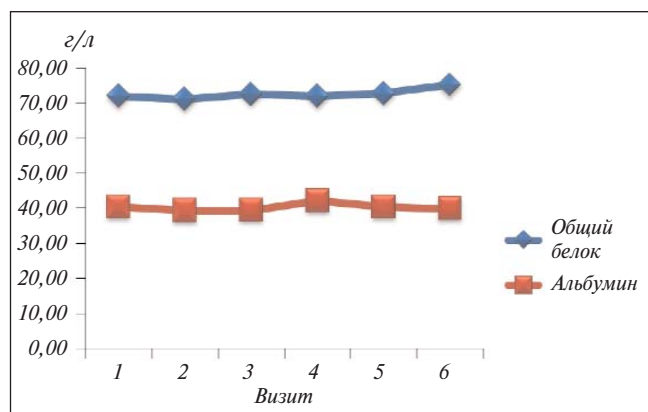


Рис. 1. Динамика концентрации альбумина сыворотки крови и общего белка в течение 10 лет (изменения концентрации незначимы, $p \geq 0,05$ для всех попарных сравнений)

*Статистический анализ*². Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17 и Statistica GraphPadPrism. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – первый и третий квартили. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака использовали t-критерий Стьюдента для независи-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых (контрольная группа), включенных в анализ 10-летней желудочно-кишечной безопасности (данные на начало наблюдения)

Показатель	СпА (n=363)	АС (n=238)	ПсА (n=109)	Контроль (n=150)
Возраст, годы ($M \pm SD$)	40,1 $\pm$ 14,1	40,0 $\pm$ 11,4	40,5 $\pm$ 10,6	39 $\pm$ 11,2
Пол, мужчины, n (%)	253 (69,7)*, #	212 (76,25) *, #	41 (48,2)	84 (56)
Длительность заболевания, годы ($M \pm SD$)	13,9 $\pm$ 11,2	13,7 $\pm$ 10,03	14,8 $\pm$ 14,4	–
Возраст начала заболевания, годы ($M \pm SD$)	27,1 $\pm$ 11,0	26,33 $\pm$ 10,1	29,5 $\pm$ 13,1	–
Возраст установления диагноза, годы ($M \pm SD$)	33,9 $\pm$ 11,5	34,8 $\pm$ 10,8	33,4 $\pm$ 13,6	–
Курение, n (%)	181 (49,8) *	151 (54,31) *, #	30 (35,2)	40 (26,7%)
Прием алкоголя, n (%)	0	0	0	0
ИМТ ≥ 30 мг/м ²	71	38	42	40

Примечание. По возрасту, длительности и возрасту начала заболевания, возрасту установления диагноза показатели всех групп сопоставимы ($p > 0,05$ для всех случаев); * – достоверные различия при сравнении с распределением лиц группы сравнения (точный критерий Фишера; $p < 0,001$); # – достоверные различия при сравнении с больными ПсА ($p < 0,001$). ИМТ – индекс массы тела.

Score), DAS 4 (Disease Activity Score), определяли СОЭ, уровень СРБ в сыворотке крови (высокочувствительным методом на аппарате Hittachi) [9–11].

мых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), парный t-тест для зависимых групп. При характере распределения данных, отличном от нор-

²Метод статистического анализа выбран авторами как оптимальный с учетом особенностей выборки пациентов (относительное число случаев назначения разных молекул НПВП при разном числе назначений гепатопротекторов с повторными назначениями одному и тому же пациенту).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых (контрольная группа), у которых выполнен анализ печеночных ферментов

Показатель	СпА (n=173)	Контроль (n=52)
Возраст, годы (M±SD)	39,4±11,2	38,65±10,24
Пол, мужчины, n (%)	81 (46)	16 (30)
Длительность заболевания, годы (M±SD)	11,21±10,1	—
Возраст начала заболевания, годы (M±SD)	28,1 ± 11,9	—
Возраст установления диагноза, годы (M±SD)	37,8±10,25	—
Курение, n (%)	84 (48,5)	12 (23)
Прием алкоголя, n (%)	0	0
ИМТ ≥30 кг/м²	62 (35)	19 (36)

мального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Сравнение частоты появления артериальной гипертензии (АГ) изучали с применением метода Манталя–Кокса (log-rank Mantel-Cox test). Рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) развития нарушения функции печени для разных групп пациентов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [12].

Одобрение этического комитета. Исследование одобрено комитетом по этике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Результаты. Клиническая характеристика больных СпА и здоровых испытуемых, включенных в анализ желудочно-кишечной безопасности по результатам 10-летнего наблюдения, представлена в табл. 1, 2. За 10 лет 18 (10,4%) из 173 пациентов прервали прием НПВП из-за стойкого, резистентного к адекватной терапии повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке крови (≥ 3 норм верхней границы). При этом у 2 из 52 здоровых испытуемых отмечено аналогичное изменение функции печени без установленной причины ($\chi^2=1,39$, $p=0,2$ – различия с показателями больных СпА;

см. табл. 2) У 4 из 56 лиц контрольной группы нарушение функции печени было вызвано наличием инфекций: вирусного гепатита С (у 2), ВИЧ (у 1), вирусного гепатита А (у 1). Все инфекции были впервые установлены в ходе исследования. Данные этих пациентов исключены из анализа. ОР нарушения функции печени у пациентов со СпА по сравнению со здоровыми составил 1,19 (95% ДИ 1,009–1,405), ОШ – 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). Динамика отмены НПВП в связи с гепатотоксичностью к моменту 2–6-го визита к врачу (1-й визит – исходные данные) была следующей. Ко времени 2-го визита прием НПВП прекратили 2 (1,15%) пациента, 3-го визита – 3 (1,73%), 4-го визита – 4 (2,31%), 5-го визита – 10 (5,78%) и 6-го визита – 18 (5,7%).

Интервал между визитами составлял $1,5 \pm 0,5$ года.

Изменение уровня СРБ и печеночных ферментов у больных СпА за 10 лет отражено в табл. 3 и на рис. 1.

Как показал анализ, большая часть пациентов принимали нимесулид ($n=71$), 73 пациента использовали другие НПВП, 29 пациентов постоянно меняли препараты и не включены в анализ. Учитывая данные о гепатотоксичности нимесулида [13], мы выполнили отдельный субанализ, сравнив изменение уровня печеночных ферментов у пациентов, принимавших нимесулид, и у пациентов, получавших другие НПВП (табл. 4). При этом не выявлено значимых различий в изменении уровня печеночных ферментов у пациентов двух групп. У пациентов, у которых НПВП были отменены из-за гепатотоксичности, не отмечено преобладания приема препаратов нимесулида: 8 пациентов принимали нимесулид, 10 – другие НПВП ($\chi^2=0,03$, $p=0,85$). Не выявлено повышения ОР и ОШ развития поражения печени на фоне приема препаратов нимесулида по сравнению с терапией другими НПВП: ОР – 0,88 (95% ДИ 0,51–1,53), ОШ – 0,8 (95% ДИ 0,29–2,16). Отдельно проанализированы случаи назначения гепатопротекторной терапии без отмены противовоспалительного лечения у пациентов, получавших НПВП. Суммарно зафиксировано 272 случая назначения гепатопротекторных препаратов (включая повторные): в 44 случаях их назначали на фоне приема нимесулида (100–200 мг/сут), в 32 – ибупрофена (600–1200 мг/сут), в 64 – диклофенака натрия (75–150 мг/сут), в 22 – препаратов кетопрофена (250 мг/сут), в 7 – мелоксикама (7,5–15 мг/сут), в 103 – других НПВП. Расчет отношения «назначение/неназначение» гепатопротекторных препаратов за 10 лет с поправкой на частоту приема препарата, выполненный с применением метода Бленда–Альтмана, показал наибольшую частоту нарушений функции печени при применении диклофенака натрия, затем в порядке убывания следуют ибупрофен, нимесулид, кетопрофен. Наименьшая частота назначения гепатопротекторной терапии отмечена при применении мелоксикама (рис. 2).

При корреляционном анализе установлена связь между уровнями ГТТП и СРБ во всех временных точках для больных СпА ($r=0,78$ и $0,66$ для исходного и конечного значений; $p < 0,01$ для всех случаев), связь между уровнем ГТТП и

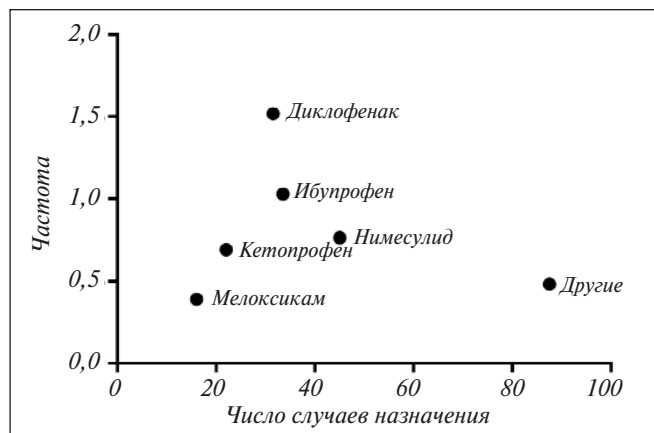


Рис. 2. Назначение гепатопротекторов у пациентов, длительно принимавших НПВП (анализ Бланд–Альтмана/Михаэлис–Ментен, ratio vs average Bland Altman of Michaelis Menten)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

индексом приема НПВП ($r=0,56$; $p=0,023$ для итогового значения).

Обсуждение. Нарушение функции печени при применении НПВП – серьезная проблема, особенно для пациентов, длительно принимающих противовоспалительные препараты [1–4]. Так как отказаться от назначения НПВП у больных СпА невозможно, обеспечение безопасности лечения в отношении ЖКТ выходит на первый план [3].

Настоящая работа представляется важной для изучения гепатотоксичности НПВП в реальной клинической практике, так как является одним из немногих проспективных исследований, в которое включены больные СпА, длительно и регулярно принимавшие НПВП. Исследование показало ряд существенных закономерностей. Выявленная тенденция к повышению с течением времени уровня печеночных ферментов при применении НПВП не явилась неожиданной. Вместе с тем только небольшое число пациентов (примерно 1 из 10) отказались от приема НПВП при столь долгом и регулярном лечении. Большому числу пациентов периодически назначали гепатопротекторы без отмены противовоспалительной терапии, что свидетельствует о достаточно эффективном мониторинге печеночной безопасности в реальной клинической практике.

В исследовании установлена связь между уровнем ГГТП, уровнем СРБ и индексом приема НПВП. Это означает, что высокая активность СпА ассоциируется с большим приемом НПВП и большим риском нарушения функции печени.

Интересно, что в настоящем анализе нимесулид, традиционно считающийся одним из наиболее гепатотоксичных препаратов [13, 14], явился самым применяемым НПВП. Мы видим несколько причин этого. Во-первых, такой высокий процент назначения нимесулида объясняется желанием врача назначить на длительный срок препарат с достаточно высокой желудочно-кишечной безопасностью, обеспечиваемой несколькими механизмами [15, 16]. Во-вторых, это

Таблица 3. *Уровень печеночных ферментов и СРБ ($M \pm SD$) у больных СпА, длительно принимавших НПВП ($n=173$), на момент I–6-го визита к врачу*

Визит	СРБ, мг/л	Общий белок, г/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ЩФ, ед/л	ГГТП, ед/л
1-й (исходные данные)	9,73±8,7	71,97±4,6	23,83±17,8	21,83±12,56	179,56±56,71	40,95±48,8
2-й	14,10±18,96*	71,04±5,77	39,40±4,66	27,68±20,5**	156,44±41,2**	36,71±36,5
3-й	26,72±24,9*	72,50±4,59	39,48±4,17	30,73±21,31**	159,34±22,12**	35,57±38,79
4-й	15,68±22,8*	72,00±4,42	42,16±5,68	51,45±75,88**	174,10±44,42**	51,79±50,03**
5-й	14,68±14,57*	72,74±4,5	40,47±4,3	40,90±39,7**	165,47±31,2**	48,47±31,88**
6-й	8,7±7,7	75,13±2,69	39,88±4,6	38,50±27,62**	213,57±46,1**	70,57±33,3**

Примечание. Различия с исходными показателями: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$.

Таблица 4. *Уровень печеночных ферментов ($M \pm SD$) у пациентов с СпА, длительно принимающих нимесулид ($n=71$), и другие НПВП ($n=73$), на момент I–6-го визита к врачу*

Визит	АЛТ, ед/л		АСТ, ед/л		ЩФ, ед/л		ГГТП, ед/л	
	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП	нимесулид	другие НПВП
1-й (исходные данные)	23,83±15,5	24,50±25,5	21,83±9,9	22,30±22,4	179,56±43,3	159,56±43,7	38,50±33,7	40,95±32,1
2-й	27,68±14,2	31,10±14,4*	23,79±21,2	23,30±13,8	156,44±44,8*	155,40±51,3	34,40±42,6	36,71±45,4
3-й	30,73±13,7	30,20±13,9	24,20±17,5	34,30±26,9*	159,34±49,3	163,21±56,4	36,70±36,9	35,57±38,9
4-й	51,45±14,5**	44,80±17,9**	40,87±18,8**	39,90±31,5**	174,10±36,6	169,10±38,9	48,8±28,1*	51,79±29,6*
5-й	40,90±14,4**	42,60±21,1**	30,35±19,5*	31,40±7,7*	165,47±76,6	167,47±41,1	47,88±33,5*	48,47±33,6
6-й	38,50±14,1*	42,10±22,6**	29,25±22,2	28,60±8,9	213,57±54,4***	203,05±55,5*	68,4±31,9**	70,57±53,2*

Примечание. Различия с исходными показателями: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$, *** – $p<0,0001$.

связано с особенностью организации и проведения нашего исследования, в которое не включены сопоставимые с нимесулидом по желудочно-кишечной безопасности препараты — коксибы [17] и амтолметина гуацил³ (в 2004–2006 гг. указанные лекарственные средства не могли быть назначены, так как отсутствовали на российском рынке) [18].

В настоящем исследовании был выполнен отдельный субанализ гепатотоксичности нимесулида (длительный регулярный прием) как наиболее употребляемого препарата из группы НПВП. Результаты этого субанализа свидетельствуют о том, что нимесулид (разные препараты нимесулида) при длительном приеме не превосходит другие НПВП по числу отмен из-за гепатотоксичности. По нашим данным, с учетом частоты назначения гепатопротекторов в долгосрочной перспективе нимесулид безопаснее диклофенака натрия и ибупрофена, сопоставим по безопасности с кетопрофеном и уступает мелоксикаму. Полученные данные согласуются с результатами, приведенными Н. Jaeschke и соавт. [19], а также М. Donati и соавт. [4]. Последние в многоцентровом контролируемом исследовании показали сопоставимую безопасность нимесулида, ибупрофена и диклофенака натрия при почти вдвое большей гепатотоксичности парацетамола. Авторы работы рассматривали острое, а также тяжелое повреждение печени на фоне приема лекарственных препаратов, не оценивая динамики изменений функции печени, как это сделали мы. В связи с этим представляется важной для обсуждения выявленная в нашем исследовании тенденция к постепенному ухудшению функции печени при приеме НПВП. То, что ухудшение функции печени на фоне приема НПВП может происходить медленно, не проявляясь клинически, требует постоянного мониторинга уровня печеночных ферментов у каждого пациента (для выявления хронической лекарственной болезни печени по аналогии с хронической болезнью почек). Еще одна важная особенность, установленная в нашем исследовании: если в начале терапии у пациента не наблюдалось нарушения функции печени, то наибольший риск лекарственного поражения печени зафиксирован через 6–8 лет приема препаратов. Соответственно, после нескольких лет терапии НПВП необходимо проявлять повышенное внимание к пе-

ченочной безопасности, несмотря на предшествовавшую этому многолетнюю хорошую переносимость лечения.

Отдельного рассмотрения требует оценка факторов риска поражения печени при приеме НПВП. Анализируя факт приема алкоголя при анонимном анкетировании, мы столкнулись с полным отрицанием употребления алкоголя как у больных, так и у здоровых лиц. Для сравнения — в популяции итальянских пациентов, включенных в анализ М. Donati [4], употребление алкоголя встречается в 3% случаев. Это указывает на необходимость оптимизации опросников для российской популяции с обязательной оценкой количества и качества употребляемых алкогольных напитков.

В настоящем анализе мы не сравнивали гепатотоксичность разных доз НПВП — ранее мы представляли анализ изменения уровня ферментов печени у больных, принимавших разные дозы нимесулида в течение года. В литературе имеется достаточно доказательств взаимосвязи дозы принимаемого НПВП с нарушением функции печени [13].

Выводы. Регулярный длительный (до 10 лет) прием НПВП при СпА ассоциируется с отменой лечения из-за гепатотоксичности у 1 из 10 больных. Максимальная частота отмен НПВП вследствие стойкого повышения уровня печеночных ферментов отмечается через 6–8 лет постоянного приема препаратов. На фоне приема НПВП возможно постепенное субклиническое ухудшение показателей функции печени, что требует постоянного мониторинга печеночной безопасности. Прием нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой его отмен из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Пациентам, принимающим нимесулид, гепатопротекторы назначают реже, чем пациентам, получающим диклофенак натрия или ибупрофен, и чаще, чем пациентам, принимающим мелоксикам. В большинстве случаев назначение гепатопротекторной терапии на фоне приема НПВП не требует отмены противовоспалительной терапии.

Таким образом, при длительном регулярном назначении НПВП для лечения СпА необходим индивидуальный мониторинг функции печени со своевременным назначением гепатопротекторной терапии и/или отменой лечения у ряда больных.

³Найзилат® (ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив*. 2014;86(11):123-7. [Karateev AE, Erdes ShF. The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(11):123-7. (In Russ.)].
3. Гайдук 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(Прил. 1):67-74. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(S1):67-74. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
4. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
5. Абдулганиева ДИ. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011;(6):23-9. [Abdulganieva DI. Features of patients with NSAIDs-induced gastropathy. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;(6):23-9. (In Russ.)].

6. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45): 5651-61.
7. 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.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
9. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
10. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
11. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459. Epub 2008 May 19.
12. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Москва: Медиа-сфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannyykh* [Statistical analysis of medical data]. Moscow: Mediasfera; 2002.]
13. 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.)].
14. Jessurun N, van Puijenbroek E. Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: an analysis of spontaneous report data from the WHO database. *Drug Saf*. 2015 May;38(5): 511-5. doi: 10.1007/s40264-015-0282-z.
15. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;8(4):202-11. doi: 10.1038/nrgastro.2011.22. Epub 2011 Mar 8.
16. Agundez JA, Lucena MI, Martinez C, et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 Jul;7(7): 817-28. doi: 10.1517/17425255.2011.574613. Epub 2011 Apr 8.
17. Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. Hepatotoxicity induced by coxibs: how concerned should we be? *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Nov;15(11):1463-1475. Epub 2016 Aug 26.
18. Каратеев АЕ. Модификация традиционных НПВП как метод повышения их безопасности и удобства применения. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):392-6. [Karateev AE. Modification of traditional NSAIDs as a method to increase their safety and ease of use. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):392-6. (In Russ.)].
19. Jaeschke H, Williams CD, McGill MR. Caveats of using acetaminophen hepatotoxicity models for natural product testing. *Toxicol Lett*. 2012 Nov 23;215(1):40-1. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.023. Epub 2012 Oct 4.

Поступила 1.10.2016

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.

Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек

Жигалов С.А., Марасаев В.В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Цель исследования — изучение влияния селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на развитие субклинического поражения почек (СПП).

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с верифицированным диагнозом ревматоидного артрита (РА). Пациенты заполняли специально разработанную анкету для изучения лекарственного анамнеза. Проводилось стандартное общеклиническое обследование. В качестве маркеров СПП определяли концентрацию в моче альбумина, α_1 -микроглобулина (α_1 -МГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Лекарственную терапию получали 80 пациентов, страдающих РА. Из них базисные противовоспалительные препараты принимали 82,5%, НПВП — 87,5%. Сравнивали уровень маркеров СПП в трех группах обследованных: в группе получавших НПВП, в группе не получавших НПВП и в группе контроля. Установлены статистически достоверные различия для всех групп ($p < 0,05$). В результате сравнения уровня маркеров СПП в группах, получавших селективные ($n=18,6\%$) и неселективные ($n=68,6\%$) ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), а также в группе контроля статистически достоверной разницы не выявлено. При сравнении уровня маркеров СПП в группах, получавших «длительноживущие» ($n=8,6\%$) и «короткоживущие» ($n=80\%$) НПВП, отмечено достоверное повышение уровня α_1 -МГ в группе пациентов, получавших «длительноживущие» НПВП, по сравнению с группой пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП. При оценке показателей АЛТ, ЩФ и микроальбуминурии выявлена похожая тенденция, однако не достигавшая статистической достоверности.

Выводы. НПВП характеризуются определенным нефротоксическим эффектом. При этом разработка селективных ингибиторов ЦОГ2 не решила проблемы нефротоксичности. НПВП с длительным периодом полувыведения обладают большей нефротоксичностью. Имеющиеся данные создают предпосылки для более дифференцированного использования НПВП, особенно у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; α_1 -микроглобулин; поражение почек.

Контакты: Сергей Алексеевич Жигалов; sergey.zhigalov@gmail.com

Для ссылки: Жигалов СА, Марасаев ВВ. Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек. Современная ревматология. 2016;10(4):28–34.

Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury

Zhigalov S.A., Marasaev V.V.

Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000

Objective: to investigate the impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the development of subclinical kidney injury (SKI). A standard physical examination was made.

Patients and methods. The study included 80 patients with a verified rheumatoid arthritis (RA) diagnosis. The patients filled in a specially designed questionnaire to explore a history of drug use. As markers of SKI, the investigators determined the concentrations of albumin, α_1 -microglobulin (α_1 -MG), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) in urine. A control group consisted of 20 apparently healthy individuals matched for age and gender.

Results. 80 patients suffering from RA received drug therapy. Of them, 82.5% and 87.5% took NSAIDs and disease-modifying antirheumatic drugs, respectively. The levels of SKI markers were compared in three groups of the examinees: 1) NSAID-treated patients; 2) NSAID-untreated patients; 3) a control group. There were statistically significant differences between all the groups ($p < 0.05$). Comparison of the levels of SKI markers revealed no statistically significant difference in the groups receiving selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors ($n=18.6\%$), in those taking nonselective ones ($n=68.6\%$), and the control group. Comparison of the levels of SKI markers demonstrated significantly higher

α_1 -MG levels in the long-acting NSAID groups ($n=8.6\%$) than in the short-acting NSAID group ($n=80\%$). ALT, ALP, and microalbuminuria showed a similar trend that failed to reach statistical significance.

Conclusion: NSAIDs remain a group of medications with a certain nephrotoxic effect. At the same time, the design of selective COX-2 inhibitors has failed to solve the problem of nephrotoxicity. NSAIDs with long half-lives are characterized by greater nephrotoxicity. The available data provide preconditions for the more differentiated use of NSAIDs, particularly in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; α_1 -microglobulin, kidney injury.

Contact: Sergey Alekseevich Zhigalov; sergey.zhigalov@gmail.com

For reference: Zhigalov SA, Marasaev VV. Impact of the selectivity and half-life of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the development of subclinical kidney injury. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):28–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-28-34>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА составляет около 0,7%. Ежегодная заболеваемость — приблизительно 0,02%. Частота поражения почек при РА, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 73% [1], при этом основную роль играет лекарственное воздействие.

По данным литературы, выраженные побочные эффекты со стороны почек зарегистрированы при использовании циклоспорина, солей золота и D-пеницилламина, в то время как метотрексат (МТ, в иммуносупрессивных дозах), азатиоприн, противомоляриейные препараты, сульфасалазин, лефлуномид, этанерцепт и инфликсимаб не обладали значимой нефротоксичностью [2].

Безусловно, наибольшее количество исследований посвящено развитию лекарственной нефропатии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), от применения которых в ближайшем будущем вряд ли удастся отказаться. Токсичность НПВП определяется прежде всего их селективностью. Ранее предполагалось, что изоформа циклооксигеназы (ЦОГ) регулирует физиологические эффекты простагландинов. В то время как увеличение уровня ЦОГ 2-го типа в тканях происходит при воспалительных процессах. Все это послужило основой для создания новой генерации селективных НПВП (с-НПВП), обладающих всеми положительными сторонами неселективных НПВП (н-НПВП), но меньшей токсичностью. Однако в дальнейшем было показано, что ЦОГ2 постоянно синтезируется в различных отделах нефрона и его метаболиты играют существенную роль в функционировании как клубочка, так и канальцевого аппарата почки [3, 4], а основной причиной нефротоксичности является снижение тканевой концентрации простагландинов, которые синтезируются обеими изоформами ЦОГ [3, 4]. Так, в экспериментах на животных и в исследованиях у здоровых добровольцев выявлено, что в условиях сниженного потребления натрия ингибиторы ЦОГ2 повышают артериальное давление, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), создавая тем самым предпосылки для развития как острой, так и хронической нефротоксичности [5, 6].

Прежде всего, к фармакокинетическим особенностям, влияющим на токсичность НПВП, относится период их полувыведения ($T_{1/2}$). В зависимости от этого все НПВП делятся на «короткоживущие» ($T_{1/2} < 6$ ч) и «длительноживущие» ($T_{1/2} > 6$ ч). Отмечено, что более длительная циркуляция препарата в крови связана с пролонгированием терапевтиче-

ского эффекта (что, несомненно, является большим плюсом при лечении хронической боли), однако это же свойство создает предпосылки для усиления токсических эффектов НПВП [7]. Особую осторожность при назначении «длительноживущих» препаратов нужно соблюдать у пациентов с уже имеющимся функциональным дефектом почек. Данная особенность нашла отражение в рекомендациях по ведению пациентов с хронической болью и хронической болезнью почек [8].

Работы, посвященные изучению влияния фармакокинетических особенностей НПВП на развитие нефротоксических эффектов у пациентов с РА, немногочисленны и их данные порой противоречивы.

Цель исследования — изучение роли селективности и периода полувыведения НПВП на развитие субклинического поражения почек (СПП).

Пациенты и методы. В исследование включено 80 пациентов с верифицированным, согласно критериям Американской ассоциации ревматологов (АРА, 2010) [9], диагнозом РА, проходивших лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». Перед исследованием все пациенты подписали информированное согласие. Из исследования исключали пациентов, имеющих сопутствующие заболевания почек, артериальную гипертензию II–III стадии, сахарный диабет (СД), а также другие состояния, сопровождающиеся развитием вторичных нефропатий.

Пациенты заполняли специально разработанную анкету, позволяющую получить представление о «лекарственном анамнезе». Анкета включала сведения об использовании НПВП (препарат, кратность и продолжительность приема), а также других лекарственных средств (антибиотики, рентгеноконтрастные препараты). Регулярным использованием считали прием НПВП минимум 2 раза в неделю не менее 2 мес в год [10, 11]. Проводили стандартное общеклиническое исследование, принятое в нефрологической практике, включавшее сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, мочи, определение суточной протеинурии. По показаниям выполняли УЗИ почек и дуплексное сканирование почечных сосудов. Функцию почек оценивали по показателям удельного веса мочи (УВ) в пробе Зимницкого. СКФ регистрировали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, в мл/мин/1,73 м²). Рентгенологическую стадию заболевания определяли по Steinbrocker. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28. Маркерами СПП служили такие показатели, как микроальбуминурия (МАУ, в мг/ммоль с поправкой на креатинин — МАУ/кр), уровень α_1 -микро-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика больных РА

Показатель	Больные РА (n=80)
Пол, % (n): женщины мужчины	86,2 (69) 13,8 (11)
Возраст, годы	49,5±12,5
Серопозитивность, % (n)	91 (73)
Длительность заболевания, годы	8,8±6,3
Стадия РА, % (n)	
I	16,2 (13)
II	43,7 (35)
III	21,3 (17)
IV	18,8 (15)
Активность РА по DAS28	5,09±1,2

Таблица 2. Показатели ФУ и микропротеинурии у пациентов, принимавших и не принимавших МТ

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие МТ (n=63)	Пациенты с РА, не принимавшие МТ (n=17)	p
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	16,8 (11,9; 28,3)	20,1(13,2; 24,9)	0,11
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	7,2 (2,5; 12,0)	10,5 (9,9; 15,0)	0,09
α ₁ -МГ/кр, мг/г	14,2 (8,7; 24,3)	21,4 (18,7; 22,4)	0,05
МАУ/кр, мг/ммоль	14,2 (8,7; 24,3)	17,0 (3,4; 27,2)	0,21
СКФ, мл/мин/1,73м ²	90,9 (83,7; 104,0)	102,4 (74,9; 110,0)	0,62
Максимальный УВ	1021(1015; 1025)	1020 (1020; 1025)	0,56

Таблица 3. Характеристика больных РА, принимавших и не принимавших НПВП

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие НПВП (n=10)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП (n=70)
Пол, % (n): женщины мужчины	80 (8) 20 (2)	87,2 (61) 12,8 (9)
Возраст, годы	51,4±14,9	49,1±13,2
Серопозитивность, % (n)	60 (6)	95,7 (67)
Длительность заболевания, годы	7,8±6,4	10±7,1
Активность РА по DAS28	5,6±1,8	5,06±1,2
Стадия РА, % (n):		
I	10 (1)	17,1 (12)
II	40 (4)	44,1 (31)
III	20 (3)	20 (14)
IV	30 (2)	18,8 (13)

глобулина (α₁-МГ) и ферментурия (ФУ). Мочевую экскрецию альбумина изучали полуколичественным методом с помощью диагностических полосок Micral Test (Roche). Количественная оценка экскреции α₁-МГ (в мг/г с поправкой

на креатинин — α₁-МГ/кр) проводилась иммунотурбидиметрическим методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima 15 MC (RAL, Испания) с использованием реактивов фирмы «Диакон-ДС». Активность аланинотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли в утренней порции мочи, собранной с 6 до 9 ч, кинетическим методом (в нмоль/с·л, отнесенных к ммоль/л креатинина мочи, — АЛТ/кр и ЩФ/кр). Для удаления низкомолекулярных ингибиторов исследуемых ферментов из мочи образцы подвергали диализу.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых испытуемых соответствующего возраста и пола.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы STATISTICA версия 6.0. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполняли с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания нормально распределенных количествен-

ных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение. Для описания признаков, распределение которых отличалось от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили. Сравнение нескольких независимых групп по количественному признаку, отличному от нормального распределения, проводили непараметрическим методом Краскела—Уоллиса, а при установлении различий между группами выполняли дальнейшее попарное сравнение с использованием теста Манна—Уитни. Для корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Сравнения относительных частот в двух группах проведено при анализе различий между двумя пропорциями. Различия и взаимосвязи признаков считали достоверными при p<0,05.

Результаты. Как видно из табл. 1, в исследовании преобладали женщины среднего возраста, страдающие серопозитивным РА.

Лечение РА получали все 80 пациентов. Базисные противовоспалительные препараты принимали 82,5% пациентов, в основном метотрексат (МТ; n=62), глюкокортикоиды (ГК; n=41), 3 больных получали лефлуномид (по 10 мг/сут). На момент госпитализации МТ использовали 77,5% пациентов: средняя недельная доза МТ составляла 7,3±3,9 мг, медиана суммарной дозы — 1560 (780; 3120) мг, медиана длительности приема — 3,0 (2,0; 6,0) года. На момент госпитализации в приеме ГК нуждались 47,5% больных. Гидроксихлорохин получали 8,75% пациентов в дозе 250 мг/сут, средняя суммарная доза — 360 000±146 969,4 мг, средняя длительность приема — 4,0±1,6 года.

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

Таблица 4. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших и не принимавших НПВП*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие НПВП, n=70 (1)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (2)	Контрольная группа, n=20 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	17,0 (11,9; 26,2)	13,2 (13,2; 38,8)	7,2 (5,9; 11,0)	0,03; 0,04; 0,06
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	9,9 (9,9; 24,4)	7,3 (2,7; 12,7)	2,2 (2,0; 4,1)	0,05; 0,03; 0,32
α ₁ -МГ/кр, мг/г	21,4 (21,4; 86,6)	17,3 (8,7; 23,3)	6,4 (4,2; 10,6)	0,05; 0,02; 0,03
МАУ/кр, мг/ммоль	9,0 (4,54; 17,0)	3,4 (3,4; 36,3)	1,4 (0,6; 4,5)	0,02; 0,03; 0,08
СКФ, мл/мин /1,73м ²	92,7 (83,7; 110,8)	95,1 (88,1; 104,0)	98,9 (97,1; 107,3)	0,63; 0,92; 0,56
Максимальный УВ мочи	1022 (1016; 1025)	1020 (1019; 1023)	1025 (1022; 1026)	0,12; 0,09; 0,22

Таблица 5. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших н-НПВП и с-НПВП*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие н-НПВП, n=48 (1)	Пациенты с РА, не принимавшие с-НПВП, n=13 (2)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	17,3 (11,9; 31,3)	16,8 (9,2; 24,2)	13,2 (13,2; 38,8)	0,12; 0,06; 0,12
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	7,2 (2,5; 12,8)	10,0 (3,5; 11,5)	7,3 (2,7; 12,7)	0,22; 0,3; 0,09
α ₁ -МГ/кр, мг/г	18,3 (9,5; 24,6)	8,7 (6,8; 8,8)	17,3 (8,7; 23,3)	0,03; 0,6; 0,03
МАУ/кр, мг/ммоль	9,0 (4,5; 17,0)	9,0 (9,0; 9,0)	3,4 (3,4; 36,3)	0,52; 0,03; 0,04
СКФ, мл/мин /1,73м ²	89,5 (83,7; 110,0)	94,3 (77,4; 116,0)	95,1 (88,1; 104,0)	0,32; 0,32; 0,64
Максимальный УВ мочи	1022 (1016; 1025)	1020 (1015; 1023)	1020 (1019; 1023)	0,55; 0,30; 0,74

Пациенты с РА были разделены на две группы: принимавшие (n=63) и не принимавшие (n=17) МТ. Как видно из табл. 2, статистически значимого различия между этими группами ни по одному из исследуемых маркеров СПП, СКФ и максимальному УВ мочи в пробе Зимницкого не выявлено.

При проведении корреляционного анализа между маркерами СПП, длительностью приема и суммарной дозой МТ закономерности также не выявлено.

За весь период болезни в постоянном приеме НПВП нуждались 87,5% пациентов из них 63,8% испытывали потребность в одном из следующих препаратов: ацеклофенак — 6 пациентов, диклофенак — 27, кетопрофен — 4, нимесулид — 8, мелоксикам — 5, ибупрофен — 1. Необходи-

мость в приеме двух препаратов зафиксирована у 23,7% больных. Не получали постоянно НПВП или использовали их эпизодически (менее 2 раз в неделю) 12,5% пациентов с РА. Дополнительно 2 раза в год, курсами, внутримышечно 5 больных получали диклофенак, 2 — мелоксикам, 2 — кетопрофен. Характеристика пациентов с РА в зависимости от приема НПВП представлена в табл. 3.

Мы сравнили уровни маркеров СПП, СКФ и максимальный УВ мочи в трех группах — у получавших НПВП, не получавших НПВП и группе контроля (табл. 4). В результате получены статистически достоверные различия для всех групп (p<0,05). Отметим, что более высокие показатели зарегистрированы у получавших НПВП. Пациенты, не получавшие НПВП, имели также достоверно более высокие зна-

Таблица 6. *Уровень маркеров СПП у пациентов, принимавших НПВП с разным периодом полувыведения*

Показатель	Пациенты с РА, принимавшие «длительноживущие» НПВП, n=6 (1)	Пациенты с РА, принимавшие «короткоживущие» НПВП, n=56 (2)	Пациенты с РА, не принимавшие НПВП, n=10 (3)	p ¹⁻² , p ¹⁻³ , p ²⁻³
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	19,9 (9,2; 24,5)	15,8 (11,9; 31,2)	13,2 (13,2; 38,8)	0,12; 0,18; 0,89
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	11,4 (5,6; 15,2)	6,9 (2,7; 12,9)	7,3 (2,7; 12,9)	0,15; 0,85; 0,16
α ₁ -МГ/кр, мг/г	25,2 (24,5; 42,8)	13,1 (9,1; 24,4)	17,3 (8,7; 23,3)	0,04; 0,09; 0,22
МАУ/кр, мг/ммоль	13,1 (6,9; 17,1)	9,1 (4,5; 27,0)	3,4 (3,4; 36,3)	0,45; 0,58; 0,66
СКФ, мл/мин /1,73м ²	101 (87,5; 120,1)	89,7 (83,7; 101,0)	95,1 (88,1; 104,0)	0,21; 0,13; 0,16
Максимальный УВ мочи	1017 (1015; 1023)	1022 (1017; 1025)	1020 (1019; 1023)	0,52; 0,13; 0,17

Таблица 7. Уровень маркеров СПП в зависимости от длительности приема НПВП

Показатель	<1 года, n=7 (1)	Длительность приема НПВП 1–5 лет, n=10 (2)	5–10 лет, n=25 (3)	>10 лет, n=28 (4)	Контрольная группа, n=20 (5)	p<0,05
ЩФ/кр, нмоль/с·мМкр	16,4 (10,5; 32,3)	13,2 (7,7; 24,2)	16,6 (13,2; 25,1)	25,5 (14,1; 37,4)	7,2 (5,9; 11,0)	$p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, p_{4-5}, p_{1-2}$
АЛТ/кр, нмоль/с·мМкр	11,7 (8,3; 38,2)	5,6 (2,2; 12,0)	6,1 (3,7; 11,3)	11,0 (2,8; 15,0)	2,2 (2,0; 4,1)	$p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, p_{4-5}, p_{1-2}$
α_1 -МГ/кр, мг/г	22,4 (14,3; 86,6)	9,1 (6,8; 11,5)	12,5 (8,3; 19,9)	24,4 (18,8; 42,3)	6,4 (4,2; 10,6)	$p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, p_{4-5}, p_{1-2}$
МАУ/кр, мг/ммоль	17,1 (3,4; 46,8)	5,7 (1,6; 9,8)	9,0 (4,5; 9,1)	17,0 (6,9; 27,3)	1,4 (0,6; 4,5)	$p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, p_{4-5}, p_{1-2}$
СКФ, мл/мин /1,73м ²	102,0 (104,0; 122,0)	95,3 (88,8; 149,0)	89,9 (74,6; 91,5)	91,2 (71,5; 112,4)	98,9 (97,1; 107,3)	–
Максимальный УВ мочи	1025 (1021; 1029)	1022 (1015; 1025)	1023 (1014; 1030)	1022 (1019; 1021)	1025 (1022,0; 1026,5)	p_{1-4}

чения маркеров повреждения по сравнению с группой контроля. Однако не выявлено статистически значимых различий между функциональными показателями (СКФ и УВ мочи), хотя стоит указать на заметную тенденцию к снижению СКФ и УВ мочи у групп пациентов с РА, получавших и не получавших НПВП, по сравнению с группой контроля.

В дальнейшем все пациенты, получавшие НПВП, были разделены на две группы: 68,6% пациентов, принимавших н-НПВП (диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, кетопрофен, пироксикам, метамизол натрия), и 18,6% пациентов, получавших с-НПВП (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). 12,9% пациентов, использовавших комбинацию препаратов с различной селективностью, исключены из статистического анализа.

В результате сравнения уровня маркеров СПП, максимального УВ мочи и СКФ в группах, получавших селективные с-НПВП, н-НПВП, а также в группе контроля статистически достоверной разницы не выявлено (табл. 5). Данный результат, вероятно, объясняется тем, что ЦОГ2 как физиологический фермент широко представлена во всех отделах нефрона. Кроме того, клинические наблюдения свидетельствуют о равнозначных побочных эффектах в отношении почек с-НПВП и н-НПВП.

Аналогично пациенты, получавшие НПВП с разным периодом полувыведения, были разделены на две группы: 8,6% пациентов, получавших «длительноживущие» НПВП (мелоксикам, пироксикам, целекоксиб), и 80% пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП (индометацин, метамизол натрия, диклофенак, кетопрофен, нимесулид, ибупрофен, ацеклофенак; табл. 6). При анализе уровня маркеров СПП отмечено достоверное повышение концентрации α_1 -МГ/кр в группе принимавших «длительноживущие» НПВП. При оценке показателей ЩФ/кр, микроальбуминурии, СКФ, максимального УВ мочи выявлена подобная тенденция, но не достигающая статистической достоверности. В то же время группа пациентов, принимавших «короткоживущие» НПВП, не отличалась по этим параметрам от группы контроля. Такой результат, вероятно, можно рассматривать как подтверждение более выраженной нефротоксичности «длительноживущих» НПВП.

На заключительном этапе работы был проведен анализ поражения почек в зависимости от длительности использования НПВП (табл. 7). Все пациенты, получавшие НПВП, были разделены на четыре группы в зависимости от длительности приема этих препаратов (до 1 года, от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет и свыше 10 лет). Примечательно, что уровни всех маркеров СПП для каждого временного интервала достоверно отличались от аналогичных показателей в группе контроля. В динамике СПП в зависимости от длительности приема НПВП наблюдались два пика активности. Все показатели в группе до 1 года были статистически выше, чем в группах 1–5 и 5–10 лет, достигая уровня группы с наибольшей длительностью приема (более 10 лет). Также необходимо отметить отчетливую тенденцию к увеличению уровня всех маркеров СПП в зависимости от длительности приема НПВП с максимумом в группе более 10 лет. При проведении корреляционного анализа положительная связь выявлена только между уровнем ЩФ и длительностью приема НПВП ($r_s=0,23$, $p=0,034$). Остальные же маркеры СПП не продемонстрировали линейной зависимости от длительности приема препаратов. Данный статистический результат также можно объяснить нелинейной зависимостью активности маркеров от времени приема НПВП. При изучении таких функциональных показателей почек, как СКФ и УВ мочи, определялась только тенденция к снижению фильтрационной функции и депрессии УВ мочи (с минимальными значениями в группах приема НПВП 5–10 лет и более 10 лет), однако не достигавшая статистической достоверности.

Обсуждение. Нефротоксическое действие МТ в высоких цитотоксических дозах хорошо изучено [12, 13]. Однако отрицательное влияние низких иммуносупрессивных доз МТ на почки носит спорный характер. Так, исследование М.Н. Schiff и А. Whelton [2] показало, что МТ (наряду с азатиоприном, сульфасалазином и лефлуномидом) в иммуносупрессивных дозах, применяемых у пациентов с РА, не оказывал значимого токсического влияния на почечную ткань. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. Так, у пациентов с РА, принимавших (n=63) и не принимавших (n=17) МТ, не выявлено статистически значимых различий ни по одному из исследуемых маркеров СПП. При проведении корреляционного анализа между маркерами СПП и длительностью приема

МТ, а также суммарной дозой МТ не обнаружено достоверной взаимосвязи.

Почечные осложнения, у пациентов регулярно принимающих НПВП, встречаются часто [14, 15]. Почечные проявления при использовании НПВП могут варьировать в широких пределах. Описано развитие болезни минимальных изменений, мембранозной нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита с нефротическим синдромом, острого канальцевого некроза. Менее опасные, однако, более частые побочные явления со стороны почек — задержка жидкости, повышение артериального давления, развитие отеков и гиперкалиемия [16]. Данные о влиянии НПВП на прогрессирование и развитие хронической болезни почек противоречивы. Так, в длительном когортном исследовании не отмечалось функциональных изменений у пациентов, принимавших НПВП, по сравнению с контрольной группой [17]. По данным метаанализа, лишь использование высоких доз НПВП сопровождалось увеличением риска прогрессирования почечной недостаточности [18].

В нашем исследовании, при оценке маркеров субклинического поражения почек у пациентов двух групп (принимавших и не принимавших НПВП) выявлено статистически достоверное превышение уровня всех маркеров СПП в группе получавших НПВП. При этом при оценке функциональных показателей (СКФ и УВ мочи) наблюдалась лишь тенденция к снижению фильтрационной функции и депрессии УВ мочи у пациентов, принимавших НПВП.

По данным литературы, синтез новой генерации НПВП — с-НПВП — не привел к уменьшению острых проявлений нефротоксичности [19]. Однако влияние на развитие хронической нефротоксичности менее изучено. По нашим данным, при сравнении групп, получавших НПВП с различной селективностью, достоверных различий между уровнем маркеров СПП и функциональными показателями не выявлено.

К ключевым фармакокинетическим особенностям, вероятно, влияющим на токсичность НПВП, относится и пе-

риод полувыведения. Гипотетически более длительная циркуляция препарата в крови создает предпосылки для усиления токсических эффектов НПВП. Однако исследований, посвященных изучению влияния периода полувыведения НПВП на развитие нефротоксичности, крайне мало. В одном из них указано, что на ухудшение функции почек большее влияние оказывает период полувыведения, нежели доза препарата [7]. В нашем исследовании было отмечено достоверное повышение уровня лишь одного маркера СПП (α_1 -МГ/кр) у принимавших «длительноживущие» НПВП. В отношении других показателей выявлена подобная же тенденция, однако, не достигавшая статистической достоверности. Поскольку «длительноживущие препараты» принимало небольшое количество пациентов, полученные результаты требуют дальнейшего уточнения.

При изучении влияния длительности использования НПВП на почки выявлено два пика активности уровня маркеров СПП. Значимые признаки повреждения регистрировались в группах с длительностью приема НПВП до 1 года и более 10 лет. Видимо, данную закономерность можно объяснить тем, что наибольшая потребность в НПВП приходится именно на первый год, когда базисная терапия еще не начата или не подобрана. Второй пик повышения уровня маркеров СПП наблюдался в группе приема НПВП более 10 лет, что можно связать с кумуляцией нефротоксических эффектов. Необходимо отметить отчетливую тенденцию уровня всех маркеров СПП к увеличению в зависимости от длительности приема НПВП с максимумом в группе более 10 лет.

Выводы. НПВП характеризуются определенным нефротоксическим эффектом. При этом создание с-НПВП не позволило полностью решить данную проблему. Использование НПВП с длительным периодом полувыведения, вероятно, может усиливать их нефротоксичность. Имеющиеся данные создают предпосылки для более дифференцированного использования НПВП, особенно у пациентов с РА. Это положение подтверждают и результаты нашего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997 Jan;51(1):2-15.
2. Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Dec;30(3):196-208.
3. Kömhoff M, Grone HJ, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol.* 1997 Apr;272 (4 Pt 2):F460-8.
4. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.* 2002 Apr;61(4): 1210-9.
5. Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, et al. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension.* 2000 Aug;36(2): 276-81.
6. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 66(1):76-84.
7. Henry D, Page J, Whyte I, et al. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Jul;44(1):85-90.
8. Cline DM. Chronic pain: evaluation and treatment in the emergency department. In: Greenfield RH, editor. *Managing Pain and End-of-Life Issues.* Atlanta: AHC Media LLC; 2007. P. 67-84.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
10. Walter RB, Milano F, Brasky TM, et al. Long-term use of acetaminophen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hematologic malignancies: results from the prospective Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2424-31. doi: 10.1200/JCO. 2011.34.6346. Epub 2011 May 9.
11. Su T, Zhang L, Li X, et al. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1916-23. doi: 10.1093/ndt/gfq679. Epub 2010 Nov 8.
12. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S, et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2005 Oct;64(4):315-9.
13. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6): 694-703.
14. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/ 14740330903311023.

15. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
16. Чельцов ВВ. НПВП-нефропатии. Клиническая нефрология. 2011;(5):7–23. [Chel'tsov VV. NSAID nephropathy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011;(5):7-23. (In Russ.)].
17. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Diseases (SCQM) Foundation, CH-8048 Zurich, Switzerland.. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4): 718-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. Epub 2013 Dec 19.
18. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247-55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.
19. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008 Dec;121(12):1092-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.035.

Поступила 18.09.2016

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.

Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств.

Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма)

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

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

Оптимизация лечения скелетно-мышечной боли (СМБ) — актуальная медицинская и социальная проблема. В июне 2015 г. в Москве состоялось совещание экспертов, обсуждавших возможность формирования междисциплинарного подхода и единого алгоритма лечения СМБ, основанного на комплексном патогенетически обоснованном применении различных классов лекарственных средств. Исследование АЛИСА представляет собой ретроспективное наблюдательное исследование эффективности данного подхода в реальной клинической практике.

Цель исследования — изучение эффективности комплексного лечения СМБ в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 3304 больных (женщин — 54,3%, мужчин — 45,7%, средний возраст — 48,9±14,6 года) с остеоартритом, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околосуставных мягких тканей, обратившихся к врачам по поводу острой/подострой СМБ. Лечение проводилось в соответствии со следующим алгоритмом: первое назначение — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП; ацеклофенак), при наличии противопоказаний — парацетамол и/или трамадол + локальные форма НПВП, по показаниям — миорелаксанты. Эффективность терапии контролировали каждые 7 дней (всего 4 визита), причем в ходе каждого визита терапию можно было изменять: переключение на другой НПВП, назначение локального введения глюкокортикоидов (ГК), а также антидепрессантов или антиконвульсантов. При оценке результатов лечения учитывали динамику боли (по числовой рейтинговой шкале 0—10 пунктов), число больных, у которых СМБ была полностью купирована, а также удовлетворенность лечением.

Результаты. Первым назначением у 97,5% больных были НПВП, в основном ацеклофенак (93,7%), который у 67,6% пациентов использовали в сочетании с миорелаксантом. К 4-му визиту СМБ уменьшилась с 6,9±1,5 до 2,2±1,3 пунктов. СМБ была полностью купирована у 77,0% пациентов. Подавляющее большинство пациентов (88,4%) оценили результат лечения как «хороший» или «превосходный». Переключение на другой НПВП потребовалось в 8,1% случаев, локальное введение ГК — в 1,9%, назначение антидепрессанта или антиконвульсанта — в 1,5%, госпитализация — в 0,25%. Нежелательные реакции отмечены у 2,2% больных.

Выводы. Применение алгоритма лечения, основанного на комплексном патогенетическом подходе, обеспечивает эффективное и относительно безопасное купирование СМБ у большинства больных.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; алгоритм лечения; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; миорелаксанты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). Современная ревматология. 2016;10(4):35—40.

Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: Preliminary data of the Analgesic Treatment Using Systemic Algorithm (ATUSA) program

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

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

To optimize treatment for musculoskeletal pain (MSP) is a topical medical and social problem. A meeting of experts was held in Moscow in June 2015 to discuss the possibility of forming an interdisciplinary approach and elaborating a unified MSP treatment algorithm based on the com-

prehensive pathogenetically justified use of different classes of medicines. The Analgesic Treatment Using a Systemic Algorithm (ATUSA) trial is a retrospective observational study of the effectiveness of this approach in clinical practice.

Objective: to investigate the efficiency of combination treatment for MSP in real clinical practice.

Patients and methods. A study group consisted of 3304 patients (women (54.3%) and men (45.7%); mean age 48.9 ± 14.6 years) with osteoarthritis, nonspecific back pain, and rheumatic juxta-articular soft tissue pathology who had visited their doctors for acute/subacute MSP. Treatment was performed in accordance with the following algorithm: the first appointment was a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), such as aceclofenac, in case of contraindications, paracetamol and/or tramadol + a topical NSAID, in case of indications, muscle relaxants. The therapeutic efficiency was monitored every 7 days (a total of 4 visits); during each visit, therapy could be changed: switching to another NSAID, local administration of glucocorticoids (GC), as well as antidepressants or anticonvulsants. The dynamics of pain (a 0–10 pain intensity numeric rating scale), the number of patients in whom MSP had been resolved completely, as well as treatment satisfaction were taken into account to assess the results of treatment.

Results. The first appointment in 97.5% of the patients was NSAIDs, mainly aceclofenac (93.7%), that was used in combination with a muscle relaxant in 67.7%. By Visit 4, there was a reduction in MSP from 6.9 ± 1.5 – 2.2 ± 1.3 scores. MSP was completely resolved in 77.0% of the patients. The vast majority (88.4%) of the patients rated their treatment outcome as good or excellent. There was a need for switching to another NSAID in 8.1% of cases, local administration of GC in 1.9%; use of an antidepressant or an anticonvulsant in 1.5%, and hospitalization in 0.25%. Adverse reactions were noted in 2.2% of the patients.

Conclusion. The application of the treatment algorithm based on a pathogenetic approach ensures effective and relatively safe relief of MSP in most patients.

Keywords: musculoskeletal pain; treatment algorithm; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; muscle relaxants.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for step-wise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: Preliminary data of the Analgesic Treatment Using Systemic Algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):35–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-35-40>

Эффективный контроль скелетно-мышечной боли (СМБ) – основное направление терапии наиболее распространенных ревматических заболеваний, таких как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС) и ревматическая патология околосуставных мягких тканей (РПОМТ). Быстрое и максимально полное обезболивание не только уменьшает страдания и улучшает качество жизни больных, но и предотвращает формирование синдрома хронической боли, определяющего инвалидизацию, прогрессирование коморбидных заболеваний и требующего сложного самостоятельного лечения [1–3].

Развитие и хронизация СМБ представляет собой сложный многофакторный процесс, поэтому современная анальгетическая терапия предполагает комплексное воздействие на различные звенья ее патогенеза. В арсенале практикующего врача имеется широкий спектр препаратов, обладающих собственным анальгетическим действием или способных усиливать действие других анальгетиков. Это нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для системного и местного применения, парацетамол, опиоидные анальгетики, миорелаксанты, глюкокортикоиды (ГК) и местные анестетики для локального введения, а также антидепрессанты и антиконвульсанты [4].

Рациональное применение этих лекарств основывается на анализе характера и выраженности СМБ, выявлении признаков, указывающих на преобладающие патогенетические элементы (локальное воспаление, энтезопатия, мышечный гипертонус, признаки центральной сенситизации и др.), а также учете коморбидных заболеваний. Наличие последних будет определять риск развития тех или иных осложнений, которые могут быть вызваны обезболивающими препаратами, прежде всего НПВП [5].

Для разработки единого подхода к ведению пациентов с СМБ по инициативе Ассоциации ревматологов России,

Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России в июне 2015 г. в Москве состоялось совещание экспертов, представляющих различные медицинские специальности: неврологов, ревматологов, травматологов-ортопедов. По результатам совещания был предложен алгоритм лечения СМБ, основанный на оценке индивидуальных особенностей пациента и наличия коморбидной патологии. Как представляется, данный алгоритм должен существенно облегчить работу практикующих врачей, обеспечив быстрый выбор индивидуальной схемы безопасной обезболивающей терапии [6].

Цель исследования – оценка результатов лечения СМБ с применением индивидуального патогенетического подхода (алгоритма), созданного на основе рекомендаций российских экспертов.

Пациенты и методы. Программа АЛИСА представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с СМБ, получавших комплексную анальгетическую терапию, основанную на индивидуальном патогенетическом подходе в соответствии с рекомендациями российских экспертов (АЛГОРИТМ). Участниками исследования стали 262 врача (терапевты, ревматологи, неврологи, травматологи), которые занимаются лечением больных со скелетно-мышечными заболеваниями. Каждый из участников за календарный месяц (от момента начала исследования) должен был оценить результаты лечения от 10 до 20 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с наличием острой/подострой СМБ.

Критериями включения в анализ являлись: возраст пациента старше 18 лет; наличие СМБ, связанной с наиболее распространенной ревматической патологией: ОА, НБС, РПОМТ; информированное согласие на участие в исследовании (оценку результатов лечения и внесение их в анонимную карту)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии исключения: наличие симптомов, свидетельствующих об угрожающей жизни патологии, или состояния, которое могло потребовать госпитализации и оказания специализированной медицинской помощи (так называемые красные флажки), а также тяжелых функциональных нарушений и коморбидных заболеваний, которые могли затруднить визит больного к врачу и оценку результатов терапии.

Настоящее исследование не предполагало сколько-нибудь существенного вмешательства в лечебный процесс. Обследование больных, используемые лекарства и методы терапии соответствовали стандартам оказания медицинской помощи для указанных выше нозологических форм. Применение АЛГОРИТМА носило рекомендательный характер, при этом его основные положения не противоречат реальной российской медицинской практике.

В ходе обследования всем больным предлагалось оценить выраженность боли и ухудшения самочувствия по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10 пунктов, где 0 — отсутствие боли или ухудшения самочувствия, 10 — сильнейшая боль или выраженное ухудшение самочувствия, которые можно представить. Кроме того, врачи определяли наличие локальной болезненности и признаков воспаления (синовит при ОА коленного сустава), а также локального болезненного гипертонуса мышц. В соответствии с общемедицинскими принципами выбора терапии врачи оценивали наличие коморбидной патологии и противопоказаний для назначения тех или иных классов анальгетиков.

При назначении терапии предлагалось использовать следующий подход:

- при выраженной СМБ (>4 пунктов ЧРШ) назначать НПВП в полной терапевтической дозе;
- при наличии болезненного гипертонуса мышц применять миорелаксанты;
- при умеренно выраженной боли (<4 пунктов ЧРШ) рекомендовать НПВП местно, парацетамол;
- при наличии противопоказаний к системному применению НПВП использовать трамадол, парацетамол, НПВП местно.

Оценку результатов лечения, в соответствии с общепринятой практикой, рекомендовалось проводить через 7 дней.

В зависимости от ответа на терапию, врачам предлагалось принять следующие решения:

- если СМБ купирована (боль отсутствует, >1 пункта ЧРШ), прекратить лечение;
- при значительном улучшении (уменьшение боли >50% по ЧРШ) продолжить назначенную терапию в полном объеме;
- если нет улучшения или развилась нежелательная реакция (НР), изменить терапию: провести замену НПВП, выполнить по показаниям локальное введение ГК с/без местного анестетика, добавить к терапии миорелаксант (если есть показания, но ранее он не назначался), при наличии показаний решить вопрос об использовании антидепрессантов/антиконвульсантов.

Изменения терапии оставляли на усмотрение лечащего врача. В соответствие с клинической ситуацией результаты лечения оценивали при последующих визитах (если в них была необходимость) с интервалом в 7 дней. Результаты терапии контролировали на протяжении 4 последовательных визитов, т. е. в течение 1 мес после начала терапии.

Поскольку использование в дебюте лечения различных НПВП (как препаратов первой линии) могло существенно

*Коморбидная патология
и сопутствующая терапия*

Параметр	Число больных, n (%)
Коморбидная патология	
Язва желудка/ДПК в анамнезе	318 (9,6)
ЖКТ-кровотечение в анамнезе	20 (0,6)
Диспепсия	896 (27,1)
Желчнокаменная болезнь	298 (9,0)
Вирусный гепатит (В, С)	34 (1,0)
АГ	1202 (36,4)
ИБС	141 (4,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе	63 (1,9)
Ишемический инсульт/ТИА	72 (2,2)
Сердечная недостаточность	106 (3,2)
ХБП	39 (1,2)
СД	249 (7,5)

Сопутствующая терапия

Антигипертензивная	1006 (30,4)
Сахароснижающая	223 (6,7)
НДА	429 (12,9)
Другие анти тромботические средства	47 (1,4)
ИПП	552 (15,2)

Примечание. ДПК — двенадцатиперстная кишка; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ХБП — хроническая болезнь почек; СД — сахарный диабет; НДА — низкие (антиагрегантные) дозы аспирина; ИПП — ингибиторы протонной помпы.

повлиять на дальнейшие результаты, в анализ рекомендовалось включать только тех больных, которым исходно назначали один препарат данной лекарственной группы — ацеклофенак¹ в дозе 200 мг/сут.

Исследуемую группу составили 3304 больных: женщины — 54,3%, мужчины — 45,7%, средний возраст — 48,9±14,6 года. У большинства из них (79,5%) имелась НБС: у 72,4% — боль в нижней части спины, у 13,0% — в шейном отделе, у 5,9% — в грудном отделе, у 6,2% — более чем в одном отделе спины. Вторую по частоте группу (32,8%) составили пациенты с ОА: у 71,9% из них диагностирован ОА коленных, у 13,5% — тазобедренных суставов, у 4,0% — суставов кистей, у 10,6% — генерализованный ОА. РПОМТ страдали 5% больных (в основном это была боль в области плеча, связанная с тендинитом мышц «вращающей манжетки» или субакромиальным бурситом). При этом у пациентов могло определяться более одного источника СМБ, например сочетание НБС и ОА.

¹Аэртал®.

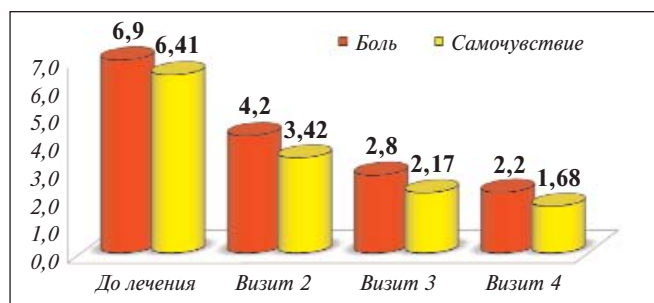


Рис. 1. Динамика выраженности боли и самочувствия в процессе лечения (ЧРШ 0–10 пунктов)

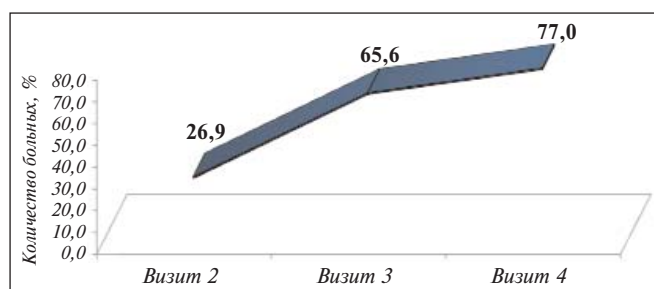


Рис. 2. Прекращение терапии после полного купирования боли

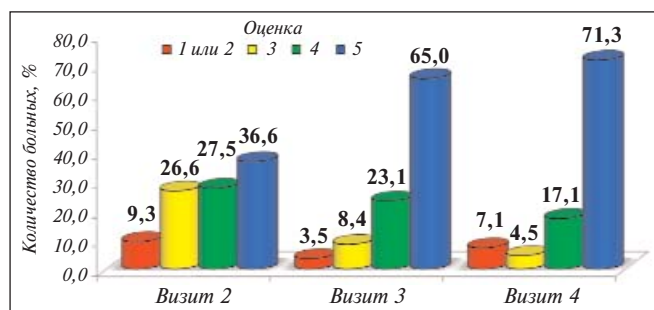


Рис. 3. Удовлетворенность больных результатами лечения

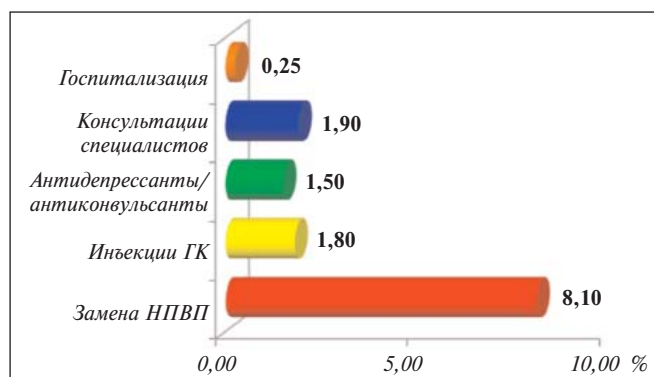


Рис. 4. Изменение терапии в процессе лечения

Существенная часть больных имели коморбидные заболевания и патологические состояния и получали соответствующее лечение (см. таблицу).

Эффективность лечения оценивали во время каждого визита по динамике выраженности боли и изменению общего самочувствия (ЧРШ), числу больных, у которых терапия была прекращена из-за полного купирования боли,

а также по удовлетворенности пациентов проводимым лечением (шкала 0–5, где 0 — отсутствие эффекта или ухудшение, 5 — превосходный эффект). Также оценивали необходимость изменения терапии из-за недостаточной эффективности или развития НР.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных значений представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, распределение ранговых переменных — по критерию χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты. Подавляющее большинство врачей в качестве основного средства купирования боли использовали пероральные НПВП: их назначили 97,5% больных, в основном это был ацеклофенак (93,7%). Одновременно с пероральным НПВП большинству пациентов (59,1%) также назначали локальные формы НПВП. Кроме НПВП, во время 1-го визита 67,6% пациентов были рекомендованы миорелаксанты, а 8,9% — медленно действующие противовоспалительные средства (хондропротекторы). Несмотря на существенное число больных с серьезными кардиоваскулярными факторами риска, лишь в единичных случаях вместо НПВП применялись парацетамол (0,9%) и трамадол (0,12%).

К 4-му визиту 227 (6,9%) пациентов выпали из-под наблюдения, окончательный результат лечения у них остался неизвестным.

В целом на фоне лечения отмечалось существенное и быстрое уменьшение выраженности СМБ. Динамика боли и самочувствия пациентов представлена на рис. 1. Уже ко 2-му визиту (через 7 дней после начала терапии) уменьшение выраженности боли составило $39,1 \pm 28,7\%$, улучшение самочувствия — $46,8 \pm 31,4\%$.

Через 7 дней лечения более чем у четверти больных отмечено полное или практически полное купирование болевых ощущений, что стало причиной прекращения анальгетической терапии. Динамика прекращения приема анальгетиков после исчезновения боли представлена на рис. 2. Как видно, ко 2-му визиту полный терапевтический успех наблюдался у 65,6% больных, а к моменту 4-го визита боль, требующая приема анальгетических средств, сохранялась лишь у 23% пациентов. От визита к визиту нарастала и удовлетворенность больных лечением (рис. 3). Так, если во время 2-го визита как «хороший» и «отличный» результат лечения оценили 62,3% пациентов, то во время 4-го визита — уже 88,4%.

В большинстве случаев назначенные в начале терапии препараты оказались эффективными и хорошо переносились, поэтому схема лечения не потребовала существенной коррекции. Тем не менее у части больных терапию пришлось изменить или усилить (рис. 4). Так, переход на другой НПВП потребовался 268 (8,1%) пациентам, причем в большинстве случаев из-за недостаточного эффекта (85,4%) и лишь в 39 (14,6%) из-за НР. У 59 пациентов с ОА коленного сустава пришлось прибегнуть к внутрисуставным инъекциям ГК, 50 были назначены антидепрессанты или антиконвульсанты; 63 больных были консультированы другими специалистами для уточнения диагноза и изменения лечения, 8 потребовалась госпитализация.

В целом переносимость лечения была хорошей. НР отмечены у 74 больных, в подавляющем большинстве случаев

(86,5%) — диспепсия. У 4 больных потребовалось проведение эндоскопического исследования ЖКТ: у 3 из них выявлены эрозии, у 1 — неосложненная язва желудка. Еще у 4 больных наблюдалась дестабилизация АД, у 2 — аллергические реакции. Эпизодов развития серьезных, угрожающих жизни НР на фоне терапии не отмечено.

Обсуждение. Согласно полученным данным, последовательное патогенетически обоснованное лечение позволяет добиться значительного и быстрого уменьшения СМБ у большинства пациентов с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата — ОА и НБС. Через 2 нед терапии боль была полностью купирована у 65,6%, что позволило прекратить прием анальгетиков.

Основным назначением в дебюте терапии были НПВП. Их широкое применение в данной ситуации абсолютно оправдано ведущей ролью воспаления в патогенезе острой/подострой СМБ [1, 7, 8]. Эффективность НПВП при СМБ четко подтверждается данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов [9, 10]. Именно поэтому использование НПВП рекомендуется в качестве средства первой линии в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению ОА и НБС [11–13].

Высокая эффективность НПВП могла определяться активным назначением этих препаратов в самом начале болезни и применением их в максимальной терапевтической дозе (для ацеклофенака — 200 мг/сут). Такая тактика лечения СМБ — приоритет анальгетической терапии, когда назначение необходимых лекарств следует непосредственно после физикального осмотра и исключения «красных флажков», — несомненно, наиболее правильная. Напротив, титрация дозы НПВП (назначение небольшой дозы и постепенное повышение ее в процессе лечения), их использование в режиме «по требованию», а также неоправданные затраты времени на проведение различных диагностических процедур (рентгенография, магнитно-резонансная томография и др.) и консультации «узких» специалистов в попытках найти «точную» причину развития СМБ могут приводить к хронизации боли и ухудшению результатов лечения [6].

Повысить эффективность лечения СМБ позволило совместное применение НПВП и миорелаксантов: хорошо известно, что такая комбинация увеличивает анальгетический потенциал НПВП [14–16]. Кроме того, важным элементом улучшения результатов терапии была возможность переключения пациента на другой НПВП при недостаточном эффекте первого препарата этой группы.

Конечно, результаты настоящей работы следует рассматривать с определенными ограничениями. Как любое открытое исследование, АЛИСА демонстрирует значительно более высокую эффективность изучаемых препаратов, чем двойные слепые РКИ. Необходимо также учесть, что здесь оценивались результаты комплексной терапии, включающей различные компоненты, и имела

возможность ее усиления в случае недостаточного эффекта инициального лечения. Так, часть больных (правда, небольшая) во время 2-го и 3-го визита получали дополнительно внутрисуставные инъекции ГК или антидепрессанты и антиконвульсанты.

Вместе с тем важную роль в достижении высокого результата лечения мог сыграть выбор первого НПВП. Ацеклофенак² — действенный препарат с хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом, который многие эксперты считают препаратом выбора при СМБ [17, 18]. Его терапевтический потенциал подтвержден серией зарубежных и российских РКИ: препарат не уступает по эффективности другим популярным НПВП (диклофенак и нимесулид) или превосходит их [19–22]. Главные достоинства ацеклофенака — благоприятная переносимость и низкий риск опасных осложнений, прежде всего ЖКТ-кровотечений [19, 23]. Вероятно, именно из-за использования в настоящей работе ацеклофенака зарегистрировано столь небольшое число НР.

Наше исследование показало и ряд серьезных проблем, которые отмечаются в реальной клинической практике при лечении СМБ. Так, несмотря на активную комплексную терапию, у 23% больных не произошло полного купирования основных симптомов (хотя интенсивность их снизилась), что потребовало продолжения фармакотерапии. Вероятно, у части этих пациентов имеется серьезный риск формирования хронической боли, поэтому они требуют самого серьезного наблюдения и дополнительных методов лечения.

Неприятным сюрпризом стало то, что практикующие врачи, по сути, игнорируют опасность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), назначая пероральные НПВП больным с очень высоким кардиоваскулярным риском — с ИБС, инфарктом миокарда или ишемическим инсультом в анамнезе. Российские эксперты рекомендуют в данной ситуации использовать альтернативные анальгетики — парацетамол, трамадол, флупиртин, а НПВП не назначать совсем или применять только в виде локальных форм [5, 6]. Правда, в настоящем исследовании не отмечено серьезных кардиоваскулярных осложнений (лишь несколько случаев дестабилизации АД). Тем не менее практикующие врачи при планировании анальгетической терапии обязательно должны учитывать наличие коморбидных заболеваний ССС и принимать самые серьезные меры предосторожности при назначении НПВП таким пациентам.

Выводы. Первая оценка данных исследования АЛИСА показала эффективность алгоритма лечения СМБ, предложенного российскими экспертами для оптимизации работы практикующих врачей. Требуется дальнейший анализ и детальное обсуждение результатов настоящей работы для уточнения ряда важных аспектов, касающихся лечения СМБ в реальной клинической практике.

²Аэртал®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. *Consilium medicum*. 2000;2(12):7–14. [Nasonov EL, Nasonova VA. Pharmacotherapy of pain: the opinion of the rheumatologist. *Consilium*

medicum. 2000;2(12):7–14. (In Russ.)].
2. 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.
3. Каратеев АЕ. Болезни костно-мышеч-

- ной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). *Consilium medicum*. 2013; (9):95-100. [Karateev AE. Diseases of the musculoskeletal system in the practice of 2102 doctors of different specialties: structure pathology and expert opinion about the effectiveness of NSAIDs (preliminary data of KORONA-2 epidemiological study). *Consilium medicum*. 2013;(9):95-100. (In Russ.)].
4. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
6. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
7. Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):766-72.
8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
9. 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.
10. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. Epub 2006 May 8.
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
12. 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. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
13. 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.]
14. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD004252.
15. Кукушкин МЛ. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. *Consilium medicum*. 2013;(2):89-94. [Kukushkin ML. The modern view on the mechanism of action of Midocalm. *Consilium medicum*. 2013;(2):89-94. (In Russ.)].
16. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al. The use of muscle relaxants in the treatment of osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2008;(2):30-2. (In Russ.)].
17. Лиля АМ. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;(4):291-5. [Lila AM. *Primenenie Aertala (atseklufenaka) v klinicheskoi praktike* [The use of Airtal (aceclofenac) in clinical practice]. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(4):291-5. (In Russ.)].
18. Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Современная ревматология. 2009;3(3):58-65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58-65. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-560
19. 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.
20. 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.
21. 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.)].
22. 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 clinical research AEROPLAN (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.)].
23. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.

Поступила 15.10.2016

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.

Липодерматосклероз как вариант лобулярного панникулита: течение и исходы

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

Цель исследования — изучение течения и исходов липодерматосклероза (ЛДС) как одного из видов панникулита.

Пациенты и методы. Обследовано 38 пациентов (37 женщин и 1 мужчина) в возрасте 54 ± 13 лет с диагнозом ЛДС и длительностью болезни от 2 нед до 20 лет, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2016 гг. Помимо общеклинического обследования проводили иммунологические исследования и ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) вен нижних конечностей. Исходы оценивались как значительное улучшение (полный регресс уплотнений), улучшение (регресс уплотнений достигнут, но за период наблюдения отмечен один рецидив ЛДС), незначительное улучшение (регресс уплотнений достигнут, за период наблюдения отмечено более одного рецидива ЛДС, что потребовало изменения тактики лечения), отсутствие эффекта от проводимой терапии (регресс уплотнений не достигнут), ухудшение состояния.

Результаты. У 38 больных с ЛДС отмечено воспаление подкожной жировой клетчатки голени (100%), асимметричное (55%), на медиальной ее поверхности (92%). При нормальных значениях индекса массы тела (ИМТ) ЛДС регрессировал быстрее ($p=0,04$). За весь период наблюдения рецидив ЛДС отмечен у 16 (42%) больных; медиана развития рецидива составила 3 [1; 6] мес. Развитие рецидива ассоциировалось со слиянием узлов в конгломераты [отношение шансов (ОШ) 4,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–17,8; $p=0,037$] и приемом гидроксихлорохиновых препаратов (ГХ) в дозе <400 мг/сут (ОШ 5,25; 95% ДИ 1,26–21,96; $p=0,019$). Регресс уплотнений достигнут в 39,5% случаев, вероятность его развития была выше при длительности ЛДС к моменту начала терапии ≤ 3 мес (ОШ 14,67; 95% ДИ 1,5–139,8; $p=0,006$) и отсутствии недостаточности клапанов перфорантных вен по данным УЗДГ (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,0–17,0; $p=0,045$).

Выводы. В исследуемой группе ЛДС чаще встречался у женщин среднего возраста с повышенным ИМТ и хронической венозной недостаточностью. Для ЛДС не характерно повышение клинико-лабораторных показателей воспалительной активности. Повышенные значения ИМТ способствовали более длительному регрессу уплотнений. Рецидивы заболевания чаще наблюдались после стресса и нарушения схемы предписанной терапии. Слияние узлов в конгломераты и прием ГХ в дозе <400 мг/сут на протяжении ≥ 6 мес от начала терапии являются факторами риска рецидива ЛДС. Вероятность достижения регресса уплотнений выше у пациентов с длительностью основного заболевания к моменту инициации терапии ≤ 3 мес и отсутствием недостаточности клапанов перфорантных вен по данным УЗДГ.

Ключевые слова: лобулярный панникулит; липодерматосклероз; хроническая венозная недостаточность; течение; исходы; факторы риска рецидива.

Контакты: Наталья Михайловна Савушкина; savushkinanm@mail.ru

Для ссылки: Савушкина НМ, Егорова ОН, Глухова СИ и др. Липодерматосклероз как вариант лобулярного панникулита: течение и исходы. Современная ревматология. 2016;10(4):41–46.

Lipodermatosclerosis as a variant of lobular panniculitis: Course and outcomes
Savushkina N.M., Egorova O.N., Glukhova S.I., Radenska-Lopovok S.G., Belov B.S.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the course and outcomes of lipodermatosclerosis (LDS) as a variant of lobular panniculitis.

Patients and methods. Examinations were made in 38 patients (37 women and one man) aged 54 ± 13 years who had been diagnosed with LDS lasting 2 weeks to 20 years and followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2009–2016. In addition to general clinical examination, the patients underwent immunological studies and lower extremity venous Doppler ultrasonography (DUSG). Outcomes were assessed as a significant improvement (complete regression of indurations), an improvement (regression of indurations was achieved, but there was one recurrence of LDS in the follow-up period), a slight improvement (regression of indurations was achieved, but there was more than one recurrence of LDS, which needed to change treatment policy), no effect of the therapy (no regression of indurations was achieved), and deterioration of health.

Results. The 38 patients with LDS were noted to have subcutaneous fat inflammation in the leg (100%) and asymmetric inflammation (55%) on its medial surface (92%). If the body mass index (BMI) was normal, LDS regressed more rapidly ($p=0.04$). During the entire follow-up period, 16 (42%) patients were observed to have recurrent LDS; the median time to recurrence was 3 [1; 6] months. The development of a recurrence was associated with node merging into conglomerates [odds ratio (OR), 4.33; 95% confidence interval (CI), 1.05–17.8; $p=0.037$] and with the use of hydroxychloroquine (HCQ) agents at a dose <400 mg/day (OR, 5.25; 95% CI, 1.26–21.96; $p=0.019$). Regression of

indurations was achieved in 39.5% of cases, the likelihood of its development was higher when the duration of LDS was ≤ 3 months before therapy initiation (OR, 14.67; 95% CI, 1.5–139.8; $p=0.006$) and in the absence of perforating vein valve incompetence, as evidenced by DUSG (OR, 4.1; 95% CI, 1.0–17.0; $p=0.045$).

Conclusion. In the study group, LDS was more common in middle-aged women with increased BMI and chronic venous insufficiency. The elevated clinical and laboratory parameters of inflammatory activity were not typical of LDS. Higher BMI values contributed to a longer regression of indurations. Recurrences were more frequently observed after stress and due to non-compliance with prescribed therapy. Node merging into conglomerates and use of HCQ < 400 mg/day for ≥ 6 months after therapy initiation are risk factors of recurrent LDS. The likelihood of regression of indurations was higher in patients, in whom the duration of the underlying disease was ≤ 3 months before therapy initiation and perforator vein valve incompetence was absent, as evidenced by DUSC.

Keywords: lobular panniculitis; lipodermatosclerosis; chronic venous insufficiency; course; outcomes; risk factors for recurrence.

Contact: Natalia Mikhailovna Savushkina; savushkinanm@mail.ru

For reference: Savushkina NM, Egorova ON, Glukhova SI, et al. Lipodermatosclerosis as a variant of lobular panniculitis: Course and outcomes. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-41-46>

В настоящее время ревматологу все чаще приходится сталкиваться с таким заболеванием, как липодерматосклероз (ЛДС), который проявляется дегенеративно-дистрофическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и возникает чаще у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности (ХВН). В последние годы данную патологию принято рассматривать как разновидность лобулярного панникулита (Пн), протекающего преимущественно без васкулита. Основные клинические проявления ЛДС — уплотнения на нижней трети одной или обеих голеней, чаще в области медиальной лодыжки, с последующей индурацией, гиперпигментацией кожи и атрофией ПЖК. В дальнейшем, при отсутствии лечения венозной патологии, возможно формирование трофических язв [1–7].

На протяжении многих лет при описании данного состояния применяли различные термины. С. Huriez и соавт. [8] впервые описали ЛДС в 1955 г., назвав его «hypodermatitis sclerodermiformis» и посчитав, что заболевание было вызвано развитием воспаления ПЖК у пациентов с венозной недостаточностью.

Причины возникновения заболевания активно обсуждаются в литературе. А. Cantwell и соавт. [9] попытались найти возможный этиологический инфекционный агент. У 2 пациентов были взяты образцы кожи. В обоих случаях на культуре тканей наблюдали рост эпидермальных стафилококков. В дальнейшем эти результаты подтверждены не были. Некоторые авторы [10–13] предполагают, что ЛДС является синонимом постфлебитических изменений конечностей и, как правило, результатом предшествующего тромбоза глубоких вен. Другие исследователи [14–18] считают, что ЛДС связан с ХВН и, следовательно, должен быть отнесен к группе венозных заболеваний. Согласно классификации В.С. Савельева (2001) [19], ЛДС относится ко 2-му классу ХВН, а по международной классификации хронических заболеваний вен (Clinic, Etiology, Anatomy, Pathophysiology — CEAP) — к классу C4b [20]. Термин «склерозирующий панникулит» был предложен с целью более точного отражения истинной природы процесса [21].

Механизмы развития ЛДС включают нарушения фибринолиза, чрезмерную протеолитическую активность матриксных металлопротеиназ и повышение уровня интерлейкина 8 [4]. Лечение ЛДС затруднено, а отдельные препараты в клинических испытаниях показали различную эффектив-

ность [22–24]. При использовании пентоксифиллина было выявлено снижение агрегации тромбоцитов, уровня фибриногена, а также продукции цитокинов с ингибированием лейкоцитарно-эндотелиальной клеточной реакции [22]. S. Kalia и J.P. Dutz [23] сообщили о возможном уменьшении продукции провоспалительных цитокинов и влиянии на синтез матриксных металлопротеиназ при лечении гидроксихлорохиновыми препаратами (ГХ). J. Jorizzo и соавт. [21] применяли различные лекарственные средства у 6 больных с ЛДС, в том числе ГХ — у 1 и пентоксифиллин — у 2 пациентов, однако клинического улучшения в этих случаях не наблюдали. Информация о дозах указанных препаратов и продолжительности терапии в их работе отсутствует. С. Choonhakarn и S. Chaowattanapanit [7] наблюдали 32 пациента с ЛДС, которые получали только ГХ (максимальная доза $< 6,5$ мг/кг в сутки) и пентоксифиллин (1200 мг/сут). Полное исчезновение боли, оцениваемой с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ боли), имело место у 13 из 30 пациентов. У 4 пациентов отмечена полная клиническая ремиссия. У 2 пациентов произошел рецидив заболевания через 7 и 12 мес после прекращения лечения, сопровождавшийся отеком, покраснением и болью.

Несмотря на многочисленные сообщения, на настоящий момент в литературе мало данных сравнительного анализа различных схем терапии при ЛДС. Также на сегодняшний день отсутствуют работы с описанием факторов риска рецидива ЛДС.

Цель настоящего исследования — оценить исходы и выявить возможные факторы риска рецидива у больных с ЛДС.

Пациенты и методы. В исследование были включены 38 пациентов (37 женщин и 1 мужчина) с диагнозом ЛДС, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2009–2015 гг. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст составил 54 ± 13 лет. Продолжительность заболевания варьировала от 2 нед до 20 лет.

У всех пациентов оценивали ХВН согласно международной классификации CEAP [20] и по классификации, разработанной В.С. Савельевым и соавт. [19]. При характеристике поражения кожи оценивали число и размер пораженных участков, распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность боли по ВАШ, при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Лабораторно-инструментальное исследование вклю-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

чало: общий анализ крови и мочи; биохимические (амилаза, кальций, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, ферритин, IgE), иммунологические (уровень СРБ) показатели, а также компьютерную томографию органов грудной клетки. Исследование сосудистого русла нижних конечностей осуществляли методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с регистрацией линейной скорости кровотока в интересующих венах (бедренные, подколенные, задние большеберцовые, вены стоп) с применением аппарата SAL-50A фирмы Toshiba (Япония) с доплеровской приставкой SDL-01. У больных выполняли биопсию кожи и ПЖК из участка наибольшего поражения с последующим морфологическим исследованием.

Исходы оценивали как значительное улучшение (полный регресс уплотнений), улучшение (регресс уплотнений достигнут, но за период наблюдения отмечен один рецидив ЛДС), незначительное улучшение (регресс уплотнений достигнут, за период наблюдения отмечено более одного рецидива ЛДС, что потребовало изменения тактики лечения), отсутствие эффекта от проводимой терапии (регресс уплотнений не достигнут), ухудшение состояния.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США), включая методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты. Уплотнения впервые возникали после стресса в 7 (18,4%) случаях, ОРВИ/ангины — в 6 (15%), родов, физической нагрузки — в 4 (10,5%), травмы — в 1 (2,6%), инсоляции — в 1 (2,6%), причина не установлена в 19 (50%) случаях. Чаще заболевание дебютировало летом — 16 (42%) случаев, реже весной — 14 (37%), осенью — 4 (10,5%) и зимой — 4 (10,5%).

Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $27,95 \pm 5$ кг/м², увеличение этого показателя выявлялось в 68% случаев. В 60,5% случаев элементы располагались асимметрично, локализовались преимущественно на медиальной (92%) поверхности одной или обеих голени (рис. 1). Стоит отметить, что симметричность поражения чаще встречалась при повышенном ИМТ ($p = 0,007$) и большей длительности ЛДС к моменту обращения в клинику ($p = 0,04$).

Размер уплотнений колебался от 2,5 до 11,5 см, с умеренной болезненностью при пальпации по ВАШ (в 2 случаях > 70 мм ВАШ). Уровень боли по ВАШ был выше у пациентов с длительностью ЛДС < 3 мес на момент обращения в клинику ($p = 0,03$). У 21 (55%) больного элементы сливались в конгломераты разного размера, неправильной формы, которые распространялись на всю нижнюю треть голени. При большем диаметре элементы чаще имели сливной характер ($p = 0,046$; см. таблицу). У 30 (79%) пациентов наблюдали «блюдеобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК, у 26 (68,4%) — «бокаловидную» деформацию нижней трети голени. У 3 (8%) больных зарегистрированы язвенно-некротические изменения кожи и ПЖК, что име-



Рис. 1. Динамика изменений кожи в дебюте заболевания (а, б) и через 2 года после начала терапии (в, г)

ло прямую взаимосвязь с количеством узлов ($p = 0,05$). Развитие ЛДС сопровождалось субфебрильной температурой в 3 (8%) случаях и чаще встречалось при меньшем числе уплотнений ($p = 0,013$). У 12 (31,8%) пациентов артралгий не отмечено, в остальных случаях наблюдалась боль преимущественно в голеностопных, коленных суставах, мелких суставах кистей и/или стоп.

В результате проведенного УЗДГ-исследования сосудистого русла нижних конечностей у 30 (79%) пациентов выявлены признаки ХВН — С4б (по СЕАР) и ПИА (по классификации В.С. Савельева). В 25 (66%) случаях изменения были представлены недостаточностью клапанов перфорантных вен. ХВН чаще отмечалась при нормальном уровне СРБ ($p = 0,035$).

Медианы [25-й; 75-й перцентили] СОЭ и уровня СРБ на момент первого визита в клинику составили 10 [6; 25] мм/ч и 3 [1,8; 7] мг/л соответственно. Повышение СОЭ выявлено у 11 (29%) пациентов и ассоциировалось с наличием язвенно-некротических изменений кожи и ПЖК в 3 (100%) случаях ($p = 0,0047$). Повышение уровня СРБ отмечено у 12 (32%) пациентов и чаще сопровождалось меньшими значениями боли по ВАШ ($p = 0,048$).

Для исключения других вариантов Пн у 7 больных было проведено патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК. Во всех случаях подтверждено наличие ЛДС: в области гиподермы выявлен склероз пограничной зоны клетчатки и склероз артерий мелкого калибра.

Всем пациентам были рекомендованы венотонизирующие (гесперидин и диосмин 1,0 г/сут), нестероидные противовоспалительные (НПВП; диклофенак 150 мг/сут либо мелоксикам 15 мг/сут), антиоксидантные (этилметилгидроксипиридина сукцинат 650 мг/сут) препараты и локальная терапия — НПВП, глюкокортикоиды (ГК), троксерутин/гепарин натрия. В 27 (71%) случаях ГХ (200–600 мг/сут) назначались при первичном визите, азатиоприн 50 мг/сут и циклофосфамид 200 мг/нед внутримышечно — по 1 случаю каждый. У 12 (31,8%) пациентов применяли мезотерапию. При отсутствии эффекта или ухудшении состояния через 3 мес после начала терапии больным дополнительно назначали ГК внутрь в средней дозе $7,9 \pm 2,5$ мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Период наблюдения составил 1 год в 15 (39,5%) случаях и 3–5 лет в 23 (60,5%). За время наблюдения зафиксирован один летальный исход — у пациентки 69 лет через 2 года после первого визита в клинику по причине острой сердечной недостаточности.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных ЛДС ($n=38$)

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	54 ± 13
Пол, мужчины/женщины, n (%)	1 (2)/37 (98)
Длительность заболевания	От 2 нед до 20 лет
Асимметричность поражения, n (%): есть нет	23 (60,5) 15 (39,5)
Боль при пальпации по ВАШ, мм, $M \pm SD$	39 ± 24
Диаметр узлов, см, $M \pm SD$	$7 \pm 4,5$
Число узлов, $M \pm SD$	4 ± 3
Пораженные поверхности голеней, n (%): медиальные переднелатеральные латеральные задние	35 (92) 23 (60,5) 11 (29) 9 (24)
Локализация уплотнений, n (%): голени бедра туловище	38 (100) 1 (2) —
Склонность элементов к слиянию, n (%): есть нет	21 (55) 17 (45)
Симптом «блюдца», n (%): есть нет	30 (79) 8 (21)
Симптом «бокала», n (%): есть нет	26 (68) 12 (32)
Повышение температуры тела, n (%): есть нет	3 (8) 35 (92)
Боль в суставах, n (%): отсутствовала в голеностопных в коленных в мелких суставах кистей и/или стоп	12 (32) 21 (55) 7 (18) 12 (32)
Повышение СОЭ, n (%): есть нет	11 (29) 27 (71)
Повышение уровня СРБ, n (%): есть нет	12 (32) 26 (68)
ХВН, n (%): есть нет	30 (79) 8 (21)
Признаки несостоятельности клапанов вен, n (%): есть нет	25 (66) 13 (34)

Примечание. М — среднее, SD — среднеквадратическое отклонение.

При исследовании в динамике через 1–6 лет регресс уплотнений был достигнут в 15 (39,5%) случаях, а вероятность его развития была выше при длительности ЛДС к моменту начала терапии ≤ 3 мес [отношение шансов (ОШ) 14,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–139,8; $p=0,006$] и отсутствии недостаточности клапанов перфорантных вен по данным УЗДГ (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,0–17,0; $p=0,045$). Признаки язвенно-некротических изменений кожи и ПЖК сохранялись только в 1 случае. При анализе кумулятивной доли пациентов методом Каплана–Мейра установлено, что элементы быстрее регрессировали при нормальных значениях ИМТ (лог-ранговый критерий, $p=0,04$; рис. 2). При исследовании лабораторных данных медианы СОЭ и уровня СРБ составили 11 [8; 20] мм/ч и 2,4 [0,9; 4,84] мг/л соответственно. В результате проведенного УЗДГ-исследования сосудистого русла нижних конечностей признаки ХВН С4b (по СЕАР) и ППА (по классификации В.С. Савельева) выявлены у 28 (74%) пациентов.

За весь период наблюдения рецидив ЛДС отмечен у 16 (42%) больных, медиана развития рецидива составила 3 [1; 6] мес. Причинами рецидива были: стресс ($n=6$), низкая комплаентность и неэффективность предписанной терапии ($n=6$), поднятие тяжести ($n=2$), травма ($n=1$); причина не установлена в 1 случае. Риск рецидива был значимо выше у пациентов со склонностью узлов к слиянию и образованию конгломератов (ОШ 4,33; 95% ДИ 1,05–17,8; $p=0,037$), а также у тех, кто принимал ГХ в дозе <400 мг/сут на протяжении ≥ 6 мес (ОШ 5,25; 95% ДИ 1,26–21,96; $p=0,019$). Пять больных назначенную терапию не принимали, при осмотре в динамике клиническая картина сохранялась прежней.

В целом в течение периода наблюдения значительное улучшение выявлено у 8 (21%) больных, улучшение — у 4 (10%), незначительное улучшение — у 20 (53%), отсутствие эффекта от проводимой терапии — у 1 (3%), ухудшение состояния не отмечалось ни в одном случае. Ни у одного пациента не зафиксировано неблагоприятных реакций на терапию.

Обсуждение. В исследуемой нами выборке ЛДС чаще наблюдался у женщин среднего возраста с повышенным ИМТ и ХВН. Так, соотношение мужчин и женщин было 1:37, а возраст дебюта заболевания — 54 ± 13 лет. Средний ИМТ превышал верхний порог нормы и составлял $27,95$ кг/м². По данным УЗДГ ХВН выявлена у 79% больных. Результаты исследований других авторов также указывают на развитие этой патологии преимущественно у женщин старше 45 лет [18] с повышенным ИМТ [4, 24] и наличием ХВН [18, 25].

Клинический симптомокомплекс характеризовался умеренно болезненными асимметричными уплотнениями с локализацией на медиальных поверхностях голеней, что соответствует данным других авторов [1, 2, 4–7]. Стоит отметить, что симметричность поражения чаще встречалась при повышенном ИМТ и большей длительности ЛДС к моменту обращения в клинику, что позволяет обсуждать прогностически неблагоприятное влияние последних на течение болезни.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Более высокий уровень боли по ВАШ и значимая вероятность обратного развития уплотнений наблюдались у больных с острым течением заболевания (≤ 3 мес) в соответствии с ранее описанной градацией [26]. Согласно последним данным литературы, частота язвообразования, связанного с развитием ЛДС, невелика и составляет 13% [27], что соответствует результатам нашего исследования. Склонность элементов к изъязвлению значимо ассоциировалась с большим количеством узлов и увеличением СОЭ. Повышение концентрации СРБ не отражало активность заболевания, а, напротив, чаще встречалось при меньших значениях уровня боли по ВАШ и отсутствии ХВН.

Одно из наиболее крупных когортных исследований было проведено А. Вгусе и соавт. [18] в клинике Мейо и включало 97 пациентов с острым и хроническим ЛДС. Из них 87% составляли женщины, преимущественно среднего возраста, что свидетельствует в пользу вовлечения эстрогенов в патогенез ЛДС и может объяснить успешное лечение станозололом, который имеет не только антифибринолитические, но и андрогенные свойства. Также показана ассоциация ЛДС с высоким ИМТ (66% при ожирении против 23% в общей популяции США). В результате проведенного нами анализа показана не только ассоциация повышенного ИМТ с ЛДС, но и его неблагоприятная прогностическая значимость в период регресса узлов.

Сообщают о сочетании ЛДС с венозными расстройствами (68%), среди которых наиболее часто встречались венозная недостаточность и венозная гипертензия [15, 28]. В нашем исследовании вероятность достижения регресса уплотнений к моменту контрольного визита пациентов в динамике через 1–6 лет была выше при отсутствии недостаточности клапанов перфорантных вен при первом визите (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,0–17,0; $p=0,045$), что может подтверждать мнение М. Stücker и соавт. [29], полагающих, что ключевым фактором в развитии ЛДС является нарушение микроциркуляции.

За время динамического наблюдения был зафиксирован только один летальный исход, не связанный с основным заболеванием, что говорит об отсутствии влияния ЛДС на жизненный прогноз.

В настоящее время нет единой концепции лечения ЛДС, а опыт применения отдельных препаратов и оценка их влияния на долгосрочный прогноз представлены лишь в немногочисленных публикациях. Американские исследователи наблюдали 32 пациента с ЛДС, которые получали ГХ (максимальная доза $< 6,5$ мг/кг в сутки) и пентоксифиллин (1200 мг/сут). Полное исчезновение боли, оцениваемой с помощью ВАШ, имело место у 13 (43%) пациентов. Отек и эритема полностью регрессировали в 14 (93%) и 24 (86%) случаях соответственно. Язвы зажили во всех 3 случаях.

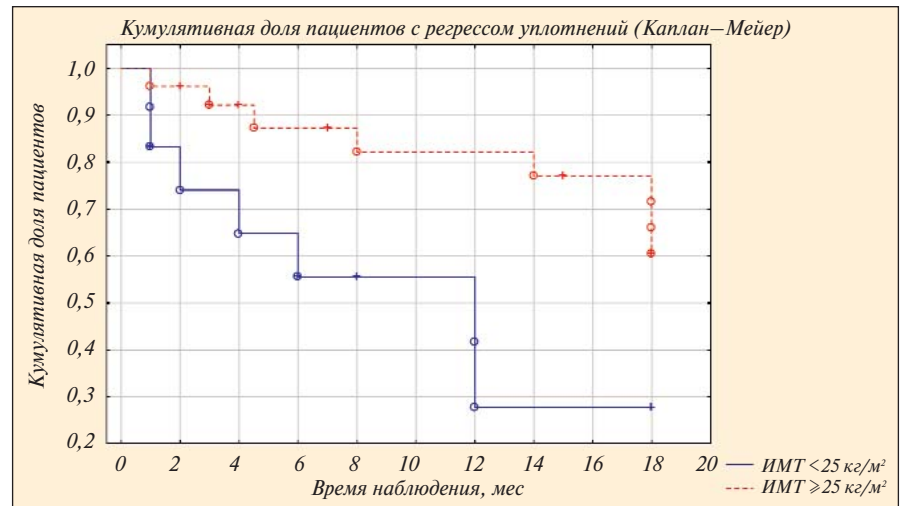


Рис. 2. Зависимость времени регресса ЛДС от ИМТ

У 4 пациентов отмечена полная клиническая ремиссия. У 2 пациентов через 7 и 12 мес после прекращения лечения произошел рецидив заболевания, сопровождавшийся отеком, покраснением и болью. При массе тела пациентов от 70 до 90 кг средние дозы ГХ, предлагаемые авторами, составляли 455–585 мг/сут. Исчезновение боли в 43% случаев и практически полный регресс отека и эритемы подтверждают эффективность данной тактики лечения [7]. Это совпадает с результатами нашего исследования: риск рецидива был выше в подгруппе пациентов, принимавших ГХ в дозе < 400 мг/сут.

Рецидивы заболевания у наших пациентов чаще наблюдались после стресса и нарушения схемы терапии. При проведении статистического анализа установлено, что риск рецидива был выше у пациентов со склонностью узлов к сливанию и образованию конгломератов. Схожие данные были получены в другом исследовании, в котором была показана прямая связь между площадью поражения кожи, связанного с развитием ЛДС, и недостаточным терапевтическим эффектом [15].

В целом назначенная терапия характеризовалась хорошей переносимостью и эффективностью (отсутствие прогрессирования процесса отмечено во всех случаях, недостаточный эффект лечения – в 3%).

Выводы. В исследуемой группе ЛДС чаще наблюдался у женщин среднего возраста с повышенным ИМТ и ХВН. Для ЛДС не характерно увеличение клинико-лабораторных показателей воспалительной активности. Данная патология не влияет на жизненный прогноз. Повышенный ИМТ способствовал более длительному регрессу уплотнений. Рецидивы заболевания у наших пациентов чаще наблюдались после стресса и нарушения схемы терапии. Слияние узлов в конгломераты, а также прием ГХ в дозе < 400 мг/сут на протяжении ≥ 6 мес с момента инициации терапии являются факторами риска рецидива ЛДС. Вероятность достижения регресса уплотнений выше у пациентов с длительностью основного заболевания к моменту начала терапии ≤ 3 мес и отсутствием недостаточности клапанов перфорантных вен по данным УЗДГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin.* 2002;20(3):421-33. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00008-6.
2. Requena C, Sanmartin O, Requena L. Sclerosing panniculitis. *Dermatol Clin.* 2008;26(4):501-4. doi: 10.1016/j.det.2008.06.001.
3. Kasperczak J, Ropacka-Lesiak M, Breborowicz HG. Definition, classification and diagnosis of chronic venous insufficiency – part II. *Ginek Pol.* 2013;84(1):51-5 (In Polish). doi: 10.17772/gp/1540.
4. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther.* 2010;23(4):375-88. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01338.x.
5. Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood.* 2014;124(8):1242-50. doi: 10.1182/blood-2014-03-558478.
6. Morton LM, Phillips TJ. Venous eczema and lipodermatosclerosis. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(3):169-76. doi: 10.12788/j.sder.0026.
7. Choonhakarn C, Chaowattanapanit S. Lipodermatosclerosis: improvement noted with hydroxychloroquine and pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):1013-4. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.942.
8. Huriez C, Legache G, Desmons F, et al. Ulceres de jambes et troubles trophiques d'origine veineuse (données tirées de l'étude d'un millier d'ulcères hospitalisés). *Rev Pract.* 1955;5:2703-21.
9. Cantwell A, Kelso DW, Rowe L. Hypodermatitis sclerodermiformis and unusual acid-fast bacteria. *Arch Dermatol.* 1979;115(4):449-52. doi: 10.1001/archderm.1979.04010040027009.
10. Sheth R, Poonevala V. Lipodermatosclerosis: a postphlebotic syndrome. *Int J Dermatol.* 1997;36:931-2. doi: 10.1111/j.1365-4362.1997.tb04157.x.
11. Burnand K, Clemenson G, Morland M, et al. Venous ipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *BMJ.* 1980;280:7-11. doi: 10.1136/bmj.280.6206.7.
12. Myers K, Ziegenbein RW, Zeng GH, Matthews PG. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: patterns of venous reflux. *J Vasc Surg.* 1995;21:605-12. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70192-3.
13. Lewis J. Treatment of postphlebotic lipodermatosclerosis. *South Med J.* 1990;83:1489-90. doi: 10.1097/00007611-199012000-00032.
14. Kirsner R, Pardes JB, Eaglestein WH, Falanga V. The clinical spectrum of lipodermatosclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:623-7. doi: 10.1016/0190-9622(93)70085-8.
15. Greenberg A, Hasan A, Montalvo BM, et al. Acute lipodermatosclerosis is associated with venous insufficiency. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:566-8. doi: 10.1016/S0190-9622(96)90681-7.
16. Stacey M, Burnand KG, Bhogal BS, et al. Pericapillary fibrin deposit and skin hypoxia precede the changes of lipodermatosclerosis in limbs at increased risk of developing venous ulcer. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(5):372-80. doi: 10.1016/S0967-2109(00)00031-4.
17. Naschitz J, Yeshurun D, Schwartz H, et al. Pathogenesis of lipodermatosclerosis of venous disease: the lesson learned from eosinophilic fasciitis. *Cardiovasc Surg.* 1993;1:524-9.
18. Bruce A, Bennett D, Lohse CM, et al. Lipodermatosclerosis: Review of cases evaluated at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:187-92. doi: 10.1067/mjd.2002.119101.
19. Савельев ВС. Флебология. Москва: Медицина; 2001. 648 с. [Savel'ev VS. *Flebologiya* [Phlebology]. Moscow: Medicine; 2001. 648 p.].
20. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1248-52. doi: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.
21. Jorizzo J, White WL, Zanolli MD, et al. Sclerosing panniculitis: a clinicopathologic assessment. *Arch Dermatol.* 1991;127:554-8. doi: 10.1001/archderm.1991.04510010122016.
22. Bruynzeel I, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol.* 1998;23:168-72. doi: 10.1046/j.1365-2230.1998.00316.x.
23. Kalia S, Dutz, JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:160-74. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00131.x.
24. Gross EA, Wood CR, Lazarus GS, et al. Venous leg ulcers an analysis of underlying venous disease. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):270-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11845.x.
25. Huang TM, Lee JY. Lipodermatosclerosis: a clinicopathologic study of 17 cases and differential diagnosis from erythema nodosum. *J Cutan Pathol.* 2009;36(4):453-60. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.01049.x.
26. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ и др. Липодерматосклероз как разновидность лобулярного паникулита: клинические особенности. *Клиницист.* 2015;9(4):28-34 [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, et al. Lipodermatosclerosis as a kind of lobular panniculitis: clinical features. *Klinitsist.* 2015;9(4):28-34 (In Russ.)].
27. Shiman MI, Pieper B, Templin TN, et al. Venous ulcers: a reappraisal analyzing the effects of neuropathy, muscle involvement, and range of motion upon gait and calf muscle function. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):147-52. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00468.x.
28. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation on matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol.* 1998;111:822-7. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00369.x.
29. Stücker M, Schöbe MC, Hoffmann K, et al. Cutaneous microcirculation in skin lesions associated with chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg.* 1995;21(10):877-82. doi: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00716.x.

Поступила 15.09.2016

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.

Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике

Чамурлиева М.Н.¹, Логинова Е.Ю.², Коротаева Т.В.²

¹Факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить выявляемость псориатического артрита (ПсА) у больных псориазом (Пс) в дерматологической и ревматологической клинике.

Пациенты и методы. В исследование включено 103 больных (47 мужчин, 56 женщин) с различными клиническими формами Пс (средний возраст — $44 \pm 13,69$ года, средняя длительность Пс — $10,7 \pm 10,2$ года). Перед осмотром дерматолога все пациенты заполняли скрининговый опросник mPEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool): значение теста ≥ 3 свидетельствовало о наличии ПсА, < 3 — о его отсутствии. Все пациенты были осмотрены ревматологом для подтверждения/исключения диагноза ПсА, проводили стандартное клинично-инструментальное обследование. Критерии CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) считали «золотым стандартом» диагностики ПсА.

Результаты и обсуждение. По данным опросника mPEST, диагноз ПсА ($mPEST \geq 3$) заподозрен у 60 (58,2%) из 103 пациентов. У 47 (45,6%) из них диагноз ПсА подтвержден по критериям CASPAR. Значение $mPEST < 3$, указывающее на низкую вероятность ПсА, имелось у 43 (41,7%) из 103 больных. В то же время по критериям CASPAR ПсА отсутствовал у 29 (28,2%) из них.

Выводы. Для диагностики ПсА у больных Пс недостаточно использовать только скрининговый опросник mPEST из-за большого количества случаев гипо- и гипердиагностики заболевания. Все пациенты должны быть осмотрены ревматологом в соответствии с ревматологическим стандартом и критериями CASPAR.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; проблемы диагностики; ранняя диагностика; ревматологическая оценка; скрининговый опросник; критерии CASPAR.

Контакты: Мария Нугзаревна Чамурлиева; mchamurlieva@mail.ru

Для ссылки: Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4):47–50.

Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic

Chamurlieva M.N.¹, Loginova E.Yu.², Korotaeva T.V.²

¹Faculty for Postgraduate Training of Health Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹21, Miklukho-Maklai St., Build. 3, Moscow 117198; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to estimate the detection rates of psoriatic arthritis (PsA) in patients with psoriasis (Ps) in a dermatology and rheumatology clinic.

Patients and methods. The investigation included 103 psoriatic patients (47 men, 56 women; mean age, 44 ± 13.69 years) with different clinical forms of Ps (mean duration, 10.7 ± 10.2 years). Before being examined by a dermatologist, all the patients completed a Psoriasis Epidemiology Screening Tool (mPEST) questionnaire: its score of ≥ 3 was indicative of the presence of PsA and that of < 3 showed its absence. All the patients were examined by a rheumatologist to confirm or exclude the diagnosis of PsA and underwent standard clinical and instrumental evaluations. The CASPAR criteria were considered to be a gold standard of PsA diagnosis.

Results and discussion. According to the mPEST questionnaire data, 60 (58.2%) of the 103 patients had a mPEST of ≥ 3 that was an indication for suspected PsA diagnosis. The CASPAR criteria confirmed the diagnosis of PsA in 47 (45.6%) of them. 43 (41.7%) of the 103 patients had a mPEST score of < 3 showing a low probability of having PsA. At the same time, PSA according to the CASPAR criteria was absent in 29 (28.2%) of them.

Conclusion. For the diagnosis of PsA in patients with Ps, it is insufficient to use only the mPEST questionnaire due to the large number of underdiagnosed and overdiagnosed cases of the disease. All patients must be examined by a rheumatologist in accordance with the rheumatologic standard and the CASPAR criteria.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; diagnostic problems; early diagnosis; rheumatologic evaluation; screening questionnaire; CASPAR criteria.

Contact: Maria Nugzarevna Chamurlieva; mchamurlieva@mail.ru

For reference: Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):47–50.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-47-50>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, которое наблюдается у больных псориазом (Пс).

Распространенность ПсА у больных Пс, по данным разных исследователей, варьирует в широких пределах — от 6–7 до 48% [1–3]. В метаанализе, выполненном A Villani и соавт. [4], указано, что распространенность «пропущенного» или недиагностированного ПсА в дерматологической практике в странах Северной Америки и Западной Европы достигает 7–26% (в среднем — 15,5%). По официальной статистике Минздрава России за 2009–2011 гг., доля ПсА среди всех случаев Пс составляет 5,6%, а в общем числе новых случаев Пс — лишь 2,5% [5]. Низкая распространенность ПсА может быть обусловлена недостаточной диагностикой данного заболевания в дерматологических клиниках.

Поскольку в большинстве наблюдений (84%) артрит развивается на фоне Пс, дерматолог играет важную роль в выявлении ПсА у этой категории больных. Наиболее простым методом скрининга являются опросники, один из них — скрининговый опросник mPEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) был недавно модифицирован и опробован в нашей стране [6]. Необходимо отметить, что эффективность скрининга ПсА в дерматологических клиниках в России остается неизвестной.

Целью исследования являлась оценка выявляемости ПсА у больных Пс в дерматологической и ревматологической клинике.

Пациенты и методы. В исследование включено 103 пациента (47 мужчин и 56 женщин, средний возраст — $44 \pm 13,69$ года) с разными клиническими формами Пс (средняя длительность заболевания — $10,7 \pm 10,2$ года), последовательно обратившихся за медицинской помощью в Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Клиники им. В.Г. Короленко на кафедру клинической микологии и дерматовенерологии Российского университета дружбы народов, а также в клинику НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2012 по 2014 г. после подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Все пациенты, включенные в исследование, до осмотра дерматологом заполняли модифицированный скрининговый опросник mPEST для выявления ПсА [6]. Оценивали ответы на 6 вопросов, касающихся состояния опорно-двигательного аппарата. Каждый положительный ответ соответствовал 1, при значении $mPEST \geq 3$ предполагали наличие ПсА, < 3 считали, что ПсА отсутствует.

Во время клинического осмотра дерматолог определял общую площадь псориатического поражения кожи (Body Surface Area, BSA) в процентах [7] и индекс распространенности и тяжести Пс (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [8] в баллах. После заполнения опросника и осмотра дерматологом всех пациентов, независимо от результатов опросника mPEST, направляли на консультацию к ревматологу для клинического осмотра и стандартного лабораторного и инструментального обследования, принятого в ревматологической практике. Диагноз ПсА устанавливал ревматолог на основании соответствия больных критериям CASPAR (ClaASification criteria for Psoriatic Arthritis), которые считали «золотым стандартом» диагностики ПсА [9].

Рассчитывали средние величины ($M \pm m$), чувствительность и специфичность скринингового опросника mPEST

по отношению к критериям CASPAR по формуле; распространенность ПсА и недостаточную его диагностику в процентах. Данные анализировали в программе Statistica 10.

Результаты. У 103 обследованных выявлен Пс умеренной распространенности и тяжести: средние значения индексов BSA и PASI составили $9,32 \pm 13,55\%$ и $15,39 \pm 12,51$ баллов соответственно. Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DQLI) составил $9,42 \pm 6,8$ баллов, что соответствует умеренному влиянию болезни на качество жизни пациентов.

На основании $mPEST \geq 3$ диагноз ПсА заподозрен у 60 (58,2%) из 103 пациентов. По данным ревматологического клинко-инструментального обследования и критериям CASPAR диагноз подтвержден у меньшего числа больных — у 47 (78,3%) из 60, т. е. ложноположительный результат получен у 13 (21,6%) обследованных.

Значение $mPEST < 3$ имелось у 43 (41,7%), что указывало на отсутствие у них ПсА. По данным ревматологического клинко-инструментального обследования и по критериям CASPAR у 29 (67,4%) из этих 43 больных ПсА не подтвердился, а у 14 (32,5%) диагноз был установлен (ложноотрицательный результат; рис. 1).

Таким образом, ПсА выявлен у 61 (59,2%) из 103 больных Пс, причем у 32 (52,4%) из них диагноз был установлен впервые. Чувствительность и специфичность mPEST составили 77 и 69% соответственно. Необходимо отметить, что неверная диагностика (избыточное или недостаточное выявление) ПсА имела место у 27 (26,2%) из 103 пациентов (рис. 2).

Обсуждение. Во всем мире, в том числе в Российской Федерации, заболеваемость ПсА ежегодно увеличивается, растет число инвалидизирующих случаев заболевания. Поэтому у ревматологов вызывает беспокойство низкая насто-

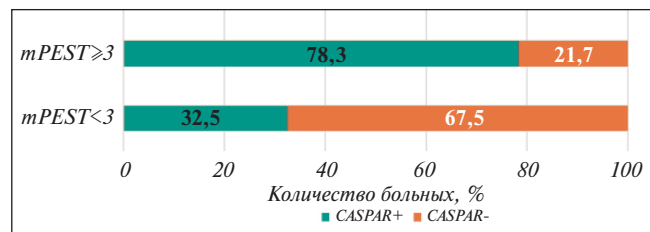


Рис. 1. Соответствие данных mPEST наличию ПсА у больных Пс

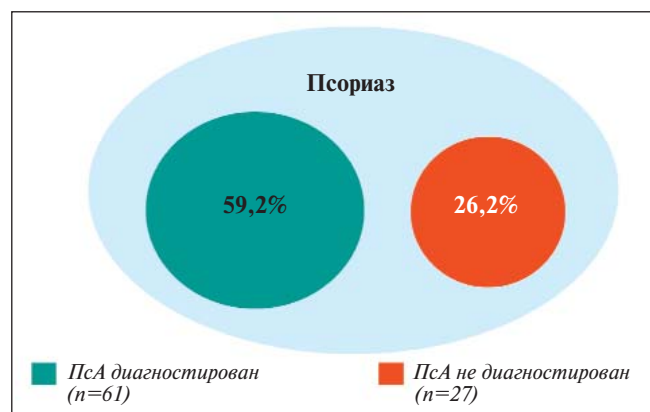


Рис. 2. Распространенность ПсА у больных Пс

роженность дерматологов в отношении этого заболевания у больных Пс, ведь именно дерматологи нередко являются врачами первого контакта для этой категории больных.

Ранняя диагностика ПсА очень важна, о чем свидетельствует проведенный М. Нагооп и соавт. [10] анализ клинических проявлений заболевания в зависимости от сроков первого визита к ревматологу. Оказалось, что запоздалое обращение к ревматологу, даже на 6 мес после появления первых симптомов заболевания, является независимым предиктором развития эрозий и функциональных нарушений у больных ПсА.

В исследовании TICOPA (Tight Control of early Psoriatic Arthritis — Строгий контроль ведения раннего ПсА) показано преимущество раннего назначения активной терапии больным ПсА с длительностью болезни до 2 лет [11].

Сходные данные получены в субанализе данных плацебо-контролируемого исследования PRESTA [12], посвященного оценке эффективности этанерцепта у больных ПсА и средне-тяжелым Пс. Показано, что эффективность терапии была выше у больных ПсА с длительностью болезни менее 2 лет.

В последнее время в дерматологической практике уделяется большое внимание улучшению диагностики ПсА у больных Пс. Разрабатываются различные скрининговые опросники, выявляются предикторы развития ПсА в зависимости от формы Пс (ониходистрофия, Пс кожи волосистой части головы, пахово-периаанальной области, Пс трех областей) [13]. Европейские эксперты в рамках Дельфийского консенсуса предлагают дерматологам уделять больше внимания клиническому проявлению ПсА: в первую очередь периферическому артриту, осевому поражению суставов, дактилиту и воспалительной боли в спине и ягодицах; в меньшей степени — артриту дистальных межфаланговых суставов из-за частого их вовлечения при остеоартрите, а также поражению энтезисов в области пяточных костей из-за сложности их выявления в клинической практике [14].

ПсА характеризуется яркой клинической картиной, которая в большинстве случаев позволяет поставить диагноз только при физикальном осмотре пациента. М.С. Катгемап и соавт. [15], оценившие данные 524 больных Пс, пришли к выводу, что клинический осмотр энтезисов повышает показатель ранней диагностики ПсА с 3,2% (95% ДИ¹ 2,5–3,9) до 4,6% (95% ДИ 3,8–5,4).

В исследовании PREPARE [16] оценивали распространенность ПсА у больных Пс в 34 дерматологических центрах 7 стран Европы и Северной Америки. Полученные данные подтвердили недостаточную выявляемость ПсА дерматологами. Из 949 пациентов с Пс, наблюдавшихся дерматологами, почти у трети (30%) ревматологами был диагностирован ПсА, причем более чем у трети из них (41%) диагноз ПсА был поставлен впервые. Интересно, что ревматологи выявили почти все случаи ПсА только на основании качественно собранного анамнеза и клинического осмотра, применив лабораторные и инструментальные методы обследования только на конечном этапе у нескольких пациентов.

В нашем исследовании ПсА выявлен у 61 (59,2%) из 103 обследованных больных Пс, причем у 32 (52,4%) из них диагноз был установлен впервые, что выше, чем в исследовании PREPARE. При этом уровень «пропущенного» ПсА в

дерматологической клинике в нашем исследовании составил 26,2%, что совпадает с данными М. Нагооп и соавт. [17], которые выявили 29% случаев не диагностированного дерматологами ПсА. В то же время, по данным австралийских дерматологических центров, случаи неустановленного ПсА встречались значительно реже — 9%, что, возможно, связано не только с лучшим взаимодействием с ревматологами, но и с использованием другого, более подробного скринингового опросника — PASE (Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation) [18].

Действительно, в последнее время делается акцент на необходимости активного выявления ПсА в целевой группе больных Пс. Так, L. Elder и соавт. [19] в крупном проспективном наблюдении, включавшем 464 пациентов с Пс и длившемся 8 лет, показали, что ежегодных случаев выявления ПсА было больше, чем ожидалось, — 2,7 (95% ДИ 2,1–3,6) на 100 пациентов с Пс. При этом предикторами развития ПсА были тяжелый Пс, низкий уровень образования больных, применение ретиноидов в анамнезе, поражение ногтей и наличие увеита. Авторы делают вывод о необходимости регулярного, не реже 1 раза в год, скрининга больных Пс на наличие ПсА.

С целью улучшения диагностики применяются скринирующие опросники, заполняемые пациентами во время визита к врачу, чувствительность и специфичность которых может различаться. В нашем исследовании оценены чувствительность и специфичность опросника mPEST, которая оказалась несколько ниже, чем у оригинального PEST: 77/69% против 92/78% соответственно [20]. В исследованиях CONTES [21], в котором сравнивали три скрининговых опросника в 10 дерматологических центрах, а также J. Walsh и соавт. [22], которое проводилось преимущественно дерматологами, продемонстрированы более низкая чувствительность и специфичность оригинального PEST — 76,6/37,2% и 85/45% соответственно. Такие различия авторы связывают, как с гетерогенностью клинических проявлений ПсА, так и с возможностью развития при Пс разнообразных заболеваний костно-мышечной системы, которые также выявляются с помощью данных опросников. Это мнение перекликается с результатами, полученными нами некоторое время назад в совместном исследовании по выявлению ПсА у больных Пс в дерматологической клинике с привлечением ревматологов [23]. Действительно оказалось, что у больных Пс, кроме ПсА, в ряде случаев могут развиваться ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит или системное заболевание соединительной ткани. Таким образом, данные, полученные почти одновременно в независимых центрах в разных странах, демонстрируют, что большие перспективы для улучшения диагностики ПсА у больных Пс открываются при использовании междисциплинарного подхода.

Заключение. ПсА, как и Пс, является важной медицинской и социально-экономической проблемой, оказывая неблагоприятное влияние на физическое и психоэмоциональное здоровье пациентов, которые нередко находятся в молодом, трудоспособном возрасте.

В то же время необходимо отметить, что проблема диагностики ПсА существует не только в Российской Федерации, но и в других странах. Традиционная организация наблюдения и обследования больных Пс и, соответственно, большинства пациентов с ПсА на фоне Пс предусмат-

¹ДИ — доверительный интервал.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ривает, как правило, лишь визиты к дерматологу, который не всегда может адекватно оценить клиническую ситуацию и провести необходимое обследование, не говоря уже о лечении, которое должно назначаться совместно с ревматологом. Только ранняя диагностика ПсА, осуществля-

емая совместно дерматологом и ревматологом, позволит своевременно начать лечение и сохранить трудоспособность больных. ПсА, возникающий у больных Пс, — ситуация, которая наглядно демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

- Gladman DD. Psoriatic arthritis from Wright's era until today. *J Rheumatol. Suppl.* 2009 Aug;83:4-8. doi: 10.3899/jrheum.090209.
- Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):729-35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023. Epub 2013 Aug 24.
- Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 May;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x. Epub 2009 Feb 4.
- Villani A, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Aug;73(2):242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001. Epub 2015 Jun 6.
- Мишина ОС, Коротаева ТВ, Стародубов ВИ, Насонов ЕЛ. Заболеваемость псориатическим артритом в России: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):251-7. [Mishina OS, Korotaeva TV, Starodubov VI, Nasonov EL. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):251-7. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-251-257
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Особенности поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). Вестник последипломного медицинского образования. 2014;(2):16-20. [Chamurliева MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Characteristics of lesions osteoarticular system in patients with psoriasis according to the screening questionnaire PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2014;(2):16-20. (In Russ.)].
- Thomas CL, Finlay AY. The «handprint» approximates to 1% of the total body surface area whereas the «palm minus the fingers» does not (letter). *Br J Dermatol.* 2007 Nov;157(5):1080-1. Epub 2007 Sep 13.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
- Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1045-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858. Epub 2014 Feb 13.
- Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SR, et al. The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Mar 21;14:101. doi: 10.1186/1471-2474-14-101.
- Krikham B, de Vlam K, Li W, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jan-Feb;33(1):11-9. Epub 2014 Dec 22.
- Azevedo VF, Buiar PG. Risk factors and predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2013 Mar-Apr;88(2):233-6. doi: 10.1590/S0365-05962013000200008.
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Aug;28 Suppl 5:27-32. doi: 10.1111/jdv.12563.
- Karremans MC, Weel EM, der Ven M, et al. Prevalence of Psoriatic Arthritis in Primary Care Patients With Psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Apr;68(4):924-31. doi: 10.1002/art.39530.
- Mease JP, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):729-35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023. Epub 2013 Aug 24.
- Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):736-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706. Epub 2012 Jun 23.
- Spelman L, Su JC, Fernandez-Penas P, et al. Frequency of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients in Australian dermatology practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Nov;29(11):2184-91. doi: 10.1111/jdv.13210. Epub 2015 Sep 14.
- Elder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Apr;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494.
- Ibrahim G, Buch M, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun;27(3):469-74.
- Coates L, Aslam T, Al Balushi F, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):802-7. doi: 10.1111/bjd.12190.
- Walsh J, Callis Duffin K, Krueger G, et al. Limitations in screening instruments for psoriatic arthritis: a comparison of instruments in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):287-93. doi: 10.3899/jrheum.120836. Epub 2013 Feb 1.
- Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Мирович ОВ и др. Трудности дифференциальной диагностики поражения костно-мышечной системы у больной псориазом на ранней стадии заболевания. Вестник последипломного медицинского образования. 2013;(2):22-6. [Chamurliева MN, Loginova EYu, Mirovich OV, et al. The difficulties of differential diagnostics of lesions of the musculoskeletal system in a patient with psoriasis at an early stage of the disease. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya.* 2013;(2):22-6. (In Russ.)].

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Оптимизация клинко-инструментальных методов диагностики в выявлении раннего псориатического артрита у больных псориазом». Заседание Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов от 19.06.2012.

Поступила 30.09.2016

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.

Клиническая гетерогенность раннего псориатического артрита

Бадокин В.В.¹, Трошкина И.А.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹123836, Москва, Баррикадная ул., 2/1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — выявить характерные симптомы и синдромы ранней стадии псориатического артрита (рПсА), имеющие кардинальное значение для ранней диагностики этого заболевания.

Пациенты и методы. Обследован 51 больной с давностью ПсА до 2 лет (в среднем — 12 мес). Диагноз ПсА устанавливался на основании общепринятых критериев CASPAR и отечественных критериев, разработанных экспертным методом. Для выявления воспалительной активности использовали общепринятые современные критерии, включая число болезненных и припухших суставов, индекс DAS28, значения острофазовых показателей. Оценка кожного синдрома осуществлялась с использованием индекса PASI. Проводили рентгенографию кистей, дистальных и проксимальных отделов стоп, таза и других пораженных суставов, а также магнитно-резонансную томографию дистальных отделов кистей/стоп. Для оценки энтезопатии использовали индекс MASES и редуцированный счет GUESS.

Результаты. Выявлены варианты суставного синдрома рПсА в зависимости от длительности заболевания. Определены характерные особенности артрита, спондилита, энтезита, дактилита, их диагностическая значимость и ассоциации с другими проявлениями в первые 2 года ПсА. Определена взаимосвязь дерматита и псориатической онихопатии с клинической картиной суставного синдрома.

Выводы. рПсА характеризуется выраженной гетерогенностью суставного синдрома с преимущественно моно/олигоартритическим и полиартритическим суставным синдромом. Значимыми признаками являются энтезит и дактилит, которые служат факторами риска неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; чувствительность симптомов; энтезит; дактилит; псориатический артрит; псориатический спондилит.

Контакты: Владимир Васильевич Бадокин; vbadokin@yandex.ru

Для ссылки: Бадокин ВВ, Трошкина ИА. Клиническая гетерогенность раннего псориатического артрита. Современная ревматология. 2016;10(4):51–56.

Clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis

Badokin V.V.¹, Troshkina I.A.²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123836; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to reveal the characteristic symptoms and syndromes of early-stage psoriatic arthritis (ePsA), which are pivotal to its early diagnosis.

Patients and methods. Fifty-one patients with a PsA duration of less than 2 years (mean 12 months) were examined. The diagnosis of PsA was established on the basis of the conventional CASPAR criteria and the Russian criteria developed by the expert method. The conventional current criteria, including the number of tender and swollen joints, DAS28, values of acute-phase indicators, were used to detect inflammatory activity. Skin syndrome was evaluated using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). X-ray study of the hands, distal and proximal feet, pelvis, and other involved joints and MRI of the distal hands/feet were performed. The Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) and reduced GUESS were used to assess enthesopathy.

Results. The types of articular syndrome in ePsA were identified in accordance of the duration of the disease. The authors determined the characteristic features of arthritis, spondylitis, enthesitis, and dactylitis, their diagnostic value and associations with other manifestations in the first 2 years of PsA. There was a relationship of dermatitis and psoriatic onychopathy to the clinical picture of articular syndrome.

Conclusion. ePsA is characterized by marked heterogeneity of articular syndrome with predominantly mono/oligoarthritic and polyarthritic articular syndrome. The significant signs are enthesitis and dactylitis, which serve as risk factors for the unfavorable course of the disease.

Keywords: early psoriatic arthritis; sensitivity of symptoms; enthesitis; dactylitis; psoriatic arthritis; psoriatic spondylitis.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin; vbadokin@yandex.ru

For reference: Badokin VV, Troshkina IA. Clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):51–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-51-56>

Псориатический артрит (ПсА) является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Это заболевание характеризуется выраженным полиморфизмом клинической картины и приводит к развитию деструктивного артрита, энтезита, дактилита, сакроилиита, спондилоартрита (СпА), а также к многочисленным системным проявлениям [1, 2]. ПсА входит в круг HLA-B27-ассоциированных заболеваний, объединенных в группу СпА. В то же время это заболевание отличается от анкилозирующего спондилита (АС) и других СпА выраженной гетерогенностью клинических проявлений.

Псориаз и ПсА встречаются повсеместно. Этот дерматоз поражает от 1 до 3% населения земного шара, а артрит, спондилит или энтезопатия наблюдаются у 14–47% больных псориазом [3, 4]. Распространенность ПсА в общей популяции составляет от 0,04 до 1,4% [5, 6].

В связи с наличием широкого спектра клинических проявлений данного заболевания в настоящее время нет единой общепринятой классификации, которая охватывала бы все его аспекты. J.M. Moll и V. Wright [7] предложили клиническую классификацию ПсА, в которой выделено пять основных форм поражения опорно-двигательного аппарата:

- асимметричный олигоартрит;
- артрит дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей и стоп;
- симметричный полиартрит (ревматоидоподобный);
- мутилирующий артрит;
- АС с поражением или без поражения периферических суставов.

В последнее время все больше внимания уделяется изучению ранней стадии этого заболевания. Моно- и олигоартрит чаще характеризует дебют ПсА, хотя ограниченное поражение суставов может встречаться на протяжении всего заболевания. R. Queiro-Silva и соавт. [8] наблюдали у больных ранним ПсА (рПсА) в течение первого года болезни олигоартритический вариант суставного синдрома в 42% случаев, полиартритический – в 28%, спондилоартритический – в 23%. К 10-му году наблюдения олигоартрит все еще имел место у 39% больных, полиартрит – у 34%, спондилит – у 24% и мутилирующий артрит – у 3%. По данным другого исследования, при рПсА также преобладал олигоартритический вариант (74%), существенно реже встречались полиартритический (13%) и спондилоартритический (13%) варианты [9]. Излюбленной локализацией моно- и олигоартрита являются суставы нижних конечностей (что характерно для всех СпА). При этом варианте суставного синдрома крайне редко наблюдаются выраженная боль, как и быстрое рентгенологическое прогрессирование; обычно он ассоциируется с минимальной воспалительной активностью и имеет доброкачественное течение.

Полиартритический вариант суставного синдрома при ПсА, напротив, чаще встречается на более поздних стадиях заболевания – в 40–68% случаев [8, 10]. P.S. Helliwell и соавт. [11], изучая больных ПсА и ревматоидным артритом (РА), установили, что полиартритический (ревматоидоподобный) вариант суставного синдрома имеет больше общих черт с другими СпА, чем с РА. Это относится к наличию характерных для ПсА экстраартикулярных проявлений (в частности, часто встречающейся энтезопатии), дактилита, артрита ДМФС, спондилита, типичных рентгенологических

признаков поражения суставов и позвоночника (различные виды костной резорбции, сакроилиит, паравертебральные оссификаты). Полиартритический вариант ассоциирован с высокой воспалительной активностью, быстрым рентгенологическим прогрессированием заболевания и является маркером неблагоприятного прогноза.

Артрит ДМФС – специфический признак ПсА, встречающийся у 35–70% больных. Изолированное поражение ДМФС диагностируется крайне редко ($\leq 2\%$ случаев). Поражение ДМФС на ранней стадии ПсА наблюдается у 38–39% больных и имеет большое диагностическое значение [12, 13].

R. Queiro-Silva и соавт. [8] выявили у больных рПсА ассоциацию артрита ДМФС с эрозивным процессом. В другом исследовании, включавшем 129 больных рПсА, было установлено, что поражение ДМФС сопровождалось более высокими острофазовыми показателями, энтезитом и дактилитом, хотя рентгенологически костно-суставная деструкция по индексу Sharp, а также частота выявления сакроилиита были у больных с этой локализацией артрита примерно такими же, как и в группе больных без поражения ДМФС [12]. По данным большинства авторов, на ранней и поздней стадиях заболевания артрит ДМФС ассоциирован с псориатической ониходистрофией, и этот стигмат обладает высокой диагностической значимостью [14].

Гетерогенность ПсА проявляется не только поражением периферических суставов, но и вовлечением в патологический процесс осевого скелета, для которого также характерен ряд особенностей. Воспалительный процесс при этом заболевании локализуется в крестцово-подвздошном сочленении, суставах и связках позвоночника, межпозвоночных дисках, паравертебральной ткани. Распространенность спондилита при длительно текущем ПсА составляет приблизительно 40–51%, а частота сакроилиита варьирует от 19 до 85% [15]. В то же время сакроилиит в первые 2 года болезни выявляется у 17–29% больных по данным рентгенологического исследования и у 30% – по данным сцинтиграфии [16]. При рПсА у 10–20% больных наблюдаются только клинические симптомы спондилита без соответствующей рентгенологической картины, а спондилоартритический вариант (когда в клинической картине доминирует поражение позвоночника) диагностируют лишь у 2% больных рПсА [17]. По сведениям других авторов, распространенность такого варианта суставного синдрома при рПсА со средней длительностью заболевания 12 мес составила 4–23%.

Остеолитический вариант суставного синдрома с развитием мутилирующего артрита – одно из наиболее значимых и характерных проявлений ПсА. Особенностью клинической и рентгенологической картины ПсА является наличие акрального и внутрисуставного остеолита. Распространенность остеолитического варианта при длительно текущем ПсА составляет 5–14% [18]. Однако для развития остеолитического (мутилирующего) артрита требуется значительное время, и при ранней стадии ПсА он не встречается [19].

Пациенты и методы. Нами проанализированы данные 51 больного рПсА с длительностью заболевания < 2 лет, обратившегося за помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой в период с 2008 по 2011 г. (табл. 1). Диагноз ПсА устанавливался на основании общепринятых критериев ПсА CASPAR [20] и отечественных критериев, разработанных экспертным методом [1]. Все больные подписали

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст больных рПсА варьировал от 19 до 72 лет; соотношение мужчин и женщин было примерно равным (51 и 49% соответственно). Медиана [25-й; 75-й перцентили] давности заболевания составила 12 [5; 17] мес, при этом у 19 (37,3%) больных рПсА она достигала 0–6 мес, у 13 (25,5%) – 7–12 мес и у 19 (37,3%) – 13–24 мес.

Среднее значение индекса DAS28 равнялось $4,7 \pm 1,5$, при этом умеренная воспалительная активность наблюдалась у 36% больных рПсА, высокая – у 45%.

Для анализа воспалительной активности использовались общепринятые современные критерии, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), комбинированный индекс DAS28 и индекс активности спондилита BASDAI. Оценка кожного синдрома проводилась с использованием индекса активности и распространенности псориаза PASI по T. Fredriksson и соавт. (1978).

В исследовании также учитывались высокочувствительные признаки ПсА, такие как осевой артрит (поражение трех суставов одного пальца) и дактилит (диффузное утолщение всего пальца). При оценке дактилита обращали внимание на локализацию пораженных пальцев (кисти и/или стопы), их число (множественный дактилит – три пальца и более), а также длительность воспалительного процесса (≤ 3 мес – острое течение, ≥ 3 мес – хроническое течение).

При оценке энтезопатии использовался счет энтезитов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [21]. Максимальный счет при этом методе составляет 13 баллов. Учитывалась также болезненность в области плантарного апоневроза.

Изучение общеклинических, биохимических показателей крови и анализов мочи проводились унифицированными методами. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным нефелометрическим методом на анализаторе BN Pro-Spec (Siemens, Германия; вЧСРБ; верхняя граница нормы – 5 мг/л).

Проводилось рентгенологическое исследование кистей, стоп, таза, а также, по показаниям, других суставов и позвоночника. Рентгенологическая стадия определялась по Steinbroker. Для количественной оценки степени выраженности костно-хрящевой деструкции использовался метод Sharp/van der Heijde, модифицированный для ПсА (2005).

Для оценки патологических изменений с помощью УЗИ применяли редуцированный счет GUESS, который учитывал утолщение ахиллова сухожилия $\geq 5,29$ мм, утолщение плантарного апоневроза $\geq 4,4$ мм, преахилловый бурсит, эрозии и энтезофиты задней и нижней поверхностей пяточной кости. Билатерально патологические изменения в

Таблица 1. Клиническая характеристика больных рПсА ($n=51$)

Показатель	Значение
Пол	26/25
Средний возраст, годы, $M \pm \sigma$	$41,0 \pm 12,9$
Длительность псориаза, годы, $M \pm \sigma$	$10,5 \pm 1,5$
Длительность ПсА, годы, $M \pm \sigma$	$1,0 \pm 0,6$
Клинико-анатомический вариант суставного синдрома, n (%):	
олигоартритический	22 (43,1)
полиартритический	17 (33,3)
дистальный	8 (15,7)
спондилоартритический	4 (7,8)
остеолитический	0
Воспалительная активность (DAS28), баллы, $M \pm \sigma$	$4,7 \pm 1,5$
Рентгенологическая стадия артрита по Steinbroker, n (%):	
I	13 (25,5)
IIА	25 (49)
IIБ	5 (9,8)
III	2 (3,9)
Стадия сакроилиита (Dale), n (%):	
I	10 (19,6)
IIА–IIБ	16 (31,4)
III	3 (5,9)

Примечание. М – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Использованы парные критерии Фишера (χ^2) и Уилкоксона (здесь и в табл. 3).

каждой исследуемой точке оценивали в 1 балл, при этом максимальный счет составил 14 баллов.

Магнито-резонансная томография (МРТ) дистальных отделов кистей/стоп проводилась с использованием аппарата 0,2 T Artoscan (ESAOTE Biomedica, Италия) с получением T1- и T2-взвешенных изображений (без внутривенного контрастирования гадолинием). Осуществлялась полуколичественная оценка синовита, теносиновита, отека мягких тканей, отека костного мозга, кист, эрозий.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel, статистического пакета Statistica 6.0 и EpiInfo, версия 5, с применением простых описательных статистик. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$). Для признаков, не отвечающих нормальному распределению, применялись медиана (Me) и межквартильный интервал [25-й; 75-й перцентили]. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика больных рПсА представлена в табл. 1.

Первые 2 года клинической манифестации ПсА были условно разделены на четыре периода: 0–3; 4–6; 7–12 и 13–24 мес (табл. 2). Вариант суставного синдрома ассоциировался с длительностью заболевания. В первые 3 мес олигоартритический вариант суставного синдрома наблюдался у преобладающего большинства больных (74,5%), при этом полиартритический вариант выявлялся существенно реже

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика вариантов суставного синдрома в зависимости от давности заболевания при рПсА, n (%)

Вариант суставного синдрома	0–3 мес (n=51)	4–6 мес (n=45)	7–12 мес (n=30)	12–24 мес (n=21)
Олигоартритический	38 (74,5)	26 (57,8)	10 (33,3)	6 (28,6)
Полиартритический	7 (13,7)	12 (26,6)	12 (40)	10 (47,6)
Дистальный	3 (5,9)	4 (8,9)	5 (16,7)	3 (14,3)
Спондилоартритический	3 (5,9)	3 (6,7)	3 (10)	2 (9,5)
Воспалительная боль в позвоночнике	8 (15,7)	9 (20)	13 (43,3)	12 (57,1)

(13,7%). По мере развития заболевания частота олигоартрита уменьшалась, а полиартрита — существенно увеличивалась. Спустя 3 и 6 мес после начала заболевания ограниченное поражение суставов имелось соответственно у 74,5 и 58% больных; к концу 2-го года олигоартрит наблюдался у 28,6% больных, а полиартрит — у 47,6%. Также увеличивалась распространенность дистального (с 5,9 до 14,3%) и спондилоартритического (с 5,9 до 9,5%) вариантов, но различия были недостоверными. Хотя для этого заболевания характерно ограниченное число пораженных суставов, все же множественное поражение (полиартритический вариант суставного синдрома) уже к концу 1-го года встречалось существенно чаще.

Анализируя взаимосвязь кожного и суставного синдромов при рПсА, следует отметить, что средняя длительность псориаза при рПсА составила $10,5 \pm 1,5$ года. У больных преобладал ограниченный и распространенный вульгарный псориаз (60,8%), тогда как экссудативный псориаз встречался значительно реже (23,5%), и еще реже (5,9%) — пустулезный. Псориазическая ониходистрофия кистей и/или стоп выявлена у половины больных, при этом чаще отмечалось поражение ногтевых пластинок кистей и стоп (35,1%), значительно реже — изолированное поражение кистей (7%) или стоп (10,5%).

Дебют ПсА с кожного синдрома наблюдался у подавляющего большинства больных (78,4%). У 11,8% больных рПсА заболевание дебютировало с артрита, при этом дерма-

тоз появлялся в среднем через 6 мес. Взаимосвязь появления/обострения псориазических высыпаний с развитием суставного синдрома или с его обострением отмечена у 28 (55%) больных рПсА.

При рассмотрении взаимосвязи степени тяжести псориаза с клиническими и лабораторными показателями заболевания выявлено, что индекс PASI был выше у больных с онихопатией ($9,8 \pm 2,2$), чем без нее ($3,3 \pm 0,7$; $p=0,004$). Онихопатия в свою очередь ассоциировалась с энтезитом и артритом ДМФС. Так, у больных с псориазическим поражением ногтевых пластинок энтезит по данным УЗИ был выявлен чаще, чем у больных без онихопатии (73 и 44% соответственно; $p=0,04$). Псориазическая ониходистрофия чаще встречалась и у больных с артритом ДМФС по сравнению с группой больных без поражения суставов данной локализации (72,2 и 39,4% соответственно; $p=0,01$).

Артрит ДМФС имелся у 18 (35,3%) больных рПсА, при этом дистальный вариант суставного синдрома (>50% поражения суставов данной локализации) наблюдался у 8 (15,7%) больных. Основная группа больных с поражением ДМФС не отличалась от группы сравнения (без поражения этих суставов) по таким показателям, как длительность ПсА и псориаза, а также тяжесть и распространенность дерматоза (табл. 3). В то же время псориазическое поражение ногтевых пластинок достоверно чаще встречалось в основной группе, чем в группе сравнения: 13 (72,2%) и 13 (39,4%) соответственно ($p=0,01$).

У больных с поражением ДМФС, кроме артрита этой локализации, наблюдалось также множественное поражение крупных и мелких суставов кистей и стоп. У них выявлялись и более высокая воспалительная активность по индексу DAS28, а также более тяжелая степень костно-хрящевой деструкции. Так, в группе с поражением ДМФС эрозии данной локализации имелись у 4 (22,2%) больных, тогда как в группе без поражения ДМФС — только у 1 (2,7%; $p=0,03$). В этой группе была выявлена ассоциация артрита ДМФС с индексом Sharp/van der Heijde ($r=0,45$; $p=0,001$). При детальном изучении клинического значения артрита ДМФС у больных рПсА выявлена взаимосвязь артрита ДМФС с ЧБС ($r=0,43$; $p=0,001$), ЧПС ($r=0,47$;

Таблица 3. Клинико-инструментальная характеристика больных рПсА с артритом ДМФС и без него, $M \pm \sigma$

Признак	Больные с поражением ДМФС (n=18)	Больные без поражения ДМФС (n=33)	p
Длительность ПсА, годы	$1,1 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	0,1
Длительность псориаза, годы	$10,6 \pm 3,0$	$10,5 \pm 1,3$	0,8
ЧБС	$16,3 \pm 2,1$	$8,8 \pm 1,6$	0,01
ЧПС	$13,6 \pm 2,3$	$5,2 \pm 0,9$	0,001
СОЭ	$26,9 \pm 3,4$	$22,2 \pm 2,7$	0,1
вчСРБ	$25,8 \pm 13,7$	$30,0 \pm 6,9$	0,5
DAS28	$5,2 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,3$	0,03
PASI	$6,1 \pm 1,7$	$6,4 \pm 1,7$	0,6
Индекс Sharp/van der Heijde	$44,4 \pm 8,4$	$19,1 \pm 4,7$	0,001

$p=0,0001$), энтезитом по данным УЗИ ($r=0,40$; $p=0,001$), DAS28 ($r=0,30$; $p=0,002$).

Дактилит служит высокочувствительным и частым признаком ПсА как в продвинутой, так и в ранней стадии заболевания. Он представляет собой диффузное утолщение пальцев кистей и/или стоп, часто со значительным ограничением сгибания, незначительной болезненностью и характерной синюшно-багровой окраской кожных покровов. В обследованной нами когорте дактилит был выявлен у 49% больных рПсА, при этом изолированный дактилит кистей наблюдался у 5,9% пациентов, стоп — у 35,3% и множественный дактилит у — 15,7%.

При анализе взаимосвязи дактилита с клинико-лабораторными показателями рПсА отмечена его ассоциация с воспалительной активностью заболевания ($r=0,29$; $p=0,03$), деструктивным процессом в суставах кистей и стоп ($r=0,33$; $p=0,02$), а также с энтезитом по данным МРТ ($r=0,70$; $p=0,0001$).

Высокоспецифичным показателем ПсА является энтезит и как частное его выражение — мягкий отек в области кистей и/или стоп. Данные симптомы выявлялись у больных ПсА уже в первые месяцы заболевания, и с течением времени частота их увеличивалась. Методом MASES с включением плантарного апоневроза энтезит определялся у 22 (43,1%) больных рПсА. Значения индекса MASES колебались от 1 до 8 баллов, в среднем — $2,6 \pm 0,5$ балла.

При изучении значимости индекса MASES был проведен корреляционный анализ, который выявил взаимосвязь данного индекса с некоторыми клиническими и лабораторными показателями ПсА. Так, у больных рПсА индекс MASES ассоциировался с ЧБС ($r=0,31$; $p=0,03$), ЧПС ($r=0,29$; $p=0,04$), индексами BASDAI ($r=0,34$; $p=0,02$) и BASFI ($r=0,39$; $p=0,02$), а также индексом воспалительной активности заболевания — DAS28 ($r=0,31$; $p=0,03$).

Обсуждение. По нашим данным, у больных с продолжительностью заболевания до 2 лет чаще наблюдались олигоартритический (43,1%) и полиартритический (33,3%) варианты суставного синдрома, реже — спондилоартритический (7,8%) и дистальный (15,7%). В настоящем исследовании у больных рПсА не выявлено таких характерных для ПсА признаков, как остеолит или анкилозирование суставов, для развития которых требуется более длительный период заболевания. В первые 3 мес ПсА олигоартритический вариант суставного синдрома отмечался у преобладающего большинства больных (74,5%), при этом полиартритический вариант наблюдался существенно реже (13,7%). С увеличением длительности заболевания возрастало множественное поражение суставов, и к концу 2-го года олигоартрит имелся только у 28,6% больных, а полиартрит — у 47,6%. Одновременно увеличивалась распространенность дистального и спондилоартритического вариантов, хотя различия были незначительными.

В изучаемой когорте артрит ДМФС сопровождался изменением формы дистальной фаланги в виде «барабанной палочки», синюшно-багровой окраской кожных покровов над суставами и незначительной болезненностью при пальпации и движениях. Дистальный вариант суставного синдрома (преимущественное поражение суставов данной локализации, $\geq 50\%$) наблюдался у 15,7% больных рПсА, хотя артрит ДМФС во всей когорте был выявлен у 35,3%.

Проведенные сопоставления артрита ДМФС с клиническими проявлениями рПсА выявили взаимосвязь с такими клинико-лабораторными показателями, как ЧПС и ЧБС, воспалительной активностью по показателю DAS28, а также с энтезитом. Кроме того, показана отчетливая ассоциация и с индексом Sharp/van der Heijde, как и в исследовании С.О. Красненко и соавт. [22].

Артрит этой локализации ассоциировался с псориатической онихопатией. Так, онихопатия чаще встречалась в группе больных с артритами ДМФС, чем в группе больных без поражения суставов данной локализации (75 и 40,5% соответственно; $p=0,01$). Взаимосвязь артрита ДМФС с дактилитом и энтезитом еще раз подтверждает, что ПсА является энтезис-ассоциированным заболеванием с рядом высокоспецифичных взаимообусловленных симптомов и синдромов.

По мнению многих авторов, артрит ДМФС является высокочувствительным признаком ПсА, который встречается у 35–70% больных [9, 12] и может быть единственной локализацией суставного синдрома. Поражение ДМФС на ранней стадии ПсА выявляется у 38–39% больных. D. Kane и соавт. [12] при изучении 129 больных рПсА установили, что поражение ДМФС ассоциировано с более высокими острофазовыми показателями, энтезитом и дактилитом. R. Queiro-Silva и соавт. [8] выявили ассоциацию артрита ДМФС с эрозивным процессом у больных рПсА. Как на ранней, так и на поздней стадии заболевания артрит ДМФС сочетается с псориатической ониходистрофией, что является важным энтезис-ассоциированным стигматом ПсА и имеет большое значение для его диагностики. Такие же данные были получены и в нашем исследовании.

Не менее важный клинический и диагностический признак ПсА — дактилит. В обследованной нами когорте дактилит выявлен у 49% больных рПсА. Дактилит, или «сосискообразные» пальцы, рассматривается как один из кардинальных признаков ПсА, обуславливающих гетерогенность данного заболевания. J.E. Brockbank и соавт. [23] показали, что дактилит не только служит специфичным признаком ПсА, но и ассоциируется с быстрым рентгенологическим прогрессированием заболевания, являясь маркером неблагоприятного прогноза. Дактилит, по данным разных авторов, наблюдается у 29–37% больных рПсА [24, 25]. При анализе взаимосвязи дактилита с клинико-лабораторными показателями при рПсА нами выявлена их ассоциация с деструктивным процессом в суставах кистей и стоп, высокой воспалительной активностью заболевания и энтезитом по данным МРТ. Дактилит, как правило, ассоциируется с псориатическим поражением ногтевой пластинки [26].

В число основных проявлений ПсА, наряду с артритом, спондилитом и дактилитом, входит и энтезит [25, 27, 28]. Для количественной оценки энтезита широко используется индекс MASES, который первоначально был разработан для АС. В дальнейшем его стали применять и при других СпА, включая ПсА. Воспаление энтезисов, входящих в индекс MASES, нами выявлено у 43,1% больных рПсА, при этом поражение области ахиллова сухожилия наблюдалось у 25,5%, плантарной фасции — у 11,8%. Счет MASES коррелировал с выраженностью воспаления по таким параметрам, как DAS28, ЧПС и ЧБС. Этот показатель адекватно отражает распространенность энтезита у больных ПсА на ран-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ней стадии заболевания и может использоваться для оценки воспалительной активности. Энтезит является характерным признаком не только ПсА в целом, но и его течения и исхода [23]. При ассоциированном с псориазом артритом показатели этого индекса четко коррелируют с воспалительной активностью заболевания.

Выводы. Детальное изучение большой группы больных рПсА с длительностью заболевания до 2 лет и средней дли-

тельностью 12 мес позволило выявить характерные особенности клинической картины этой стадии артрита, ассоциированного с псориазом. РПсА отличается выраженной гетерогенностью суставного синдрома с преимущественно моно/олигоартритическим и полиартритическим суставным синдромом. Значимыми признаками являются энтезит и дактилит, которые служат факторами риска неблагоприятного течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Агабабова ЭР, Бадюкин ВВ, Эрдес ШФ и др. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. Терапевтический архив. 1998;12:117-21 [Agababova ER, Badokina VV, Erdes ShF, et al. Development and testing of the diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 1998;12:117-21 (In Russ.)].
- Бадюкин ВВ. Псориазический артрит и псориаз: проблемы взаимосвязи и взаимообусловленности. В кн.: Насонова ВА, Бунчук НВ, редакторы. Избранные лекции по клинической ревматологии. Москва: Медицина; 2001. С. 82-91 [Badokina VV. Psoriatic arthritis and psoriasis: interrelation and interdependence problem. In: Nasonova VA, Bunchuk NB, editors. *Izbrannyye lektsii po klinicheskoy revmatologii* [Selected lectures in clinical rheumatology]. Moscow: Medicine; 2001. P. 82-91].
- Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. Expert Opin Invest. Drugs. 2000;9:1511-22. doi: 10.1517/13543784.9.7.1511
- Roussou EP. Incidence and prevalence of rheumatic condition in south Europe (Halkidiki study). EULAR 2001. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(Suppl):343.
- Brockbank JE, Schentag C, Rosen C, et al. Psoriatic arthritis (PsA) is common among patients with psoriasis and family medicine clinical attendees. *Arthritis Rheum*. 2001;44(Suppl):94.
- O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Bailliere's Clin Rheumatol*. 1994;8:245-61. doi: 10.1016/S0950-3579(94)80017-0
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
- Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):68-70. doi: 10.1136/ard.62.1.68
- Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, et al. Early psoriatic arthritis: the clinical spectrum. *J Rheumatol*. 2008;35(1):137-41.
- Бадюкин ВВ. Псориазический артрит: клиника, диагностика, лечение: Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2003. С. 188-97 [Badokina VV. Psoriatic arthritis: clinical, diagnostic, treatment: Diss. dokt. med. nauk [Psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, treatment: Diss. Doct. med. sci.]. Moscow; 2003. P. 188-97].
- Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ; CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):113-7. doi: 10.1136/ard.2006.054288
- Kane D, Stafford L, FitzGerald B. A classification subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis — «DIP or not DIP revisited». *Rheumatology*. 2003;42:1469-76. doi: 10.1093/rheumatology/keg445
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PsA) — an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
- McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:534-37. doi: 10.1136/ard.61.6.534
- Battistone MJ, Manaster BJ, Reda DJ, Clegg DO. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: A new perspectives from large, multicenter cohort. A department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol*. 1999;28:196-201. doi: 10.1007/s002560050500
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;15:1560-63. doi: 10.1002/art.23104
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1460-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
- Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ, Волнухин ВА. Псориаз и псориазический артрит. Москва; 2007. С. 197-276 [Molochkov VA, Badokina VV, Albanova VI, Volnukhin VA. *Psoriaz i psoriaticeskii artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow; 2007. P. 197-276].
- Marsal S, Armadans-Gil L. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(4):332-7. doi: 10.1093/rheumatology/38.4.332
- Taylor W, Gladman DD, Helliwell PS, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;48(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972
- Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127
- Красненко СО, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ. Сравнительная характеристика данных МРТ, рентгенологических и клинических исследований кистей и стоп у больных ранним псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(2):149-53 [Krasnenko SO, Loginova EY, Korotaeva TV, Smirnov AV. Comparative characterization of the data of magnetic resonance imaging, X-ray and clinical studies of the hand and foot joints in patients with early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):149-53 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-642.
- Brockbank JE, Stein M, Gladman D. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:188-90. doi: 10.1136/ard.2003.018184
- Punzi L, Pianon M, Rossini P, et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger onset disease. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:226-9. doi: 10.1136/ard.58.4.226
- Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Ранний псориазический артрит. Научно-практическая ревматология. 2008;46(6):47-55 [Loginova EY, Korotaeva TV. Early psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(6):47-55 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-490.
- Scarpa R, Soscia E, Peluso R, et al. Nail and distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1315-9.
- McGonagle D, Ash Z, Dickie L, et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):71-6. doi:10.1136/ard.2010.144097
- Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:905-10. doi: 10.1136/ard.61.10.905

Поступила 20.08.2016

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.

Уважаемые читатели!

Интенсивное изучение патогенеза ревматических заболеваний позволяет выявить все новые и новые мишени для таргетного терапевтического воздействия, соответственно, появляются новые высокоэффективные лекарственные препараты. Однако практически одновременно с внедрением в терапевтическую тактику нового лекарства у врачей возникает закономерный вопрос: а лучшие ли он уже имеющихся, где его терапевтическая ниша?

Ответы на эти вопросы врачи обычно получали разными путями: либо из личного клинического опыта, либо из данных систематических обзоров или метаанализов. Но собственный опыт обычно был довольно скудным, а систематические обзоры и метаанализы порой оказывались ангажированными и не вполне объективно отражали действительность. Конечно, наиболее объективным было бы прямое сравнение препаратов в одном исследовании, по единому дизайну и конечным точкам. Однако, увы, таковых при спондилоартритах до настоящего времени не проводилось.

В последние годы для этих целей в ситуациях, когда отсутствуют данные, полученные в ходе прямых сравнительных исследований, для сравнения эффективности разных лекарств стали использовать метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison — MAIC). Суть метода описана в двух статьях, которые мы представляем в данной рубрике, на примере сравнения эффективности хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике ингибитора фактора некроза опухоли α (адалимумаба) и нового таргетного препарата анти-интерлейкин-17А моноклональных антител (секукинумаба) — его высокая эффективность недавно показана в клинических испытаниях у больных с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом.

И хотя данный метод, как это становится ясно при анализе представленного материала, тоже имеет определенные ограничения, однако сделанные на его основе выводы о сравнительной эффективности лекарственных средств могут быть использованы для выбора терапевтической тактики в повседневной клинической практике.

Д.м.н. Ш.Ф. Эрдес

Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения

Коротаева Т.В.

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

До настоящего времени отсутствуют результаты прямого сравнения эффективности применения при псориатическом артрите (ПсА) препаратов — ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), в частности секукинумаба (СКМ) и адалимумаба (АДА). Это свидетельствует о необходимости использования метода согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison — MAIC), что позволит осуществлять выбор вариантов терапии ПсА.

Цель исследования — сравнение эффективности СКМ и АДА с помощью метода MAIC у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы. Выполнено сравнение результатов применения АДА, полученных в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ADEPT, а также СКМ, полученных в РКИ FUTURE 2, по критериям ACR и PASI. В анализ по принципам MAIC включены агрегированные данные о 151 пациенте с активным ПсА из РКИ ADEPT и 189 пациентах из РКИ FUTURE 2.

Результаты. Установлено, что на 16-й неделе ответ по критериям ACR20/50/70 наблюдался соответственно у 74,4/50,1/18,5% больных на фоне терапии СКМ 150 мг, у 65,5/50,1/50,1% — на фоне терапии СКМ 300 мг и у 55,6/32,5/20,5% — на фоне терапии АДА. Показано значимое преимущество обеих доз СКМ по сравнению с АДА по критериям ответа ACR20 и ACR50. Ответ по PASI75 для АДА и СКМ 150/300 мг отмечался у 60,9 и 59,5/64,1%, а PASI 90 — у 39,1 и 47,7/40,8% пациентов соответственно.

На 24-й неделе лечения ответ по ACR20, ACR50 и HAQ-DI в группе пациентов, получавших СКМ в дозах 150 и 300 мг, был значительно выше, чем у больных ПсА, в лечении которых был использован АДА. По показателю ACR70 статистически значимых различий не выявлено.

Аналогичным было соотношение показателей через 48 нед после начала лечения по критериям ACR20 и ACR50.

Сходные результаты получены и при оценке динамики псориаза.

Выводы. У пациентов с активным ПсА продемонстрировано преимущество терапии СКМ в дозах 150 и 300 мг по сравнению с АДА. У больных ПсА, в лечении которых был использован СКМ, отмечено более выраженное улучшение качества жизни.

Ключевые слова: псориатический артрит; клиническая эффективность; секукинумаб; адалимумаб; метод согласованного скорректированного непрямого сравнения

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинумаба и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода согласованного скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2016;10(4):57–63.

Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method

Korotaeva T.V.

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

To date there have been no results of a direct comparison of the efficiency of using tumor necrosis factor- α inhibitors, secukinumab (SCM) and adalimumab (ADA) in particular, to treat psoriatic arthritis (PsA). This suggests that there is a need to apply the Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) method that will be able to choose a treatment option for PsA.

Objective: to compare the efficacy of SCM and ADA by using the MAIC method in patients with active PsA.

Patients and methods. The results of using ADA in the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Trial (ADEPT), a randomized clinical trial (RCT), and SCM in the FUTURE 2 RCT were compared according to the American College of Rheumatology (ACR) and Psoriatic Area and Severity Index (PASI) criteria. The analysis based on the MAIC principles included aggregated data on 151 patients with active PsA from the ADEPT RCT and 189 patients from the FUTURE 2 RCT.

Results. At 16 weeks, ACR20/50/70 responses were observed in 74.4/50.1/18.5% of the patients treated with SCM 150 mg, in 65.5/50.1/50.1% of those treated with SCM 300 mg, and in 55.6/32.5/20.5% of those receiving ADA, respectively. Both doses of SCM had a significant advantage over the dose of ADA according to ACR20 and ACR50 responses. A PASI75 response for ADA and SCM 150/300 mg was observed in 60.9 and 59.5/64.1% of the patients; and a PASI90 response was seen in 39.1 and 47.7/40.8% of the patients, respectively.

At 24 weeks of treatment, ACR20, ACR50, and HAQ-DI responses in patients receiving SCM 150 and 300 mg were significantly higher than in PsA patients taking ADA. No statistically significant differences were observed in ACR70 response rates.

The ratio of ACR20 and ACR50 indicators was similar after 48 weeks of treatment initiation.

Assessment of the dynamics of psoriasis yielded similar results.

Conclusion. Patients with active PsA demonstrated the advantage of therapy with SCM 150 and 300 mg over that with ADA. There was a greater improvement in quality of life in patients with PSA treated with SCM.

Keywords: psoriatic arthritis; clinical efficacy; secukinumab; adalimumab; matching-adjusted indirect comparison method.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(4):57–63.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-57-63>

В последние годы наблюдаются серьезные изменения в парадигме терапии псориатического артрита (ПсА), обусловленные разработкой и внедрением в клиническую практику новых высокоэффективных таргетных лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител к различным цитокинам, в первую очередь к фактору некроза опухоли α (ФНО α) [1, 2]. Ингибиторы ФНО α на сегодняшний день являются стандартом для оценки эффективности новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ПсА. Среди ингибиторов ФНО α для лечения ПсА в клинической практике наиболее часто используется адалимумаб (АДА). При этом альтернативных ЛС для таргетной терапии ПсА, в отличие от ревматоидного артрита (РА), разработано немного.

Расширение и уточнение представлений об иммунопатогенезе ПсА заключается, в частности, в получении новой информации об особенностях экспрессии различных цитокинов при этом заболевании, что способствовало созданию новых ГИБП. Так, было установлено, что при ПсА воспалительный процесс характеризуется повышенной экспрессией интерлейкина 17А (ИЛ17А) в синовии, а количество ИЛ17 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА коррелирует с активностью заболевания [3]. Считают,

что ИЛ17А-сигнальный путь имеет большое значение не только в хронизации синовиального воспаления, но и в развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при ПсА [4, 5]. В связи с этим в качестве новой мишени терапии ПсА рассматривается ИЛ17, продуцируемый иммунными клетками – Т-хелперами 17-го типа, индуцируемыми ИЛ23. Разработан новый препарат, ингибирующий ИЛ17А, – секукинумаб (СКМ). К настоящему времени в ряде исследований показана его высокая эффективность в лечении псориаза и ПсА.

Несомненно, прогресс в создании инновационных ЛС на основе ингибирования отдельных цитокинов значительно расширяет возможности терапии ПсА, однако в повседневной клинической практике нередко возникают вопросы персонифицированного выбора и сравнительной эффективности различных ГИБП. К тому же до настоящего времени при ПсА отсутствуют результаты прямого сравнения эффективности и безопасности как внутри класса ингибиторов ФНО α , так и с ГИБП с другим механизмом действия, в частности с СКМ. Отсутствие таких данных при ПсА и явно растущая потребность в них свидетельствуют о необходимости использовать для получения данной информации иные методические подходы, в частности статистический

метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison — MAIC). На современном этапе метод находит все большее применение в различных областях медицинских исследований, однако в ревматологии, в частности при ПсА, до последнего времени практически не использовался. Однако можно ожидать, что скорректированные не прямые сравнения в отсутствие прямых сравнений тех или иных ЛС позволят получить информацию о вариантах выбора терапии при ПсА.

MAIC представляет собой относительно новый статистический метод непрямого сравнения с использованием в первую очередь индивидуальных данных пациентов, полученных в рамках рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РКИ); метод позволяет проводить сравнение за пределами временного промежутка такого наблюдения. В качестве сравнения могут быть использованы и так называемые агрегированные данные РКИ препаратов сравнения, при этом выборки больных максимально «приближают» по основным характеристикам (приводят в соответствие). Одно из преимуществ применения MAIC для сравнительной оценки эффективности двух ЛС — снижение потенциальных затрат на проведение РКИ в связи с тем, что отсутствует необходимость формирования дополнительной контрольной группы.

Для проведения непрямого сравнения эффективности АДА и СКМ в лечении ПсА было выдвинуто предположение о том, что у больных, преимущественно ранее не получавших лечение ингибиторами ФНО, СКМ обеспечивает значимо более выраженное снижение активности заболевания, а также улучшение качества жизни, чем АДА.

При поддержке компании «Новартис» было проведено исследование, целью которого явилось сравнение эффективности СКМ и АДА с помощью метода непрямого сравнения MAIC у пациентов с активным ПсА.

Пациенты и методы. Выполнено сравнение результатов применения АДА, полученных в РКИ ADEPT (агрегированные данные пациентов), и СКМ, полученных в РКИ FUTURE 2 (индивидуальные данные больных), по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR), а также индексу тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index — PASI). FUTURE 2 было выбрано для непрямого сравнения потому, что режим введения СКМ, применявшийся в данном исследовании (подкожная нагрузочная фаза и последующее ежемесячное введение), соответствует инструкции по применению препарата, в том числе, и в России (Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс ЛП-003715).

В исследовании ADEPT (Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis — «Адалимуаб для лечения пациентов с умеренным и активным ПсА») рандомизировано 313 человек с предшествующей неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов. АДА или плацебо (ПЛ) вводили подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед сначала в течение 24 нед, а затем в открытой фазе еще столько же. Оценка эффективности проводилась на 12, 24, 48-й неделях по критериям ответа ACR20/50/70, PsARC, динамике индекса активности псориаза PASI50/75/90, качества жизни HAQ-DI, SF-36, усталости (FACIT-Fatigue) и модифицированного счета Шарпа для определения рентгенологического прогрессирования. К 12-й неделе в группе АДА/ПЛ по критериям ACR20 ответили

58/14%, к 24-й неделе — 57/15% пациентов соответственно. К этому сроку в основной лечебной группе изменение PASI50/75/90 наблюдали у 72/49/30%, в группе ПЛ — только у 15/4/0% больных. К 24-й неделе PASI50/75/90 достигли 75/59/42% и 12/1/0% соответственно на фоне АДА и ПЛ. Всем пациентам «слепой» фазы продолжали лечение АДА в той же дозе до 48-й недели. На 48-й неделе (n=151) по критериям ACR20/50/70 ответили 56/44/30%, а по индексу PASI50/75/90/100 — 67/58/46/33% больных соответственно [6].

В анализ по принципам MAIC включены агрегированные данные о 151 пациенте с активным ПсА (без группы ПЛ) из РКИ ADEPT, половина из которых принимали метотрексат (MT), 100% пациентов были без предшествующего опыта применения ингибиторов ФНО («биологически наивными»). У 46,4% больных отмечалось умеренное псориатическое поражение кожи, PASI в среднем составил 7,4 балла, дактилит имелся у 37,4%, энтезит — у 37,7% (рассчитывали от всех 313 пациентов), длительность ПсА составила в среднем 9,8 года, число припухших суставов (ЧПС) — 14,3, а уровень СРБ — 1,4 мг/дл, функциональный индекс качества жизни HAQ-DI — I.

Двойное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование третьей фазы FUTURE 2 было проведено с целью оценки эффективности и безопасности СКМ у больных активным ПсА. Все пациенты были рандомизированы в 4 группы, где подкожно вводили ПЛ или СКМ в дозе 300, 150 или 75 мг на 0, 1, 2, 3-й неделях, а затем, начиная с 4-й недели, — каждые 4 нед. На 16-й неделе пациентов из группы ПЛ классифицировали как ответивших (при уменьшении числа болезненных суставов — ЧБС — и ЧПС на 20% и более по сравнению с исходным уровнем) или не ответивших на терапию. Первые продолжали участие в исследовании до 24-й недели, другие были переключены на терапию СКМ после повторной рандомизации [7]. Из РКИ FUTURE 2 в MAIC были включены индивидуальные данные пациентов, получавших СКМ в дозе 150 или 300 мг, а также объединенные данные по всей выборке (все дозы). До «уравновешивания» в первую группу вошли 99 больных, во вторую — 100, а в третью — 299. Однако после строгого отбора пациентов для анализа их осталось существенно меньше: для общего анализа в первой группе — 36, во второй — 38, в третьей — 115 человек, а для оценки чувствительности — 15, 25 и 67 пациентов соответственно. Наиважнейшим критерием, по которому два исследования были приведены в соответствие, был статус предшествующего применения ингибиторов ФНОα, который, как известно, мог оказать существенное влияние на показатели эффективности. В исследовании ADEPT все пациенты были «биологически наивными», в исследовании FUTURE 2 таких пациентов было около 67%, а около 30% пациентов ранее имели опыт применения ингибиторов ФНОα (16–26% — одного, 11–17% — двух или трех) поэтому они были исключены из непрямого анализа. Это в итоге привело к существенному уменьшению эффективного размера выборки исследования FUTURE 2 для проведения MAIC. Для оценки чувствительности «уравновешивание» проводилось по более строгим критериям, которые, как ожидалось, могли повлиять на результаты терапии: длительность ПсА, ЧПС и уровень СРБ. До окончательного анализа у больных из FUTURE 2 групп СКМ 150/300 мг и объединенной PASI был несколько выше, чем в исследовании ADEPT, и составил 16,2/11,9 и 13,6

балла соответственно. Доля больных с энтезитом также была больше — 64/56 и 62,9%, а дактилит отмечался у 32/46 и 37,1% пациентов соответственно. Длительность ПсА составила в среднем 6,5/7,4 и 7,3 года, ЧПС — 11,9/11,2 и 11,3, уровень СРБ — 1,4/1,1 и 1,1 мг/дл, функциональный индекс качества жизни HAQ-DI — 1,2/1,3 и 1,2 соответственно.

Влияние СКМ и АДА на активность периферического артрита оценивали стандартно по ACR20/50/70. В связи с некоторыми различиями в дизайне обоих РКИ влияние ЛС на тяжесть псориаза сравнивали по критериям PASI75 и PASI90 для FUTURE 2 на 16, 24, 52-й неделях, а для ADEPT — на 16, 24, 48-й неделях. Влияние СКМ и АДА на качество жизни определяли по динамике HAQ-DI в начале и в конце исследований. В окончательный анализ включали только данные сопоставимых пациентов из двух РКИ.

Анализ данных осуществляли с помощью программного обеспечения SAS 9.2 и R 3.2.1. Для уравнивания данных о пациентах в исследовании FUTURE 2 был использован метод логистической регрессии, рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал. Для подтверждения надежности примененного метода проводили также анализ чувствительности.

Общие сведения о применении метода непрямого сравнения. В клинической практике специалисту приходится ежедневно решать вопрос о назначении больному того или иного метода лечения, делать выбор между видами лечения, показанными к применению различными методами терапии в одной и той же популяции пациентов. При этом все большую значимость приобретают и результаты использования различных видов сравнительного анализа для оценки эффективности и безопасности медицинских технологий, в том числе для принятия решений о включении ЛС в различные перечни, а также при решении вопросов о внедрении новых технологий.

Общепризнанными источниками доказательств при оценке медицинских технологий являются РКИ, позволяющие получить наиболее объективные данные, пригодные для применения в клинической практике. В ходе различных РКИ изучаются одни и те же ЛС у одних и тех же больных, при этом нередко отмечаются противоречивые результаты в отношении величины эффекта. Применение метода метаанализа позволяет объединять (синтезировать с помощью статистического анализа) результаты нескольких клинических исследований и таким образом получать интегральную оценку эффективности препаратов. Однако нередко результаты РКИ или их метаанализов оказываются недостаточными для решения клинических задач, поскольку в большинстве случаев в РКИ сравниваются лишь два препарата, тогда как в реальной практике ЛС для ведения больных со сходной нозологией может быть более двух. В этом случае может быть использован такой подход, который не осуществляется в рамках проведения прямых (head-to-head) клинических исследований. Часто новое ЛС в РКИ сравнивают с ПЛ или со стандартной терапией, в то время как сопоставление его эффективности с соответствующими показателями иных препаратов не проводится, что вполне объяснимо коммерческими интересами: производители, как правило, не заинтересованы в проведении сравнения своих ЛС с продуктами из той же фармакотерапевтической группы, являющимися потенциальными конкурентами [8].

При этом важнейшей проблемой оказывается то, что имеющиеся на момент сопоставления результаты РКИ могут быть получены на популяции пациентов, характеристики которых существенно отличаются от таковых в популяции, представляющей интерес при оценке эффективности новых ЛС (например, по возрасту, клинической форме, активности заболевания, наличию сопутствующих заболеваний и т. п.).

В настоящее время при отсутствии результатов прямых сравнительных клинических исследований ЛС на практике нередко применяется простое сопоставление абсолютных значений выраженности эффекта препаратов, полученных в рамках выполнения РКИ. В то же время известно, что результат любого РКИ всегда является величиной относительной (по отношению к результату групп контроля, в частности, получающих стандартную терапию или ПЛ), представляя собой сумму специфического (эффект лечения) и неспецифических (например, плацебо-эффект) эффектов.

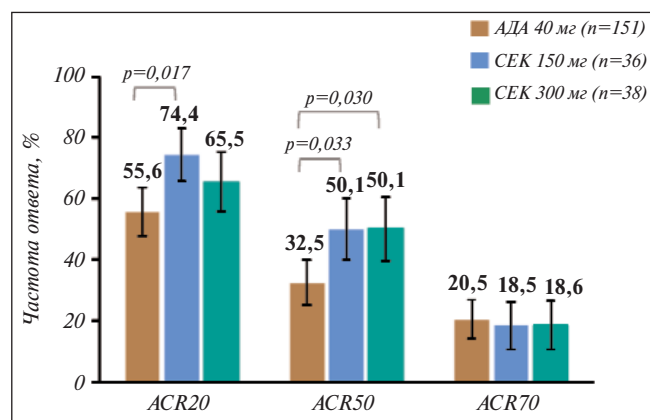


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА по ответам ACR20, ACR50 и ACR70 через 16 нед лечения

Для проведения научно обоснованной оценки сравнительной эффективности ЛС при отсутствии данных прямых сопоставительных клинических исследований предложен метод их непрямого сравнения относительно общего для них контроля — согласованное скорректированное не прямое сравнение (MAIC) [9]. Общим контролем могут быть как группа ПЛ, так и пациенты, получающие стандартную (базисную) терапию. При этом, когда имеются сведения о результатах сравнительных исследований методов лечения А и С, а также В и С, может быть выполнено сравнение эффектов методов А и В. Сравнения А—С либо В—С, как правило, являются результатом выполнения отдельных РКИ либо представляют собой данные метаанализа, синтезирующего результаты ряда клинических исследований [8].

Следует учитывать, что этот подход позволяет получать надежные результаты при четком соблюдении методологии его применения [10].

Как и в случае метаанализа, при не прямом сравнении требуется, чтобы используемые для непрямого сравнения клинические испытания обладали равной достоверностью и обобщаемостью.

Основные этапы непрямого сравнения

I. Поиск публикаций об исследованиях с использованием заранее сформулированных параметров поиска.

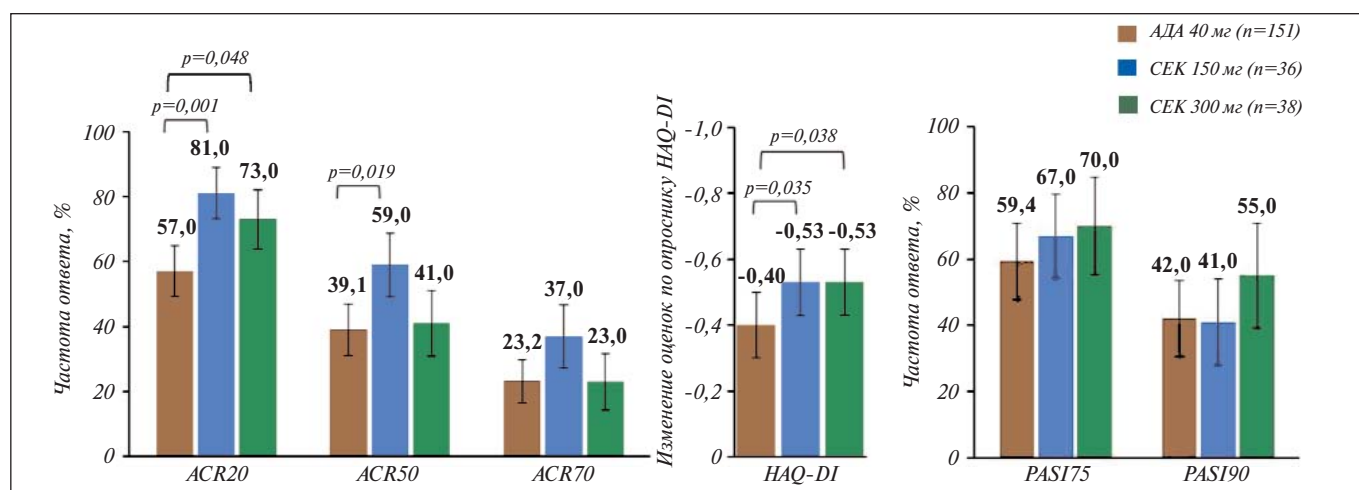


Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА через 24 нед лечения

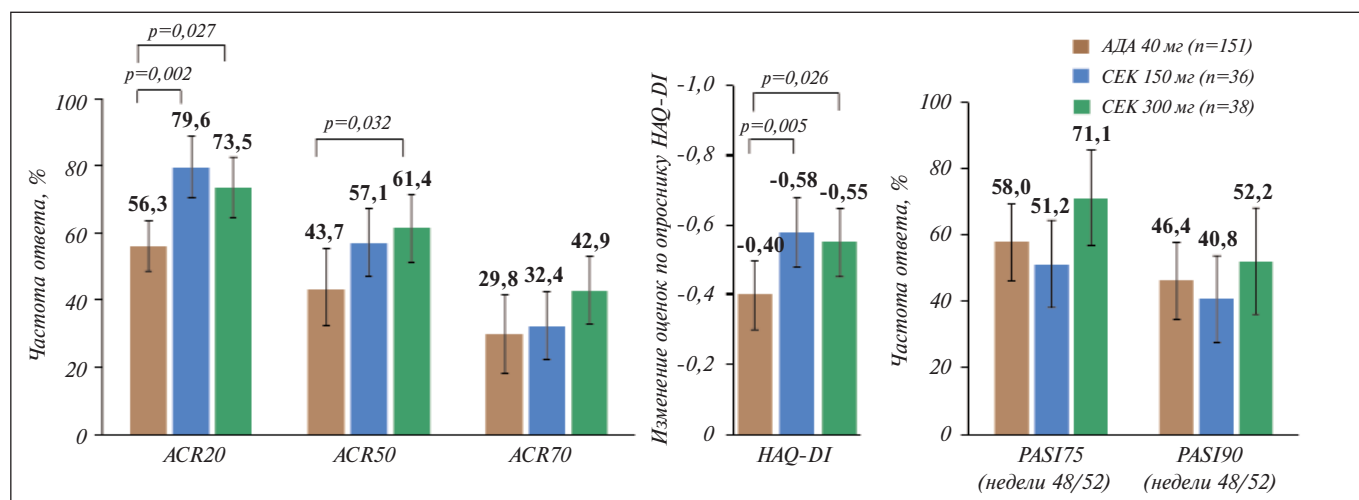


Рис. 3. Сравнительная оценка эффективности СКМ и АДА через 48 нед лечения

II. Формирование совокупности исследований, подлежащих дальнейшему анализу, в результате применения критериев включения и исключения исследований.

III. Анализ гетерогенности включенных исследований. При этом определяется, соответствуют ли исследуемые популяции друг другу по полу, возрасту, тяжести и стадиям заболевания и другим параметрам (если не вполне соответствуют, то оценивается, могут ли влиять различия в популяциях на абсолютную или относительную величину эффекта), одинаковы ли в анализируемых исследованиях дозы, режимы введения ЛС. Строгих критериев для определения гетерогенности исследования в настоящее время не разработано, дискуссия на эту тему продолжается [11].

IV. Определение относительных эффектов dAC и dBC в прямых исследованиях А—С и В—С соответственно (точечные и интервальные оценки эффектов); обычно изучаемыми эффектами являются отношение шансов, относительный риск, разность величин непрерывных эффектов, отношение угроз (в анализе выживаемости).

V. Вычисление непрямого относительного эффекта $dAB = dAC - dBC$ (точечная и интервальная оценки). Заметим, что рандомизация при этом не нарушается, так как от-

носительные эффекты в прямых сравнениях вычисляются до синтеза эффектов. Может использоваться как вероятностный, так и байесовский подход.

VI. Анализ чувствительности результатов к исследованию, включенным в анализ, но относительно более слабым методологически.

VII. Описание непрямого сравнения. Может проводиться в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, Guide to the methods of technology appraisal, 2008), разделы 5.3.13—5.3.22 [8, 11].

Результаты сравнения эффективности СКМ и АДА с помощью метода непрямого сравнения у больных ПСА.

В рамках проведенного исследования было установлено, что на 16-й неделе ответ по критериям ACR20/50/70 наблюдался у 74,4/50,1/18,5% больных на фоне терапии СКМ 150 мг, у 65,5/50,1/15,0% — на фоне терапии СКМ 300 мг и у 55,6/32,5/20,5% — на фоне терапии АДА соответственно. Показано значимое преимущество обеих доз СКМ по сравнению с АДА по критериям ответа ACR20 и ACR50 ($p < 0,030$). Ответ по критериям ACR70 между группами значимо не различался (рис. 1).

Динамика HAQ-DI на 16-й неделе терапии существенно не различалась для СКМ 150 и 300 мг и составила -0,48 и -0,50; в группе АДА данный параметр не определялся. Различий по влиянию на тяжесть псориаза на фоне терапии СКМ в обеих дозах и АДА не отмечено. Так, ответ по PASI75 для АДА и СКМ 150/300 мг отмечался у 60,9 и 59,5/64,1%, а по PASI90 — у 39,1 и 47,7/40,8% пациентов соответственно.

Оценка результатов лечения к 24-й неделе показала, что ответ по таким критериям, как ACR20, ACR50 и HAQ-DI, в группах пациентов, получавших СКМ 150 и 300 мг, был значимо выше, чем у больных ПсА, в лечении которых был использован АДА (рис. 2). Ответ по ACR70 на фоне лечения СКМ 150/300 мг и АДА зарегистрирован у 32,4/42,9 и 29,8% пациентов соответственно; несмотря на числовое преимущество СКМ 300 мг по сравнению с АДА, статистически значимых различий не выявлено.

Аналогичным было соотношение изучаемых показателей в сравниваемых группах больных и через 48 нед после начала лечения (рис. 3). Таким образом, в этот срок наблюдения СКМ статистически значимо превосходил АДА по критериям ACR20 и ACR50, в то время как ответ по ACR70 наблюдался у сопоставимого числа больных, получающих терапию АДА и СКМ 150/300 мг — 29,8 и 32,4/42,9% соответственно (статистически значимых различий не выявлено). Похожие результаты получены и при оценке динамики псориаза. Индекс PASI оценивали на 48-й неделе для АДА в исследовании ADEPT и на 52-й неделе для СКМ в исследовании FUTURE 2.

На фоне терапии АДА и СКМ 150/300 мг ответ по PASI75 отмечался у 58 и 51,2/71,1%, по PASI90 — у 46,4 и 40,8/52,2% больных соответственно. Интересно, что большее влияние на псориаз оказывал СКМ в дозе 300 мг, однако статистической значимости достигнуто не было.

В то же время динамика HAQ-DI была значимо выше для СКМ 150/300 мг по сравнению с АДА. Интересно, что во все сроки лечения ответ по основным критериям не зависел от дозы СКМ.

Обсуждение. В доступной литературе имеется не так много данных о применении метода непрямого сравнения для оценки эффективности различных ЛС в лечении ПсА. Так, P. Ungprasert и соавт. [12] было выполнено сравнение результатов РКИ, в которых изучалась эффективность ГИБП, не являющихся ингибиторами ФНО, у больных ПсА с неадекватным ответом или непереносимостью ингибиторов ФНО. Было проведено сравнение абатацепта, СКМ, устекинумаба и апремиласта. Всего в исследование были включены данные 675 пациентов. Было показано отсутствие значимых различий по показателю достижения ответа на лечение ACR20. При этом авторы отмечают, что интерпретация результатов этого анализа ограничена малыми размерами выборки.

В исследовании S. Fenix-Caballero и соавт. [13] на основании данных литературы было выполнено не прямое сравнение результатов применения ряда препаратов в рамках фазы III клинических исследований (инфликсимаба, АДА, этанерцепта и голимумаба) у больных ПсА. При этом инфликсимаб авторы рассматривали в качестве эталонного препарата. По результатам исследования через 24 нед не было выявлено никаких существенных различий клинической

эффективности использованных подходов к лечению ПсА по показателю ACR50. Необходимо подчеркнуть, что в представленных анализах использовались не индивидуальные данные больных, а величины суммарных ответов эффективности по определенным критериям. Метод использования индивидуальных данных больных, который несомненно является более предпочтительным для получения точной информации о сравнительной эффективности ЛС, применен при ПсА впервые.

Сравнение клинической эффективности АДА и СКМ было проведено в при другом заболевании — активном анкилозирующем спондилите (АС) [14, 15]. При этом с помощью аналогичного подхода была продемонстрирована сопоставимая краткосрочная и долгосрочная эффективность СКМ и АДА у пациентов с АС, которые ранее не получали терапию биологическими препаратами, по критерию объемного ответа ASAS 20/40 и динамике индекса качества жизни ASQoL на 12-й и 52-й неделях лечения.

Большой интерес представляют недавно опубликованные первые результаты РКИ III фазы по оценке эффективности и безопасности другого антицитокинового препарата сходного механизма действия — иксекизумаба — у больных активным ПсА без предшествующего опыта применения любых ГИБП. В данном РКИ впервые сравнивали эффективность иксекизумаба и АДА с ПЛ в сходной популяции пациентов. Показано не только преимущество данных ЛС по сравнению с ПЛ, но и сходный ответ на терапию иксекизумабом и АДА по критериям ACR20/50/70, хотя уменьшение активности псориаза по PASI75/90/100 на фоне терапии АДА было ниже [16].

Полученные к настоящему времени результаты МАИС при спондилоартритах свидетельствуют о возможности применения СКМ в качестве ГИБП первой линии у пациентов с ПсА и АС, подтверждая, что этот препарат может способствовать снижению активности заболеваний и улучшению качества жизни пациентов в соответствии с необходимыми стандартами ответа на ГИБП.

Полученные данные подтверждают, что использование метода непрямого сравнения при правильном методологическом подходе позволяет получить достоверные результаты, которые могут быть применены в процессе принятия решений специалистами как в клинической практике, так при проведении клинико-экономического анализа.

Заключение. Впервые проведено не прямое сравнение клинической эффективности двух ГИБП с различными механизмами действия с помощью нового статистического метода МАИС. У пациентов с активным ПсА, в том числе и у больных с неэффективностью ингибиторов ФНО, продемонстрировано преимущество терапии СКМ в дозах 150 и 300 мг, по сравнению с АДА: наблюдался статистически значимо более высокий ответ на терапию по ACR20 и ACR50 на 16, 24, 48-й неделях лечения. При ПсА уровень ответа по ACR70 на фоне терапии СКМ не зависел от дозы.

У больных ПсА, в лечении которых был использован СКМ, отмечена статистически значимо более выраженная степень улучшения функционального индекса качества жизни HAQ-DI. Для получения более детальных данных необходимы прямые сравнения ГИБП в рамках как РКИ, так и когортных наблюдательных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403.
2. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
3. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum.* 2014;66(5):1272-81. doi: 10.1002/art.38376.
4. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794.
5. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1019-23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7.
6. Mease P, Ory P, Sharp J, et al. Adalimumab for long-term treatment psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767.
7. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1713-7. doi: 10.3899/jrheum.160275. Epub 2016 Jun 15.
8. Горяинов СВ, Реброва ОЮ. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;(3): 9-12 [Goryajnov SV, Rebrova OYu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Medicinskie Tekhnologii. Ocenka i Vyb.* 2011;(3):9-12 (In Russ.)].
9. Bucher HC, Gordon HG, Lauren EG, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. doi: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8.
10. Song F, Altman DG, Glenny AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta analyses. *BMJ.* 2003;326(7387):472. doi: 10.1136/bmj.326.7387.472.
11. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value in health.* 2011;14:429-37. doi: 10.1016/j.jval.2011.01.011.
12. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis J. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1795-803. doi: 10.1007/s10067-016-3204-2.
13. Fenix-Caballero S, Alegre-del Rey E, Castaño-Lara D, Puigventós-Latorre F. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:286-93. doi: 10.1111/jcpt.12045.
14. Betts KA, Mittal M, Song J, et al. Relative efficacy of adalimumab versus secukinumab in active ankylosing spondylitis: a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP115 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. 2016, June 8-11. London; 2016.
15. Maksymowych W, Strand V, Baeten D, et al. Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP114 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. 2016, June 8-11. London; 2016.
16. Mease P, van der Heijde D, Ritchlin Ch, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

Поступила 12.10.2016

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Новартис Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Возможности и результаты непрямого сравнения генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите

Эрдес Ш.Ф.

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

Представлен анализ двух исследований, основанных на методе согласованного скорректированного непрямого сравнения эффективности адалимумаба (АДА) и секукинумаба (СКМ) при активном анкилозирующем спондилите, которые были доложены на последнем конгрессе EULAR (Лондон, 2016). Одно исследование выполнено при финансовой поддержке компании «ЭббВи» и направлено на выявление краткосрочной (до 16 нед) сравнительной клинической и экономической эффективности изученных препаратов, а второе — компании «Новартис» и проведено с целью выявления долгосрочной, до 52 нед, только клинической эффективности. В обоих исследованиях было показано, что краткосрочная эффективность у АДА и СКМ практически сходная, однако длительная клиническая эффективность лучше у СКМ. Фармакоэкономический анализ первых 12 нед использования обоих препаратов показал некоторое преимущество АДА.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; метод согласованного скорректированного непрямого сравнения; адалимумаб; секукинумаб.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ. Возможности и результаты непрямого сравнения генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2016;10(4):64–68.

The possibilities and results of indirect comparison of biological agents in ankylosing spondylitis

Erdes Sh.F.

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

The paper analyzes two matching-adjusted indirect comparison-based investigations of the efficacy of adalimumab (ADA) and secukinumab (SCM) in active ankylosing spondylitis, which have been recently reported at the EULAR Congress (London, 2016). One study sponsored by AbbVie was conducted to determine the short-term (16-week) comparative clinical and economic efficacy of the test drugs and the other was supported by Novartis to reveal long-term (52-week), only clinical efficacy. Both studies have shown that the short-term efficacy of ADA and SCM is practically similar; however, the latter has a better long-term clinical efficacy. A pharmacoeconomic analysis of both drugs used during the first 12 weeks has demonstrated some advantage of ADA.

Keywords: ankylosing spondylitis; matching-adjusted indirect comparison method; adalimumab; secukinumab.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes ShF. The possibilities and results of indirect comparison of biological agents in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):64–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-64-68>

Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), у которых неэффективна длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, является уже стандартной практикой не только за рубежом, но и в нашей стране [1].

В настоящее время для лечения АС используется пять иФНО α (адалимумаб — АДА, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб пэгол и этанерцепт), и каждый раз перед врачом встает вопрос: какой из этих препаратов назначить? Вопрос этот возникает вследствие отсутствия достоверных

данных об их сравнительной эффективности и экономической целесообразности в определенных клинических ситуациях. А в последний год к этому перечню добавился новый препарат — анти-интерлейкин17А-моноклональные антитела (аИЛ17). И дилемма вновь возникла, но уже на новом уровне: что клинически и экономически эффективнее — хорошо зарекомендовавшие себя за последнее десятилетие иФНО α или новый препарат из группы аИЛ17?

В июне 2016 г. в двух устных докладах на Конгрессе EULAR в Лондоне (Великобритания) были представлены результаты двух анализов согласованного скорректированного

непрямого сравнения, направленные на решение этих вопросов. В них рассматривалась относительная эффективность секукинаума (СКМ) и АДА у пациентов с активным АС:

— один анализ финансировала компания «ЭббВи» (производитель АДА) и его результаты были представлены независимым поставщиком, третьей стороной для «ЭббВи», который выполнил анализ [2] — в дальнейшем «анализ «ЭббВи»;

— финансирование другого анализа обеспечивала компания «Новартис» (производитель СКМ). Этот анализ провели эксперты в области изучения АС, а его результаты представлял известный специалист W. Maksymowycz [3] — в дальнейшем «анализ «Новартис».

Исследование в обоих случаях проводилось методом согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison — MAIC), который представляет собой валидный и разрешенный метод для оценки сравнительной эффективности [4] двух клинически разнородных групп. Эти сравнения широко используются для определения сравнительной эффективности, особенно в ситуациях, когда отсутствуют данные, полученные в ходе прямых сравнительных исследований. Этот метод все чаще применяется для поддержки подачи документов с целью оценки медицинских технологий [5].

Суть метода состоит в следующем. Хорошо известно, что напрямую сравнивать результаты двух исследований невозможно, так как обычно они отличаются по дизайну, критериям включения/исключения, клиническим характеристикам больных и т. д. Поэтому, чтобы провести согласованное скорректированное не прямое сравнение, используют две группы данных. Первая — это опубликованные результаты одного из исследований, в котором известны основные исходные параметры изученной группы больных (средний возраст, соотношение мужчин и женщин, другие средние величины клинических показателей и основные результаты), а вторая — полная база данных с характеристикой каждого пациента — от первоначальных значений изучаемых показателей до конечных точек. В дальнейшем из базы данных второй группы отбирают больных, которые соответствуют усредненным исходным параметрам пациентов первой группы, известным из опубликованных данных. Таким образом, получается скорректированная группа пациентов, средние значения исходов у которых в дальнейшем можно сравнивать с опубликованными результатами у пациентов первой группы. При этом по основным базовым параметрам обе группы уже не различаются.

Соответственно, важную роль в анализе играют параметры, на основании которых формируется вторая группа сравнения. Следует отметить, что в анализе «Новартис» сопоставление проводилось по таким исходным параметрам, как возраст, пол, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), уровень СРБ и предшествующее применение биологических препаратов. В свою очередь в

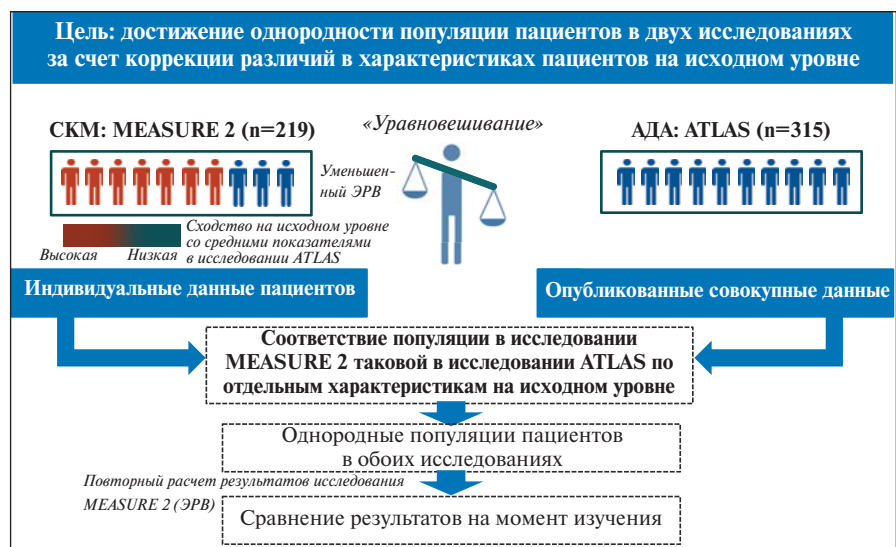


Рис. 1. Как работает MAIC. Здесь и на рис. 2, 3: ЭРВ — эффективный размер выборки

анализе «ЭббВи» при проведении сопоставления исходных характеристик учитывали следующие показатели: возраст, массу тела, пол, длительность АС, применение метотрексата и сульфасалазина на исходном этапе, положительный статус по HLA-B27, BASDAI и общую оценку боли в спине.

Схематично это представлено на рис. 1: за основу взяты опубликованные результаты длительного исследования АДА при АС — ATLAS (Adalimumab Trial Evaluating Long-Term Efficacy and Safety in Ankylosing Spondylitis — «Исследование по оценке эффективности и безопасности адалимумаба в долгосрочном периоде при анкилозирующем спондилоартрите») [6] и под них формировалась группа больных из исследования MEASURE 2 [7], в котором изучалась эффективность СКМ.

Как видим, особенностью данного метода сравнительного анализа является и то, что пока в первой группе в анализ включаются усредненные данные всех пациентов, во второй группе — значительно меньшее число больных, которые соответствуют тем признакам, которые отобраны для стандартизации выборок.

В анализе «Новартис» были использованы данные двух исследований III фазы: база пациентов из исследования MEASURE 2 по оценке эффективности СКМ и опубликованные данные исследования ATLAS по оценке эффективности АДА, поскольку в этих исследованиях изучались одобренные дозы исследуемых препаратов (АДА 40 мг, СКМ 150 мг). Кроме того, АДА был выбран для сравнения с СКМ, поскольку он представляет собой современный стандартный вариант лечения АС, признанный многими международными медицинскими экспертами.

На рис. 2 показана схема отбора пациентов, включенных в анализ «Новартис». Изначально в группу, получавшую СКМ, входило 145 пациентов с активным АС, которые значительно отличались по исходным параметрам (уровень СРБ, индекс BASFI и др.). После стандартизации по этим показателям в группе остался 71 пациент, который по исходным параметрам четко соответствовал пациентам группы ATLAS.

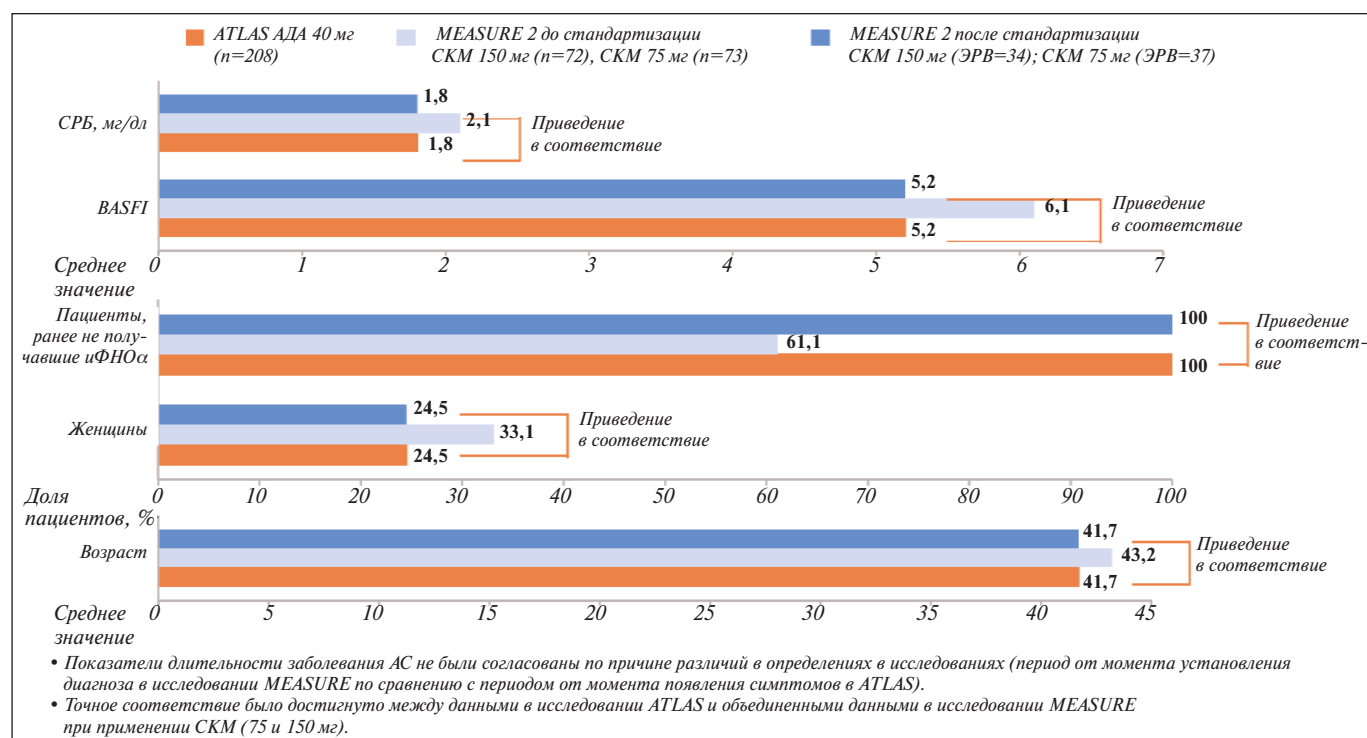


Рис. 2. Исходные характеристики пациентов в исследованиях ATLAS и MEASURE 2 до и после стандартизации

В анализе «ЭббВи» были использованы индивидуальные данные пациентов, получавших АДА в исследовании

ATLAS. Эти данные сравнивали с опубликованными данными пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2, посвященных оценке эффективности СКМ. Однако для проведения сравнения оба этих исследования были объединены и из них вычленили результаты эффективности СКМ в дозе 150 мг (исключены пациенты, получавшие СКМ 75 мг). Затем выполнено сравнение стандартизированной группы пациентов из исследования ATLAS с выделенными и объединенными данными об эффективности СКМ у пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2. Следует отметить, что такое объединение не совсем корректно, поскольку методика предназначена для сравнения индивидуальных данных пациентов из одного исследования с опубликованными данными пациентов из другого исследования, а не с объединенными совокупными данными разных исследований.

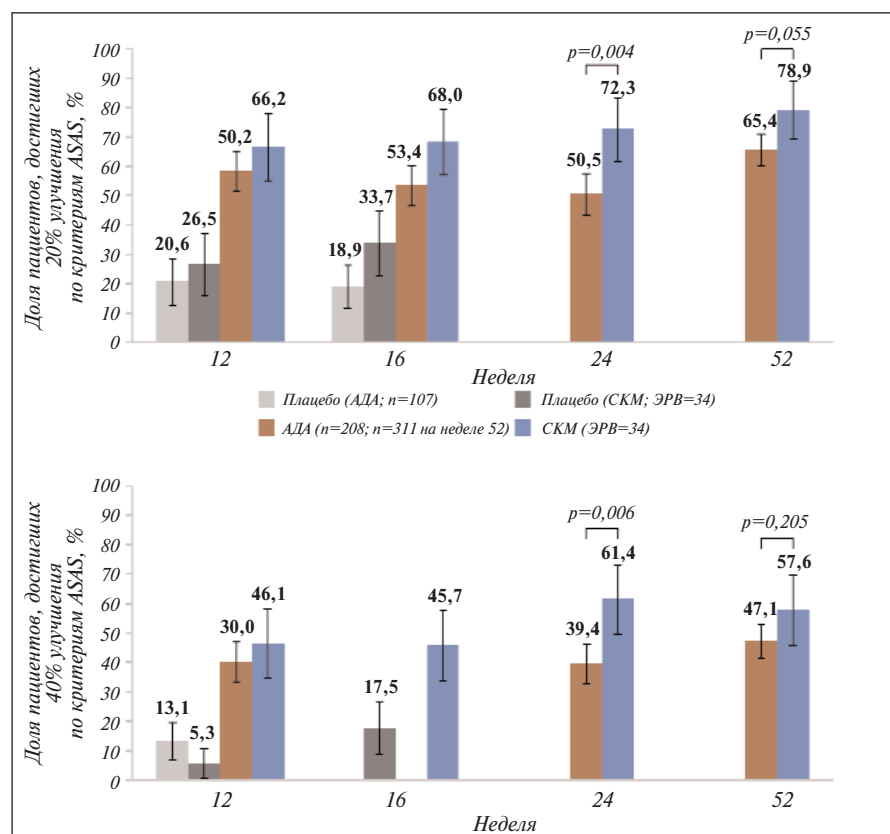


Рис. 3. Прогнозируемые ответы ASAS20 и ASAS40, полученные в результате сравнения исследований MEASURE 2 и ATLAS методом MAIC

И в анализе «ЭббВи», и в анализе «Новартис», хотя и использована одинаковая методология, но постановка целей значительно различалась. Анализ «ЭббВи» был направлен на выявление краткосрочной (до 16 нед) сравнительной клинической и экономической эффективности изученных препаратов, а анализ «Новартис» — на выявление долгосрочной, до 52 нед, только клинической эффективности.

Несмотря на некоторые методологические ограничения анализа «Эббви» (в частности, отсутствие корректировки с учетом случаев предыдущего использования биологических препаратов для основного анализа) и анализа «Новартис» (отсутствие данных о длительности заболевания), оба анализа позволили сделать сходные выводы о краткосрочной эффективности СКМ и АДА у пациентов с АС, которые ранее не получали терапию биологическими препаратами: частота объективного ответа ASAS20/40 на неделе 12 была сопоставима для СКМ и АДА. Среднее различие (95% доверительный интервал) между АДА и СКМ по показателям частоты объективного ответа в виде оценок по ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 составило 2,3% (-12,8, 17,5%), -0,4% (-14,1, 13,4%) и -3,1% (-17,3, 11,2%) соответственно.

По данным анализа «Новартис», лечение СКМ привело к статистически значимо более высоким ответам ASAS на неделе 24 по сравнению с лечением АДА, в ходе которого были достигнуты результаты ASAS20 (72,3% [62–83]; относительный риск — ОР — 1,43 [1,12–1,84], $p=0,004$) и ASAS40 (61,4% [50–73]; ОР 1,56 [1,14–2,14], $p=0,006$). Показатели достижения критериев ASAS20 и ASAS40 при применении АДА составили 50,5% (44–57) и 39,4% (33–46) соответственно. На неделе 52 терапия СКМ привела к более высоким ответам по ASAS по сравнению с лечением АДА. Частота объективного ответа в виде ASAS20 и ASAS 40 (рис. 3) при применении СКМ составила 78,9% (69–89) и 57,6% (46–69) соответственно; АДА — 65,4% (60–71) и 47,1% (42–53). При сравнении обоих препаратов по показателю ASAS20 достигнут уровень значимости (ОР 1,21 [0,996–1,461], $p=0,055$).

В свою очередь в анализе «ЭббВи» при сравнении АДА ($n=204$) с СКМ ($n=197$) выявлена сходная эффективность по критериям ASAS20/40 и ASAS5/6 в первые недели исследования. Популяции пациентов, которым необходимо лечение для выявления 1 дополнительного пациента с результатами терапии (number needed to treat, NNT), также были сравнимы в анализах АДА и СКМ: соответственно 2,9 и 3,1 по критерию ASAS20; 3,7 и 3,7 по критерию ASAS40 и 3,1 и 2,8 по критерию ASAS5/6. Дополнительные издержки на 1 пациента с результатом лечения (CPR) при применении плацебо были более низкими, чем при использовании АДА по сравнению с СКМ, в отношении всех показателей эффективности (рис. 4).

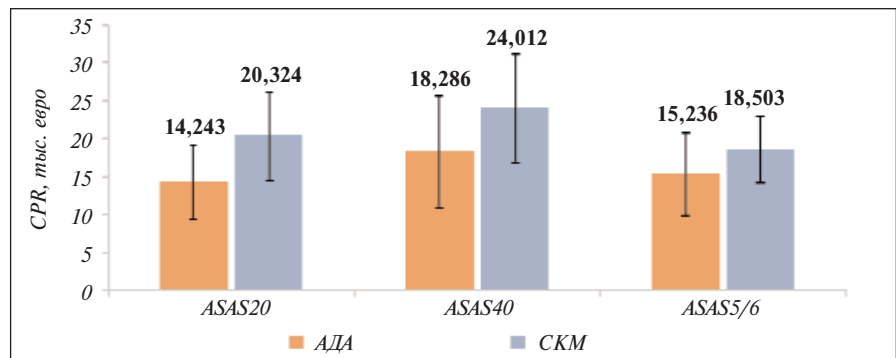


Рис. 4. CPR по оценкам ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 относительно плацебо: АДА (12 нед) по сравнению с СКМ (16 нед)

Выводы. В связи с тем, что не было прямых сравнительных исследований АДА и СКМ, проведенные непрямые сравнения позволяют уменьшить различия между перекрестными исследованиями и получить своевременные и достоверные доказательства для врачей и лиц, отвечающих за бюджет. После коррекции различий между исследованиями в отношении показателей на исходном уровне было установлено, что АДА обладает сходной с СКМ эффективностью по критериям ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 в первые месяцы применения, однако в дальнейшем, на неделях 24 и 52, использование СКМ продемонстрировало более значимое улучшение симптомов по критериям ASAS20 и ASAS40 по сравнению с АДА при активном АС. Различия в дизайне исследований, такие как критерии раннего выбывания и длительность заболевания, наряду с невысоким показателем ЭРВ могут приводить к возможным ограничениям, которые служат основанием для проведения дальнейшего анализа МАИС при АС.

Кроме того, установлено, что АДА обладает сопоставимой эффективностью с СКМ по критериям ASAS20, ASAS40 и ASAS5/6 и его применение сопровождается более низкими показателями CPR по сравнению с СКМ в течение короткого периода исследования (12 нед) у пациентов с активным течением АС. Хотя этот результат следует скорректировать на год, так как, по современным рекомендациям, у СКМ имеется загрузочный период в начале лечения, которого нет у АДА. Поэтому при пересчете фармакоэкономических показателей на 52 нед лечения могут быть получены несколько отличные результаты.

Кроме того, результаты двух представленных анализов, финансово поддержанные компаниями-производителями, показали, что, даже используя сходную методологию, можно получить несколько различные результаты, которые в большой степени зависят от первоначально поставленных целей и формирования групп сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит. Научно-практическая ревматология. 2016;54 (Прил 1):75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (S1):75-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
2. Betts KA, et al. Relative efficacy of adalimumab versus secukinumab in active ankylosing spondylitis: a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP115 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. London; 2016.
3. Maksymowych W, et al. Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison. Abstract OP114 presented at the 25th European League Against Rheumatism Congress. London; 2016.
4. Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol*. 2008 May;61(5):455-63. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.06.006. Epub 2007 Nov 28.
5. Thom H, et al. Matching Adjusted Indirect Comparisons to assess comparative effectiveness of therapies: Usage in scientific literature and health technology appraisals. *PRM167*. Value in Health. 2016; A100(19).
6. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46.
7. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.

Поступила 10.10.2016

Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Поражение суставов при сифилисе

Злобина Т.И.¹, Мельникова А.А.¹, Калягин А.Н.^{1,2}

¹Иркутская городская клиническая больница №1, Иркутск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

¹664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ²664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

В последние годы поражение суставов при сифилисе рассматривается как казуистика. В то же время высокая заболеваемость первичным сифилисом и регистрируемые случаи позднего нейросифилиса позволяют предположить, что поражение суставов при данном заболевании верифицируется далеко не всегда. Традиционно различают две формы сифилитических артритов: первично-синовиальные (с поражением оболочек и сумки сустава) и первично-костные (с поражением костей и хрящей сустава). Представлено собственное клиническое наблюдение первично-костной формы суставного сифилиса у мужчины 34 лет.

Ключевые слова: сифилис; поражение суставов при сифилисе; остеоартрит; деструкция сустава; гумма; остеосклероз; сифилис костей и суставов.

Контакты: Алексей Николаевич Калягин; akalagin@mail.ru

Для ссылки: Злобина ТИ, Мельникова АА, Калягин АН. Поражение суставов при сифилисе. Современная ревматология. 2016;10(4):69–72.

Joint involvement in syphilis

Zlobina T.I.¹, Melnikova A.A.¹, Kalyagin A.N.^{1,2}

¹Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; Irkutsk, Russia;

¹118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046; ²1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003

Joint involvement in syphilis has been considered as casuistry in recent years. At the same time, the high incidence of primary syphilis and the notified cases of late neurosyphilis may suggest that joint involvement in this disease is by no means always verified. Traditionally there are two forms of syphilitic arthritis: primary synovial (involving the articular membranes and sac) and primary bone (involving the articular bones and cartilages) ones. The paper describes the authors' clinical case of the primary bone form of articular syphilis in a 34-year-old man.

Keywords: syphilis; joint involvement in syphilis; osteoarthritis; joint destruction; gumma; osteosclerosis; syphilis of bones and joints.

Contact: Alexey Nikolaevich Kalyagin; akalagin@mail.ru

For reference: Zlobina TI, Melnikova AA, Kalyagin AN. Joint involvement in syphilis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):69–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-69-72>

Сифилис — венерическое заболевание, вызываемое бледной трепонемой (*Treponema pallidum*). Различают приобретенный и врожденный сифилис. В течение приобретенного сифилиса выделяют три периода: первичный, вторичный, третичный.

Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации и, в частности, в Иркутской области снизилась [1, 2]. По данным статистики, она уменьшилась с 277,3 случаев на 100 тыс. населения в 1997 г. до 25,5 на 100 тыс. населения в 2014 г. В то же время в структуре приобретенного сифилиса доля ранних форм уменьшилась с 89,2% в 2010 г. до 75,0% в 2014 г., а доля поздних форм увеличилась почти в 3 раза — с 5,7 до 14,8%, доля не уточненного как ранний или поздний сифилиса возросла в 2 раза — с 5,1 до 10,2%. Дерматовенерологи отмечают, что на фоне увеличения доли поздних форм приобретенного сифилиса растет частота висцеральных поражений [2]. К висцеральным поражениям относятся нейросифилис, сифилитическое поражение печени (сифилитический лианит), кардиоваскулярный и суставной сифилис [3–7].

В настоящее время сифилис суставов (суставной сифилис) в практике врача встречается сравнительно редко и яв-

ляется, как правило, казуистическим наблюдением [8]. По ключевому термину «syphilitic arthritis» в базе данных PubMed удается найти всего 51 ссылку, первая из которых относится к 1914 г. [9], а по термину «сифилитический артрит» в базе данных Science index — лишь 3 ссылки.

Суставной синдром может определяться в любом периоде сифилиса [10]. При первичном сифилисе имеются единичные сообщения о поражении суставов. Во вторичном периоде сифилитический артрит наблюдается в 0,5–3% случаев, а в третичном периоде поражение опорно-двигательного аппарата — одно из частных проявлений сифилиса, которое обнаруживается у 20–30% больных.

На ранних этапах болезни отмечаются только артралгии, возникающие в течение месяца-полтора после появления твердого шанкра. Болевые ощущения бывают интенсивными, значительно усиливаются в ночное время, локализуются в плечевых, коленных и других суставах. При обследовании суставов видимых изменений не находят.

Во вторичном периоде воспалительный процесс в суставах представляет собой первично-синовиальный артрит (поражение синовиальной оболочки и сумки сустава), проявляющийся припухлостью, болезненностью сустава и си-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

новитом. На рентгенограммах суставов — нормальная картина, без очагов костной деструкции. Особенность суставной боли — ее появление и усиление после длительного пребывания в покое и исчезновение после ходьбы. Наиболее часто суставной синдром наблюдается в коленных, голеностопных и реже — в других суставах.

В *третичном периоде* тоже может возникать первичный синовитальный артрит как реакция на гуммозный костный процесс (МКБ А52.7). По течению синовит может быть острым и хроническим. Хронический синовит при поздних формах приобретенного сифилиса встречается в небольшом числе случаев и часто резистентен к специфической терапии.

В третичном периоде суставной синдром характеризуется в основном развитием первично-костного остеоартрита (поражение костей и хрящей сустава). Сифилитический остеоартрит имеет свои особенности и отличается от первичного остеоартрита. При позднем сифилисе остеоартрит развивается вследствие гуммозных поражений суставных концов костей (эпифизов, метафизов) — гуммозного эпифизита. Гуммы — чаще множественные, реже — одиночные, располагаются в эпифизе кости, разрушают ее. В суставных отделах костей возникают участки некроза и деструкции костной ткани. Вокруг них формируются зоны склероза. Гуммы со временем заменяются соединительной тканью и осифицируются: очаги остеосклероза в эпифизе большие, разлитые, ограниченные. В надкостнице развивается периостальная реакция. Рентгенологически в эпифизах определяются округлые подхрящевые и краевые эпифизарные дефекты, круглые сотовидные дефекты с нежной склеротической реакцией в окружности. Изменения располагаются на одном из суставных концов костей. При распространении процесса в сторону суставной щели образуется эрозия суставной поверхности с разрушением хряща и деформацией суставной поверхности.

Костно-суставная форма сифилиса характеризуется выраженными гиперпластическими реакциями. Грубые периостальные наросты выявляются как вблизи суставной щели, так и экстраартикулярно, выражен гиперостоз надколенника. Острые краевые экзостозы, наблюдаемые при первичном остеоартрите, не характерны для сифилитического остеоартрита. Весь эпифизарный или метафизарный конец кости утолщается, становится неуклюжим, развивается обезображивающий остеоартрит с выраженной деформацией сустава. Анкилоз сустава нетипичен. Функция сустава почти не страдает. Особенность сифилитических остеоартритов — несоответствие между большими разрушениями костей сустава на рентгенограмме и относительно сохранной функцией сустава, сравнительно малой болезненностью и хорошим общим состоянием больного. Температура нормальная, СОЭ может быть увеличена, серологические реакции на сифилис чаще положительные. Как правило, поражаются коленные, затем локтевые, голеностопные, плечевые суставы, редко вовлекаются тазобедренные суставы, суставы пальцев рук и ног не поражаются, излюбленная локализация — коленные суставы (до 50%). Первично-костный артрит возникает в основном у молодых людей (20–50 лет), течение его хроническое. Специфическое лечение улучшает самочувствие. Остеоартрит может быть единственным проявлением сифилитической инфекции третичного периода. Одна из главных причин развития третичного

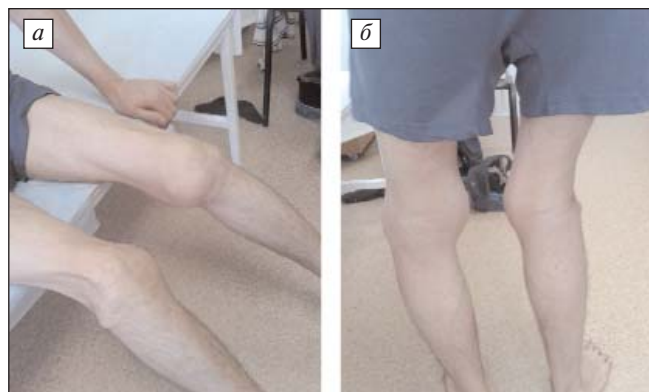


Рис. 1. Деформация коленного сустава у больного Н., 34 лет. вид спереди (а) и сзади (б)

го сифилиса, в частности его суставных проявлений, — неполноценное лечение в прошлом, а также состояние реактивности организма и неблагоприятные факторы (алкоголизм, травмы, стресс, вредные условия работы) [10–12].

Актуальным остается своевременное распознавание поражения суставов в позднем периоде сифилиса. Главную роль в диагностике сифилиса суставов играют рентгенологическое исследование костно-суставного аппарата и иммунологические методики (иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция) [8].

Редкая встречаемость сифилиса суставов в практике врачей, в том числе ревматологов, явилась основанием для описания данного клинического наблюдения¹.

Больной Н., 34 лет, направлен на консультацию к ревматологу 29.11.2015 г. Передвигался свободно, жалоб не предъявлял, боль в суставах не беспокоила. При объективном обследовании обращали на себя внимание наличие обезображивающего гонартроза обоих коленных суставов, отсутствие наружной ротации в правом тазобедренном суставе, сгибательная контрактура правого локтевого сустава, сохраненная функциональная способность суставов и отсутствие боли. Из анамнеза известно, что в 2008 г. больного сбила машина и он получил ушиб правого коленного сустава, но не лечился, ходил самостоятельно, особо не жалуясь на боль в коленном суставе. В следующем, 2009 г., был осужден и до 2015 г. находился в заключении. При поступлении в место заключения был обследован, выявлена положительная серологическая реакция на сифилис. Проходил лечение сифилиса в венерологическом отделении (со слов больного, бициллином-3). Постепенно, к моменту освобождения из заключения (через 6 лет), сформировалась деформация коленных суставов. Когда точно она появилась, сказать не может, так как не испытывал ни суставной боли, ни ограничения движений.

При объективном обследовании больной пониженного питания, кожа и видимые слизистые оболочки чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, шумов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, 78 в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены.

Локальный статус. Сглажены физиологические изгибы позвоночника, гипотрофия мышц спины, движения в позвоночнике не ограничены, безболезненны. Коленные суставы

¹Пациент подписал информированное согласие на использование его данных в научных целях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



Рис. 2. Рентгенограмма таза в прямой проекции у того же больного

увеличены, обезображены за счет пролиферативных костных разрастаний, слева genu varum, выпота в суставах нет. Движения безболезненны, незначительно ограничены (сгибание справа — 120°, слева — 110°, разгибание справа и слева — 0°), в правом коленном суставе — грубый хруст, нестабильность (рис. 1, а, б). В тазобедренном суставе движения безболезненны, справа отсутствует наружная (0°) и ограничена внутренняя (10°) ротация. Гипотрофия мышц бедра справа. В левом тазобедренном суставе движения не ограничены. В правом локтевом суставе — сгибательная контрактура 15°, движения в левом локтевом суставе не ограничены. Другие суставы — без патологии.

Общий анализ крови (29.10.2015 г.): Нб 132 г/л, эр. $4,34 \cdot 10^{12}/л$, тр. $200 \cdot 10^9/л$, л. $8,1 \cdot 10^9/л$; СОЭ 17 мм/ч. Реакция микропреципитации на сифилис и реакция прямой гемагглютинации положительные.

Консультация невролога (19.01.2016): энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая, дизонтогенетическая). Синдром вегетососудистой дистонии, перманентное течение. Других изменений в неврологическом статусе не выявлено.

Рентгенография тазобедренных суставов (25.11.2015). Левый сустав — головка правильной формы, суставные концы обычной формы и величины, костная структура не нарушена. Правый сустав расположен чуть выше левого, головка правой бедренной кости уплощена, грибовидно деформирована, краевые костные массивные разрастания по латеральной поверхности головки, массивный костный экзостоз у края вертлужной впадины. В головке с переходом на шейку правой бедренной кости (эпифиз, метафиз) на фоне склероза определяются крупный участок краевой костной деструкции $2,9 \times 4,0$ см с четким неровным контуром и тонким ободком склероза и другие участки костной деструкции до 0,5 см с ободками склероза (гуммозный эпифизит). Отмечаются краевая деструкция суставной поверхности и очаги остеоэкссклероза в головке. Шейка правой



Рис. 3. Рентгенограммы коленного сустава у того же больного в прямой (а) и боковой (б) проекциях



Рис. 4. Рентгенограммы локтевого сустава у того же больного

бедренной кости чуть укорочена, выявляется утолщение коркового слоя. Суставная щель резко сужена в латеральном отделе до 1 мм (рис. 2).

Рентгенография коленных суставов (02.11.2015). Правый сустав — эпифиз большеберцовой кости увеличен, уплощен, деформирован за счет массивных костных разрастаний высокой плотности, неоднородных по структуре, деформация суставного конца бедренной кости за счет краевых грубых костных разрастаний, суставная щель деформирована, неравномерно сужена, расширена, выражен субхондральный склероз. По задней поверхности правого надколенника — краевые костные разрастания. Левый сустав — genu varum, деформирован за счет грубых массивных костных разрастаний, различной формы и размера, вплоть до грибовидных, плотной структуры, как со стороны суставных костей, так и парартикулярно и по задней поверхности надколенника, суставная щель сужена, выражен остеоэкссклероз суставных концов (рис. 3, а, б).

Рентгенография локтевых суставов (12.11.2015). В правом суставе в медиальном мыщелке плечевой кости намечается очаг деструкции (рис. 4).

В настоящее время больной находится под наблюдением областного кожно-венерологического диспансера, серологические реакции на сифилис стойко положительные (серорезистентность).

Обсуждение. Таким образом, выраженные изменения на рентгенограмме: очаги костного разрушения, деструкция в головке правого бедра в виде гуммозного эпифизита с гиперпластической реакцией, намечающаяся деструкция в медиальном мыщелке плечевой кости правого локтевого сустава, обезображивающий остеоартрит обоих коленных суставов с массивными грубыми периостальными реакциями и стойкие резко положительные серологические реакции на сифилис достоверно

свидетельствуют о сифилитическом поражении суставов у 34-летнего мужчины. Это проявления третичного периода сифилиса в виде первично-костного артрита правого тазобедренного сустава, правого локтевого и обоих коленных суставов. Относительно сохранная функция суставов, отсутствие боли в них и общее удовлетворительное состояние больного только подтверждают сифилитическую этиологию остеоартрита. На развитие суставного сифилиса, безусловно, повлияли условия жизни пациента (нахождение в заключении и возможная

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

травма). В данном случае сифилитическое поражение суставов является единственным проявлением позднего сифилиса, вовлечения в процесс других органов и нервной системы не зарегистрировано. Это не противоречит течению третичного периода заболевания, в котором поражение суставов может быть единственным проявлением сифилиса [8].

Заключение. В связи с изменением эпидемиологической ситуации распространенность поздних форм приобретенного сифилиса увеличилась. Поздние формы характеризуются высокой частотой висцеральных поражений, в частности поражения суставов. Ревматологи должны проявлять настороженность в отношении выявления сифилитического остеоартрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафьянникова АА, Ботвинкин АД, Якубович АИ и др. Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;91(8):85-7. [Safyannikova AA, Botvinkin AD, Yakubovich AI, et al. Comparative epidemiologic analysis of syphilis and gonococcal infection morbidity in Irkutsk region. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;91(8):85-7. (In Russ.)].
2. Кубанова АА, Кубанов АА, Мелехина ЛЕ, Богданова ЕВ. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010-2014 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(5):15-23. [Kubanov AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. Syphilis incidence rate in the Russian Federation in 2010-2014. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015;(5):15-23. (In Russ.)].
3. Прохоренков ВИ, Родиков МВ, Шпрах ВВ. Профессор С.П. Боткин о сифилитическом поражении печени. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;97(6):262-5. [Prokhorenkov VI, Rodikov MV, Shprakh VV. Professor S.P. Botkin about syphilitic injury of liver. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2010;97(6):262-5. (In Russ.)].
4. Родиков МВ, Шпрах ВВ. Состояние cerebrospinalной жидкости у больных с ранним и поздним нейросифилисом. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2009;88(5):15-7. [Rodikov MV, Shprakh VV. State of cerebrospinal fluid in patients with early and late neurosyphilis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2009;88(5):15-7. (In Russ.)].
5. Родиков МВ, Шпрах ВВ. Наблюдение летальных случаев при нейросифилисе. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;97(6):255-7. [Rodikov MV, Shprakh VV. Observation of lethal cases in neurosyphilis. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2010;97(6):255-257. (In Russ.)].
6. Бархатов МВ, Родиков МВ, Шпрах ВВ. Специфическая терапия поздних форм нейросифилиса в условиях «прорыва» гематоэнцефалического барьера. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2010;97(6):138-41. [Barkhatov MV, Rodikov MV, Shprakh VV. Spetsificheskaya terapiya pozdnikh form neirosifilisa v usloviyakh «proryva» gematoentsefalicheskogo bar'era. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2010;97(6):138-41. (In Russ.)].
7. Мавлютова ГИ, Юсупова ЛА, Мисбахова АГ. Поздние формы сифилиса: современное состояние проблемы. *Лечащий врач*. 2015;(6):73-7. [Mavlyutova GI, Yusupova LA, Misbakhova AG. Late forms of syphilis: modern state of the issue. *Lechashchii vrach*. 2015;(6):73-7. (In Russ.)].
8. Кубанов АА, Катунин ГЛ, Китаева НВ и др. Специфическое поражение коленного сустава у больного сифилисом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010;(5):103-7. [Kubanov AA, Katunin GL, Kitaeva NV, et al. Specific lesion of the knee joint in a patient with syphilis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;(5):103-7. (In Russ.)].
9. Turner P. Syphilitic Cirrhosis of the Liver; Ascites; Talma-Morison Operation; Arthritis of the Knee. *Proc R Soc Med*. 1914;7 (Sect Study Dis Child):124-6.
10. Левинская ДИ. Поражение костей и суставов при вторичном сифилисе. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2010;(1):61-2. [Levinskaya DI. Bones and joints disorders at a secondary syphilis. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. 2010;(1):61-2. (In Russ.)].
11. Осипок НВ, Горяев ЮА, Калягин АН. Инфекционные артриты. *Журнал инфекционной патологии*. 2005;12(3-4):11-20. [Osipok NV, Goryaev YuA, Kalyagin AN. Infectious arthritides. *Zhurnal infektsionnoi patologii*. 2005;12(3-4):11-20. (In Russ.)].
12. Bernard S, Epaulard O, Baillet A, et al. Syphilitic arthropathy: a case report with positive PCR. *Presse Med*. 2012 Mar;41 (3 Pt 1):320-3. doi: 10.1016/j.lpm.2011.08.005. Epub 2011 Oct 4.

Поступила 10.02.2016

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.

Эйкозаноиды и воспаление

Каратеев А.Е.¹, Алейникова Т.Л.²

¹ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Воспаление является важнейшим элементом патогенеза основных заболеваний человека. Это определяет принципиальное значение противовоспалительной терапии в современной концепции целенаправленного патогенетического лечения. Рациональный выбор противовоспалительных средств и разработка новых, перспективных препаратов немислимы без четких знаний особенностей развития воспалительной реакции. Ключевую роль в процессе воспаления играют метаболиты полиненасыщенных жирных кислот — эйкозаноиды. Эти субстанции оказывают разнообразные и часто антагонистические биологические эффекты, что определяется их химической природой и особенностями рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Одни из них (простагландины, лейкотриены, эоксины и гепоксилыны) являются мощными медиаторами воспаления и боли, другие (липоксыны, производные эпоксиэйкозатриеновой кислоты, резолвины, протектины, мaresин и эндоканнабиноиды) оказывают противовоспалительное и цитопро- тективное действие, способствуя разрешению воспалительной реакции.

В настоящем обзоре рассмотрены основные классы эйкозаноидов, их метаболизм, эффекты и клиническое значение, а также возможности фармакологического вмешательства в их синтез или взаимодействие с рецепторами.

Ключевые слова: воспаление; эйкозаноиды; циклооксигеназа 2; липооксигеназа 5; микросомальная ПГЕ₂-синтетаза; простагландины; лейкотриены; эоксины; гепоксилыны; липоксыны; эпоксиэйкозатриеновая кислота; резолвины; протектины; мaresин; эндоканнабиноиды; нестероидные противовоспалительные препараты; оксикамы.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016;10(4):73–86.

Eicosanoids and inflammation

Karateev A.E.¹, Aleinikova T.L.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Inflammation is the most important element in the pathogenesis of major human diseases. It determines the fundamental value of anti-inflammatory therapy in the modern concept of targeted pathogenetic treatment. The rational choice of anti-inflammatory drugs and the design of new promising agents are inconceivable without clear knowledge of the characteristics of development of an inflammatory response. Eicosanoids, the metabolites of polyunsaturated fatty acids, play a key role in the process of inflammation. These substances have diverse and frequently antagonistic biological effects, which is determined by their chemical structure and specific features of receptors with which they interact. Some of them (prostaglandins, leukotrienes, auxins, and hepoxilins) are potential mediators of inflammation and pain; others (lipoxins, epoxyeicosatrienoic acid derivatives, resolvins, protectins, maresins, and endocannabinoids) have anti-inflammatory and cytoprotective activities, contributing to the resolution of the inflammatory response.

This review describes the main classes of eicosanoids, their metabolism, effects, and clinical significance, as well as the possibilities of pharmacological interventions in their synthesis or interaction with receptors.

Keywords: inflammation; eicosanoids; cyclooxygenase 2; 5-lipoxygenase; microsomal PGE₂-synthase; prostaglandins; leukotrienes; auxins; hepoxilins; lipoxins; epoxyeicosatrienoic acid; resolvins; protectins; maresin; endocannabinoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; oxicams.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>

Главный принцип современной терапии — целенаправленный патогенетический подход, в соответствии с которым основной целью лекарственного или немедикаментозного воздействия становятся ключевые элементы развития болезни.

Одной из наиболее перспективных «мишеней» фармакотерапии представляется воспаление. Это связано с тем, что воспалительный процесс лежит в основе патогенеза практически всех болезней и патологических состояний [1, 2]. Очевидно, что локальное и системное воспа-

ление определяет развитие «воспалительной» патологии, связанной с инфекционной или аутоиммунной агрессией, оно сопровождает любые травмы и ранения, играет принципиальную роль в прогрессировании злокачественных новообразований [3–5]. Не вызывает сомнения и важнейшее значение воспалительной реакции в развитии таких болезней, как остеоартрит (ОА), атеросклероз и нейродегенеративные заболевания, которые ранее рассматривались как «дегенеративные» или «обменные» [6–8].

Воспаление представляет собой сложный, многофакторный адаптивный процесс, возникающий при нарушении целостности биологических структур. Это защитный механизм, направленный на удаление внешних травмирующих факторов — микроорганизмов, органического или неорганического материала, проникающих в ткани в момент их повреждения. Кроме того, воспалительная реакция выполняет работу по «очистке» поврежденной области от органического «мусора», собственных разрушенных клеток и деградировавшего межклеточного матрикса (МКМ), обеспечивая «чистый фон» для последующего восстановления за счет дифференцировки специализированных клеток или (при серьезной травме) замещения дефекта рубцовой тканью. Боль — самое неприятное проявление местной воспалительной реакции — также имеет важное приспособительное значение. Возникающая под влиянием провоспалительных медиаторов периферическая и центральная сенситизация ноцицептивной системы способствует сохранению болевых ощущений в течение длительного времени, поддерживая тем самым функциональную иммобилизацию поврежденной части тела, что необходимо для эффективного течения восстановительных процессов [3, 9, 10].

Однако лишь острая воспалительная реакция может рассматриваться как позитивное, хотя и весьма неприятное, биологическое явление, необходимое для выздоровления макроорганизма. Это, разумеется, не означает, что с острым воспалением не нужно бороться — ведь именно его проявления вызывают наиболее тягостные симптомы, сопровождающие острые заболевания или травму. Другое дело, когда речь идет о хроническом воспалении, которое становится главной причиной развития или важным элементом прогрессирования основного патологического процесса. Причины хронизации и особенности течения воспаления определяются природой болезни. Это может быть связано с персистирующим повреждением ткани (например, вследствие хронической инфекции), наличием стойких биомеханических нарушений, аутоиммунным процессом или дефектом регуляции самой воспалительной реакции, препятствующими ее затуханию. И в любом случае, если этиотропное лечение невозможно, главным направлением терапевтического воздействия становится воспаление [2, 11, 12].

Как отмечено выше, современное лечение стремится к целенаправленному воздействию на основные звенья патологического процесса; это положение особенно верно в отношении противовоспалительной терапии. Разумеется, эффективное подавление воспалительной реакции возможно лишь при четком представлении о закономерностях его развития и прогрессирования.

Воспаление, независимо от этиологии, развивается в соответствии с общими патофизиологическими закономерностями. Пусковым моментом здесь является нарушение целостности мембраны клеток, приводящее к выходу в межклеточное пространство специфических веществ, в нормальных условиях находящихся исключительно или преимущественно интрацеллюлярно. Это так называемый DAMP (damage associated molecular pattern), играющий роль биохимического «сигнала тревоги»; к DAMP относятся ряд протеинов, ДНК и РНК, АТФ, продукты пуринового обмена и др. Аналогичную функцию выполняют продукты распада макромолекул МКМ — коллагеновых и эластиновых волокон, гликопротеинового комплекса [9, 10, 13]. DAMP

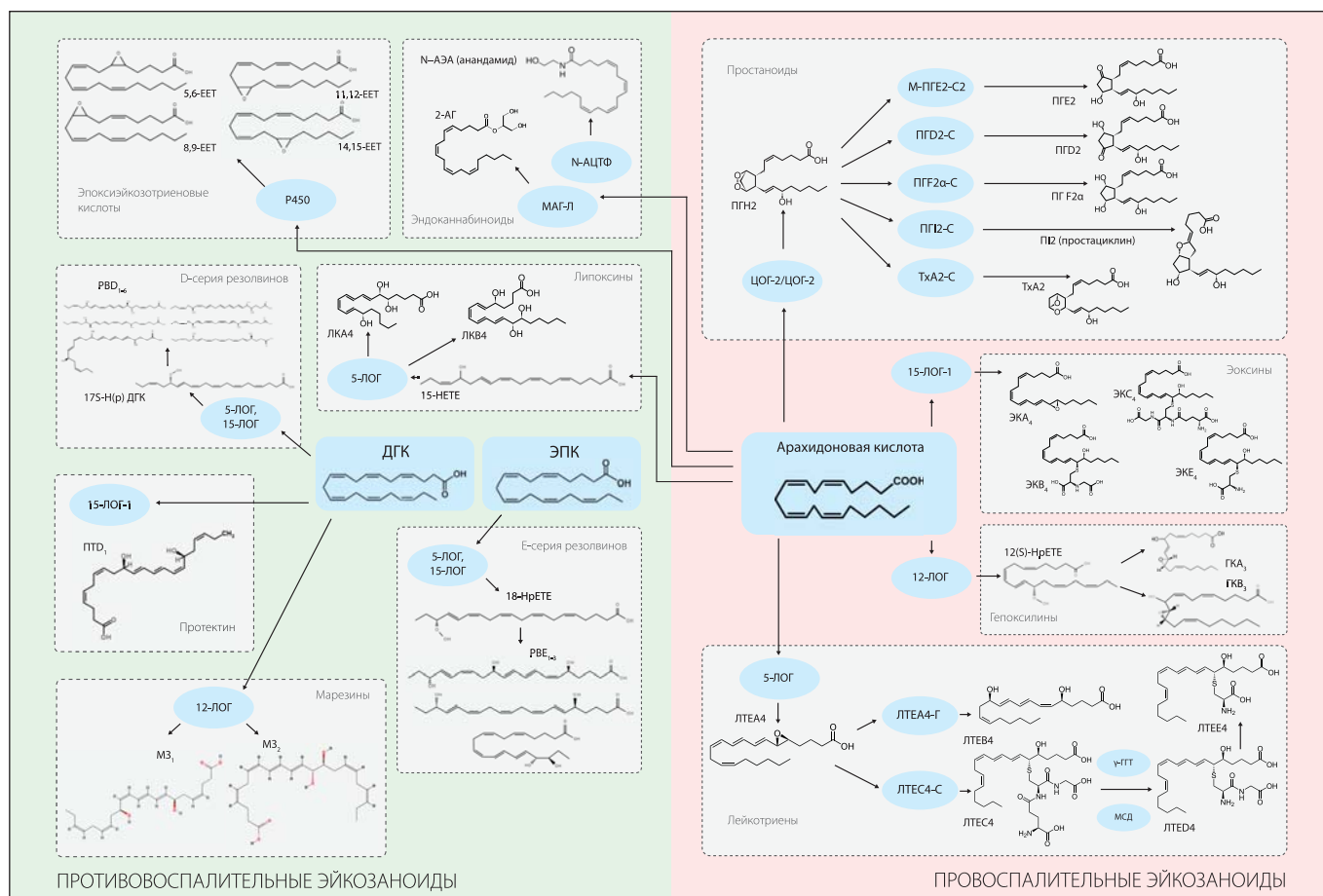
взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности (toll-подобные рецепторы, TLR) и в фагосомах (Nod-подобные рецепторы, NLR) клеток макрофагального ряда, выполняющих функцию резидентного контроля иммунологической и структурной стабильности ткани [9, 10, 14]. Возбуждение TLR и NLR в свою очередь запускает синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) γ , фактора хемотаксиса моноцитов (CCL2) и многих других биологических субстанций, которые привлекают в область тканевого повреждения и активируют широкий спектр клеток воспалительного ответа. Так разворачивается каскад воспалительной реакции, который в зависимости от тяжести повреждения переходит на системный уровень с вовлечением гуморальных факторов плазмы (система комплемента, кининовая система), изменением общего метаболизма, реакцией эндокринной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС [9, 10].

Регуляция острого воспаления как циклического процесса осуществляется по классическому принципу отрицательной обратной связи. Параллельно с синтезом провоспалительных субстанций происходит образование таких молекул, как ИЛ10, резолвины (РВ), протектины (ПТ), марезины (МЗ) и другие, подавляющих активность и вызывающих апоптоз клеток «воспалительного ответа». К процессу контроля воспалительной реакции подключаются естественные противовоспалительные системы — происходит усиление синтеза кортизола, эндоканнабиноидов, эндорфинов. Наблюдается дифференцировка Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Treg) и особой популяции «альтернативных» макрофагов (M₂), блокирующих и разрушающих клетки «воспалительного ответа», а также стимулирующих репаративные процессы, в частности неоангиогенез и фиброз. При благоприятном течении заболевания или травмы, на фоне элиминации повреждающих факторов, разрушенных клеток и деградировавшего МКМ концентрация DAMP быстро падает, ИЛ и другие противовоспалительные субстанции метаболизируются, а клетки воспалительного ответа, при отсутствии дополнительной цитокиновой стимуляции, теряют активность и гибнут («цитокиновая депривация»). Локальная противовоспалительная клеточная и гуморальная активность начинает преобладать, ткань восстанавливается или замещается рубцом, что приводит к постепенному разрешению воспалительной реакции [12, 15–17].

В регуляции естественного течения воспалительной реакции участвуют молекулы различной биохимической природы. Одну из центральных позиций здесь занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот (ПЖК) — *эйкозаноиды*.

Природа и биологические эффекты различных типов эйкозаноидов

Эйкозаноиды — производные омега-3- или омега-6-ПЖК, в основе которых находится 20-членная углеродная цепь (отсюда их название «eicos», что по-древнегречески означает «двадцать») арахидоновой (АК), эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот [18, 19] (см. рисунок). Естественным источником ПЖК является пища, содержащая незаменимые жирные кислоты, однако при тканевом повреждении и воспалительной реакции они образуются из фосфолипидов клеточной мембраны. Так, синтез АК осуществляется благодаря «работе» нескольких раз-



Противо- и провоспалительные эйкозаноиды. Объяснения в тексте

новидностей цитоплазматического фермента фосфолипазы A_2 (ФЛА $_2$), который в свою очередь активируется провоспалительными сигнальными путями (в частности, при участии митоген-ассоциированной протеинкиназы, МАПК) посредством фосфолирирования и повышения концентрации внутриклеточного кальция [20, 21]. ПЖК, как и их метаболиты, за счет высокой липотропности легко проникают через фосфолипидные мембраны клеток и становятся субстратом для синтеза широкого спектра биологически активных субстанций, вызывающих разнообразные, нередко противоположные, локальные и системные эффекты. При этом действует четкое правило «разделения потоков» (компартиментализация): образование молекул, участвующих в патологических и физиологических процессах, а также оказывающих противоположное действие, происходит в различных клетках или в различных участках клеток [22, 23].

Наиболее известна так называемая классическая разновидность эйкозаноидов, которые образуются благодаря активности ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, липооксигеназы (ЛОГ) 5 и 15. К ним относятся семейства простаноидов, лейкотриенов (ЛТЕ) и эоксинов.

Простаноиды

Простаноиды — производные АК, активно синтезируются многими клетками различных органов и тканей организма. Их семейство включает в себя простагландины — ПГ (ПГЕ $_2$, ПГФ $_{2\alpha}$, ПГД $_2$, 15d-ПГJ $_2$), а также простаглицин (ПГI $_2$)

и тромбоксан A_2 (ТКА $_2$). Появление этих молекул определяется «работой» связанных с клеточной мембраной ферментов ЦОГ1 и ЦОГ2 (циклооксигеназа, простаглицин-эндопероксид-синтетаза), которые катализируют окисление АК до неустойчивого ПГG $_2$, а затем восстанавливают его до ПГH $_2$ — предшественника всех вышеперечисленных ПГ, простаглицина и тромбоксана. Эти субстанции образуются внутриклеточно под влиянием собственных микросомальных ферментов, таких как ПГЕ $_2$ -синтетаза, простаглицин и тромбоксан-синтетаза [21, 24, 25].

Как известно, ЦОГ представлена в виде двух изоформ — ЦОГ1 и ЦОГ2. Первая является конституциональной, постоянно присутствует в тканях: она ответственна за относительно медленный, но постоянный синтез простаноидов, выступающих в роли короткоживущих «тканевых гормонов», регулирующих многие физиологические функции организма. Синтезированные простаноиды покидают клетку путем свободной диффузии или при участии специального транспортера — белка из семейства MRP $_4$ (multidrug resistance protein) или ABCC $_4$ (ATP-binding cassette sub-family C). Биологические эффекты различных простаноидов определяются конкретным типом рецепторов, расположенных на поверхности клеток-мишеней, с которыми они взаимодействуют. Рецепторы простаноидов относятся к семейству трансмембранных структур, связанных с G-белком (GPCR), внутриклеточный сигнальный путь которых реализуется через систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) или фосфатидилхо-

лина. Для ПГЕ₂, например, существует четыре рецептора данного вида (EP₁₋₄) [26–28]. Так, взаимодействие ПГЕ₂ с EP₃, расположенным на поверхности эпителиальных клеток желудка, приводит к усилению выработки слизи и бикарбоната, а с этим же рецептором, локализованным на париетальных клетках желудка, — к снижению выработки соляной кислоты. Этот эффект в целом определяет гастропротективное действие ПГЕ₂, предупреждающее пептическое повреждение слизистой оболочки [29]. В почках взаимодействие ПГЕ₂ и соответствующего рецептора EP₂ вызывает вазодилатацию, что является важным элементом контроля почечного кровотока, процессов клубочковой фильтрации и системного артериального давления [21, 24, 25].

Принципиальное значение для поддержания гомеостаза свертывающей системы крови имеет равновесие синтеза двух других простаноидов — ТКА₂ и простаглицлина. Эти вещества оказывают противоположные эффекты: взаимодействуя с собственными рецепторами на поверхности тромбоцитов, первый из них вызывает их агрегацию, второй же, наоборот, предотвращает этот процесс [30–32].

ЦОГ2 является индуцируемым ферментом — ее появление на клеточной мембране происходит под влиянием механической травмы клетки или провоспалительных стимулов (ведущую роль здесь играют ФНО α , ИФН γ , ИЛ1 и 6). Это происходит достаточно быстро: экспрессия м-РНК ЦОГ наблюдается уже через 1–2 ч после активации провоспалительных сигнальных путей. И хотя ЦОГ2 и ЦОГ1 очень похожи (первая несколько крупнее, 72 кДа против 70 кДа), их синтез кодируется различными генами. ЦОГ2 обеспечивает появление большого количества субстрата для образования ПГЕ₂ и других простаноидов, принимающих самое активное участие в развитии и прогрессировании воспалительной реакции [27, 28]. Интересно, что провоспалительные и конституциональные простаиноиды полностью сходны по своей структуре, но образование конкретных молекул в различных обстоятельствах происходит под влиянием разных синтетаз. Поэтому при активации клеток «воспалительного ответа» параллельно с экспрессией ЦОГ2 происходит и экспрессия белков цитозольной синтетазы и микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 2 (ц-ПГЕ₂С и м-ПГЕ₂С), необходимых для появления этого простаиноида в области воспаления [33]. Важно отметить, что эти изоформы простаглицлин-синтетаз структурно отличаются от микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 1 (м-ПГЕ₂С₁), отвечающей за конституциональный синтез ПГЕ₂. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении других простаиноидов, участвующих в регуляции воспалительной реакции: ПГF_{2 α} , ПГD₂, 15d-ПГJ₂ и ПГI₂ [24, 25, 28].

Одновременно появляются рецепторы, взаимодействие с которыми обеспечивает развитие биологических эффектов простаиноидов. Так, для ПГЕ₂ это рецепторы EP₂ и EP₄, активация которых вызывает гипертермию и гипералгезию и которые играют важную роль в «подключении» внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, а также в активации макрофагов и нейтрофилов. Последний, очень важный эффект, связан с деполяризацией мембраны нейронов ноцицептивной системы (на уровне как периферических болевых рецепторов, так и клеток спинного мозга) путем открытия Ca²⁺- и потенциал-зависимых мембранных каналов, в частности неселективных катионных каналов рецептора TRPV1 (transient receptor potential vanilloid), известного так-

же как капсаициновый, или ванилоидный рецептор, и рецептора TRPA1 (transient receptor potential A) [21, 24, 34].

Действие ПГD₂, который в основном вырабатывается тучными клетками, реализуется через два рецептора: DP₁ и DP₂, причем последний известен также как CRTh₂ (рецептор хемиаттрактант для Т-хелперов, Th₂). Повышение концентрации ПГD₂ в области воспаления способствует вазодилатации, увеличению проницаемости сосудов, а также привлечению и активации эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [21, 35, 36].

Для ПГF_{2 α} имеется рецептор, представленный в двух изоформах: FP_A и FP_B. В основном этот ПГ участвует в регуляции репродуктивной функции и активно вырабатывается как «тканевый гормон» эндотелием матки, регулируя ее тонус и стимулируя сокращение. Кроме того, ПГF_{2 α} отвечает за сокращение гладких мышц и других органов, в том числе бронхов (вызывая бронхоспазм) и сфинктеров желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [37, 38].

ТКА₂ — один из наиболее значимых участников воспалительного процесса. Локальный тромбоз, возникающий вследствие активации тканевого тромбопластина, сопровождается агрегацией тромбоцитов и усилением синтеза ТКА₂, который привлекает и активирует новые кровяные пластинки. Тромбоциты — один из основных источников факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор (PDGF), трансформирующий фактор (TGF β), сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и др. Вызванные ТКА₂ прокоагулянтные сдвиги, таким образом, способствуют процессам неоангиогенеза и фиброза, которые являются типичным проявлением хронического воспаления [30, 31].

ПГI₂ является мощным фактором, препятствующим агрегации тромбоцитов, выступая в роли биологического антагониста ТКА₂. Этот эффект особенно важен при массивном повреждении ткани, когда ЦОГ2-ассоциированный синтез простаглицлина становится противовесом локальным и системным прокоагулянтным сдвигам. Аналогичная ситуация наблюдается при формировании атеросклеротической бляшки, когда индуцированный провоспалительными стимулами синтез ПГI₂ выполняет защитную функцию, препятствуя развитию тромбоза. Действие простаглицлина опосредовано рецептором IP, который широко представлен на тромбоцитах, гладких мышечных клетках и эндотелии. Помимо влияния на тромбообразование, ПГI₂ вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов, что имеет большое значение для формирования воспалительного отека [21, 24, 32].

ПГ — не только эффекторы воспалительной реакции, но и мощные регуляторы ее развития. ПГЕ₂, ПГF_{2 α} и ПГI₂, вступая в контакт со своими рецепторами (EP₂, EP₄, FP, IP) на поверхности клеток воспалительного ответа, вызывают стимуляцию экспрессии м-РНК ФЛА₂, ЦОГ2 и м-ПГЕ₂С путем повышения концентрации цАМФ и активации сигнального пути МАПК. Данный процесс очень важен для поддержания высокой концентрации простаиноидов в области воспалительной реакции, поскольку эти молекулы неустойчивы и быстро метаболизируются в цитоплазме клеток до неактивных продуктов. Аутокринная стимуляция синтеза простаиноидов (при этом основным стимулом являются они сами) становится заметной через 12–24 ч после первичного повреждения и сопровождает развитие «второй волны» воспаления [21, 24, 28].

Простаноиды играют важную роль и в ходе *торможения* воспалительной реакции. И здесь особый интерес вызывает дериват ПГD₂ — 15d-ПГJ₂, — обладающий способностью блокировать внутриклеточные сигнальные пути. Этот эффект реализуется после взаимодействия с рецептором активации пролифератора пероксисом — PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) — или независимым от этого рецептора путем, если концентрация 15d-ПГJ₂ существенно выше. При этом подавляется активация ядерного фактора NF- κ B, p38 МАПК, IkB киназы β и других молекул, «включающих» синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов. Кроме того, 15d-ПГJ₂ снижает образование активных форм кислорода (ROS) и повышает концентрацию глутатиона — важнейшего участника антиоксидантной защиты клеток [21, 24, 39].

Лейкотриены

Еще одно семейство классических эйкозаноидов — лейкотриены (LTE). Это производные АК, образование которых зависит от активности 5-ЛОГ. Данный фермент, как и ЦОГ2, является индуцируемым, экспрессия его белков происходит при активации провоспалительных сигнальных путей на фоне повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ [40, 41].

5-ЛОГ обнаруживается во многих клетках «воспалительного ответа» — макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, базофилах и эозинофилах. Основным субстратом для 5-ЛОГ становится АК, которую доставляет специальный белок-транспортер FLAP (5-ЛОГ-активирующий протеин). Первым метаболитом 5-ЛОГ является неустойчивое соединение 5-гидропероксиэйкозатетраенойковая кислота (5-HpETE), которая затем превращается в биологически активную молекулу — 5-гидроксиэйкозатетраенойковую кислоту (5-HETE), обладающую собственным провоспалительным потенциалом и дающую начало LTE (LTEB₄, LTC₄, LTED₄, и LTEE₄) [40, 41].

5-ЛОГ принимает участие и в образовании липоксинов (ЛК), а также в метаболизме других ПЖК (ЭПК и ДГК), формируя совершенно иную генерацию эйкозаноидов, таких как РВ, биологические эффекты которых в процессе развития воспаления противоположны эффектам простаноидов и LTE (см. ниже).

LTE хорошо известны как участники развития аллергических реакций и «провокаторы» бронхоспазма при бронхиальной астме. Недаром до четкой биохимической идентификации (LTE открыты в 1979 г. шведским ученым B. Samuelsson) эти соединения носили название «медленно действующая субстанция анафилаксии» [41]. Именно усиление синтеза LTE лежит в основе бронхоспастических реакций, связанных с приемом аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих ЦОГ1 и тем самым «сдвигающих» синтез эйкозаноидов в сторону 5-ЛОГ (за счет увеличения количества субстрата для последней). Однако LTE также выступают в роли мощного хемоаттрактанта, привлекающего в область воспаления и активирующего моноциты, нейтрофилы и эозинофилы [21, 24, 40, 41].

Образование семейства LTE проходит несколько этапов. Первым появляется неустойчивый LTEA₄, который после гидролиза превращается в LTEB₄. Другой основной LTE — C₄ — синтезируется с помощью фермента

LTES₄-синтетазы. Метаболизм LTC₄, который происходит при участии фермента γ -глутаматтранспептидазы (γ -ГТП), приводит к появлению LTED₄, который в свою очередь под действием дипептидазы превращается в LTEE₄ [21, 24, 40, 41].

Взаимозависимые LTC₄, LTED₄ и LTEE₄ — ведущие участники аллергических реакций; взаимодействуя с соответствующими рецепторами (cysLT₁ и cysLT₂) на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток, они способствуют повышению проницаемости сосудов, экссудации плазмы и спазму гладких мышц, что, как уже было отмечено, особенно значимо для развития приступа бронхиальной астмы. Их эффект близок к действию гистамина и брадикинина, однако концентрация LTE, которая необходима для развития типичных проявлений аллергической реакции, в сотни раз меньше [42–44].

LTB₄ имеет несколько иную химическую структуру (в ней отсутствует аминокислота цистеин) и играет особую роль в формировании воспалительного каскада. Этот LTE, для которого выделено несколько рецепторов (собственные BLT₁, BLT₂ и PPAR α), привлекает и активирует нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, способствуя синтезу цитокинов и антител. Аналогичный эффект оказывает биохимический «родственник» LTB₄, который является производным ЭПК [21, 42–44].

Эоксины

Этот класс эйкозаноидов выделен сравнительно недавно и очень близок по структуре и функции к LTE. Они синтезируются в тучных клетках, базофилах и эозинофилах из АК и своим появлением, как и LTE, обязаны ЛОГ, но другого типа — 15-ЛОГ₁. Синтез этих соединений происходит с образованием 15-HpETE и 15-HETE и появлением нестабильного эоксина A₄ (ЭКА₄). Последний в отличие от LTEA₄ дает лишь одну «ветвь» цистеин-содержащих соединений: ЭКС₄, ЭKD₄ и ЭKE₄ [45, 46].

Биологические эффекты эоксинов связаны с развитием аллергии: они вызывают повышение проницаемости сосудов и экссудацию плазмы, что приводит к появлению местного отека тканей. Кроме того, эоксины играют важную роль в развитии ряда злокачественных новообразований, в частности, они активно синтезируются клетками лимфомы Ходжкина, аденокарциномы кишки и рака предстательной железы [21, 24, 47].

Гепоксилины

Гепоксилины (ГК) — еще одно семейство эйкозаноидов, представляющих собой мощные провоспалительные медиаторы. Их образование происходит из АК с помощью индуцируемого фермента 12-ЛОГ по известному для метаболизма LTE и эоксинов пути: сначала ПЖК окисляется до неустойчивой молекулы 12(S)-HpETE, которая затем преобразуется в ГКА₃ и ГKB₃. В этом процессе также может принимать участие и другой тип ЛОГ — определяемая в эпидермальных клетках ЛОГЕ₃. Еще одной разновидностью этого семейства эйкозаноидов являются ГКА₄ и ГKB₄, субстратом для образования которых выступает ЭПК. Известны также ГК-подобные молекулы, которые являются дериватами ДГК [48–50].

ГК принимают активное участие в развитии воспалительной реакции, вызывая миграцию нейтрофилов, повышая проницаемость капилляров и способствуя экссудации

плазмы. В частности, известна значительная роль ГКА₃ и ГKB₃ в развитии кожного воспаления при псориазе [28–50].

Важным биологическим эффектом ГК является влияние на развитие гипералгезии и аллодинии, опосредованное взаимодействием с катионными каналами ноцицепторов — TRPV1 и TRPA1. Кроме того, ГК могут снижать системное артериальное давление, оказывать антиагрегантное действие, блокируя рецепторы ТКА₂, усиливать образование ROS и способствовать выработке эндогенного инсулина [21, 49, 50].

Эпоксикозатриеновые кислоты

Далеко не все эйкозаноиды являются медиаторами воспаления, способствующими прогрессированию патологических процессов. Напротив, несколько типов этих соединений являются регуляторами воспалительной реакции — они подавляют синтез цитокинов, активность клеток макрофагального и лейкоцитарного ряда и выступают антагонистами провоспалительных ПГ и ЛТЕ. К таким положительным «персонажам» можно смело отнести эпоксикозатриеновые кислоты (EETs) — метаболиты АК, образование которых происходит при участии цитохрома P450. Это суперсемейство ферментов, обеспечивающих энергозависимое (с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата, НАДНФ) окисление широкого спектра биологических субстанций, включая ксенобиотики. Метаболизм АК происходит под воздействием нескольких цитохром P450 эпоксигеназ: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2 и CYP2S1. Система цитохрома P450 является конституциональной, постоянно «работающей» в живых клетках, а ее метаболическая активность регулируется, прежде всего, количеством поступающего субстрата. Повреждение клеток и активация провоспалительных сигнальных путей приводят к экспрессии ФЛА₂, а следовательно, к быстрому накоплению ее метаболита — АК, которая «расходится» по различным биохимическим путям, в том числе превращаясь в EETs [51, 52].

EETs — типичные короткоживущие тканевые гормоны, регулирующие многие важные функции организма. Они оказывают сосудорасширяющее (на уровне артериол) и деагрегационное действие, улучшая микроциркуляцию и способствуя восстановлению тканей после ишемического повреждения (в частности, после инфаркта миокарда и ишемического инсульта). EETs снижают системное артериальное давление и усиливают диурез за счет торможения канальцевой реабсорбции натрия и воды в почках, способствуют клеточной пролиферации, оказывают эндокринное действие (в частности, уменьшая выделение инсулина, глюкагона и соматостатина) и др. [53–55].

Большое значение имеет регулирующее влияние EETs на развитие воспалительной реакции. После взаимодействия с рецепторами PPAR α и PPAR γ эти субстанции реализуют четкий противовоспалительный эффект. EETs подавляют экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, таких как VCAM1, ICAM1 и E-селектин, снижают активность ЦОГ2 и синтез ПГЕ₂, препятствуют хемотаксису моноцитов и замедляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [21, 51, 52].

Липоксины

Липоксины (ЛК) относятся к особому классу специализированных субстанций, индуцирующих разрешение воспалительной реакции. Как и многие другие эйкозаноиды,

они образуются из АК. Основным предшественником этих веществ является 15-НЕТЕ, которая в свою очередь подвергается окислению с помощью 5-ЛОГ. По сути, ЛК являются ответвлением от семейства ЛТЕ. Так, в тромбоцитах они могут появляться путем преобразования неустойчивого предшественника всех ЛТЕ — ЛТЕА₄ — при помощи фермента 12-ЛОГ. В настоящее время хорошо изучены два представителя семейства ЛК — ЛКА₄ и ЛKB₄, биологические эффекты которых реализуются через специальный рецептор ALX [56, 57].

Как отмечено выше, ЛК подавляют воспалительную реакцию. Их действие приводит к замедлению хемотаксиса и миграции в область воспаления макрофагов и нейтрофилов, блокаде синтеза ROS, а также прерыванию провоспалительных сигнальных путей, в частности активации NF- κ B. Это вызывает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИФН γ , ИЛ1 и ИЛ6. ЛК выступают прямыми антагонистами ЛТЕ, блокируя их рецептор CysLT₁. ЛК принимают активное участие в работе M₂, которые фагоцитируют «отработанные» клетки воспалительного ответа, стимулируя их апоптоз [21, 24, 56, 57].

Известна «искусственная» разновидность ЛК — эпипоксиды (эпи-ЛК), которые появляются на фоне приема аспирина. Этот препарат необратимо связывает ЦОГ2, образуя при этом комплекс, который может проявлять измененную ферментативную липооксигеназную активность, конвертируя АК в эпи-ЛКА₄. Эта субстанция, обозначаемая также как aspirin-triggered lipoxin (ATL) характеризуется выраженным противовоспалительным действием. Интересно отметить, что синтез эпи-ЛК считается одним из важных механизмов терапевтического действия аспирина [58, 59].

Резолвины

Разрешение острого воспаления — не просто пассивное затихание локальной и системной реакции макроорганизма, вызванной повреждением живой ткани, а активный биологический процесс, в котором задействованы специфические, весьма эффективные и взаимозависимые клеточные и гуморальные регуляторы. Так, биохимическая картина воспаления по мере элиминации повреждающих факторов и биологического «мусора» существенно изменяется — происходит переключение метаболизма клеток на синтез субстанций, оказывающих противовоспалительное действие. Этот механизм направлен на остановку разрушительной работы относительно долгоживущих клеток «воспалительного ответа» и подавление неконтролируемого каскада воспалительных цитокинов и медиаторов; очевидно, это необходимо для предотвращения хронизации воспаления и перехода ее из защитного и приспособительного процесса в болезнь [12, 15].

Центральную позицию среди гуморальных факторов, способствующих разрешению воспаления, занимают РВ. Это семейство «неклассических» эйкозаноидов имеет своим предшественником не АК, а другие ПЖК — ЭПК и ДГК. Их метаболизм проходит по липооксигеназному пути с участием ферментов 15-ЛОГ, 5-ЛОГ, а также цитохрома P450 и ЦОГ2. С учетом исходного субстрата выделяют две основные серии РВ — D и E. Первые образуются из ДГК, при этом исходным «продуктом» является неустойчивая молекула 17S-H(p) ДГК, конверсия которой приводит к образованию шести различных РВ серии D (PBD): PBD₁₋₆. В результате окисления ЭПК появляется промежуточный продукт

18-НРЕТЕ, превращающийся в три РВ серии Е (РВЕ): РВЕ₁₋₃. Кроме того, в последнее время была выделена Т-серия РВ (РВТ), которые образуются из докозагексоеной кислоты (ДГЕК): РВТ₁₋₄ [21, 24, 60, 61].

Синтез РВ происходит в эпителиальных и эндотелиальных клетках при взаимодействии последних с макрофагами и полиморфно-клеточными лейкоцитами. Эти соединения чрезвычайно активны: их биологические эффекты реализуются в дозах, определяемых в пико- и нанограммах [15, 60].

В настоящее время выделено несколько специфических рецепторов для РВ: на поверхности макрофагов имеются два рецептора для РВД₁, относящихся к семейству GPCR — ALX и GPR₃₂; у РВД₂ имеется собственный рецептор GPR₁₈, а для РВЕ₁ на поверхности моноцитов и дендритных клеток определен рецептор ChemR₂₃ (называемый также CMKLR₁, хемокин-подобный рецептор). РВ также способны взаимодействовать с рецепторами ЛТЕ (например, BLT₁), блокируя последние, стимулировать рецепторы ЛК и стабилизировать ванилоидные рецепторы TRPV₁₋₄ [21, 60, 61].

РВ характеризуются различными биологическими эффектами, направленными на прекращение агрессии клеток воспалительного ответа и прогрессирования воспалительной реакции [15, 21, 60, 61]:

- предотвращают хемотаксис и миграцию макрофагов и нейтрофилов в область воспаления;
- блокируют внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с активацией NF-κB) и продолжение синтеза провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1 и 6, ИНФγ) и хемокинов (CXCL2, 5, 8), способствуют выработке противовоспалительных цитокинов (ИЛ10);
- блокируют провоспалительные эффекты ПГ и ЛТЕ;
- способствуют апоптозу «отработавших» нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов;
- стимулируют дифференцировку макрофагов по «альтернативному» пути (в М₂);
- стимулируют фагоцитоз подвергшихся апоптозу клеток «воспалительного ответа» (эффероцитоз);
- предотвращают развитие гипералгезии и аллодинии, стабилизируя нейрональные рецепторы TRPV₁₋₄;
- стимулируют «невоспалительный» фагоцитоз адипоцитов макрофагами, ассоциированными с жировой тканью.

Аналогично ЛК, помимо естественных РВ, существует особая субпопуляция этих соединений, появление которых индуцируется противовоспалительной терапией. Они появляются на фоне лечения низкими дозами аспирина и статинами (в частности, аторвастатином). Эти соединения обозначают как АТ-РВД и АТ-РВЕ (Aspirin-Triggered Resolvin). Их биологические эффекты аналогичны действию обычных РВ [60].

Протектин и марезин

Становятся известны все новые регуляторные субстанции, влияющие на развитие воспалительной реакции и относящиеся к числу эйкозаноидов. Так, недавно изучены биологические эффекты еще одного производного ДГК — ПТД₁ (или нейбропротектин D₁). ПТД₁ синтезируется с помощью индуцируемого фермента 15-ЛОГ₁ во многих клетках, в частности нейронах, клетках мозга, Т-хелперах, эпителии сетчатки, активированных нейтрофилах и др. Это вещество обладает противовоспалительным и нейбропротек-

торным потенциалом, который реализуется путем блокады внутриклеточных сигнальных путей (NF-κB), снижения экспрессии ЦОГ2 и подавления синтеза ПГ. ПТД₁ участвует в регуляции синтеза белков семейства B-cell lymphoma 2 (BCL₂), расположенных на поверхности митохондрий и оказывающих мощное антиапоптотическое действие, связанное, в частности, с ингибированием ферментов каспаз [61–63].

Имеются данные, что снижение синтеза ПТД₁ может играть важную роль в развитии таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, а также вирусных инфекций.

Кроме ПТД₁, к семейству ПК относится ряд менее изученных субстанций, которые также обладают мощным противовоспалительным эффектом: 22-гидрокси-ПТД₁, ПКDX, 10-эпи-ПТД₁. Как и в случае с ЛК и РВ, синтез особой формы ПТ может индуцироваться аспирином.

МЗ — еще один вид противовоспалительных эйкозаноидов, которые синтезируются макрофагами из ДГК при помощи фермента 12-ЛОГ. Известны два представителя этого семейства — МЗ₁ и МЗ₂. МЗ стимулируют дифференциацию М₂, эффероцитоз, активацию Трег-лимфоцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов и выраженность гипералгезии за счет стабилизации нейрональных каналов TRPV₁ [21, 24, 61–63].

Эндоканнабиноиды

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) — один из основных регуляторов важнейших функций организма, таких как социальное поведение, память, сон, аппетит, энергетический баланс, системный метаболизм, поддержание иммунитета и др. Вместе с эндорфиновой системой ЭКС выступает в роли важнейшего элемента нисходящего антиноцицептивного контроля. Большое значение эта система имеет для регуляции развития воспалительной реакции — активация эндоканнабиноидных рецепторов (CB₁ и CB₂), широко представленных на клетках костного мозга, а также макрофагах, нейтрофилах и лимфоцитах, — способна подавлять их дифференцировку и активацию, снижать выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов [64, 65].

Основными медиаторами ЭКС являются производные АК (эйкозаноиды) — анандамид (N-арахидоноилэтаноламид, N-АЭА) и 2-арахидонилглицерол (2-АГ). Их синтез осуществляется с помощью фосфолипазы С (ФЛС); при этом N-АЭА образуется из промежуточных продуктов окисления при помощи N-ацетилтрансферазы, а 2-АГ — при участии диацилглицерина под воздействием моноацилглицерол-липазы (МАГ-Л). Биологические эффекты N-АЭА и 2-АГ реализуются после взаимодействия с соответствующими рецепторами — CB₁ и CB₂, представляющими собой разновидность семейства GPCR. Помимо влияния на воспаление, активация CB₁ и CB₂, расположенных на мембране нейронов, способна снижать чувствительность TRPV₁, оказывая тем самым анальгетическое и терморегулирующее действие [66, 67].

Существует определенный «перекрест» в синтезе медиаторов ЭКС и метаболитов ЦОГ2 (например, ПГЕ₂), что является одним из объяснений фармакологического действия парацетамола, являющегося ингибитором ЦОГ2 в ткани ЦНС [67].

Основные эйкозаноиды и их эффекты представлены в таблице.

ОБЗОРЫ

Основные эйкозаноиды

Семейство	Медиаторы	Субстрат	Синтез	Рецептор	Биологический эффект
Простаноиды	ПГЕ ₂	АК	ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГЕ ₂ С	EP ₁₋₄	Гастропротекция, вазодилатация, гипералгезия, гипертермия
	ПГД ₂		ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГД ₂ С	DP ₁ и DP ₂	Вазодилатация, хемотаксис и активация Т-лимфоцитов
	ПГF _{2α}		ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГF _{2α} С	FP ₁ и FP ₂	Стимуляция сокращения матки, спазм гладких мышц (сфинктеры ЖКТ, бронхи и др.)
	15d-ПГJ ₂		м-15d-ПГJ ₂ С (из ПГD ₂)	PPAR _α	Противовоспалительный
	Простаглицлин (ПГI ₂)		ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГI ₂ С	IP, PPAR _δ	Антиагрегантный, вазодилатация, неангиогенез
	ТКА ₂		ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПКС	TR	Агрегация тромбоцитов
ЛТЕ	ЛТЕВ ₄	АК	5-ЛОГ, ЛТЕA ₄ -гидролаза	BLT ₁ , BLT ₂ , PPAR _α	Хемотаксис нейтрофилов и лимфоцитов, стимуляция синтеза цитокинов и антител
	ЛТЕС ₄		5-ЛОГ, ЛТЕС ₄ -синтаза	cysLT ₁ и cysLT ₂	Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы, спазм гладких мышц, бронхоспазм
	ЛТЕD ₄		Из ЛТЕС ₄ с помощью γ-ГТП		
	ЛТЕЕ ₄		Из ЛТЕD ₄ с помощью МСД		
Эоксины	ЭКА ₄ , ЭКС ₄ , ЭKD ₄ , ЭKE ₄	АК	15-ЛОГ ₁	GPCR	Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы
ГК	ГКА ₃ и ГKB ₃	АК	12-ЛОГ	TRPV1 и TRPV2	Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы, хемотаксис нейтрофилов, гипералгезия и аллодиния, стимуляция выработки инсулина
ЕЕТs	5,6-ЕЕТ, 8,9-ЕЕТ, 11, 12-ЕЕТ, 14, 15-ЕЕТ	АК	Цитохром P450 эпоксигеназы	PPAR _α и PPAR _γ	Противовоспалительный
ЛК	ЛКА ₄ и ЛKB ₄ , 15-эпи-ЛКА ₄ и 15-эпи-ЛKB ₄	АК	5-ЛОГ	ALX	Противовоспалительный
РВ	D-серия: РВД ₁₋₆ Е-серия: РВЕ ₁₋₃ Т-серия: РВТ ₁₋₄	ЭПК ДГК ДГЕК	5-ЛОГ, 15-ЛОГ, ЦОГ ₂ , цитохром P450	GPR ₂ , GPR ₁₈ , ChemR ₂₃ , ALX	Торможение хемотаксиса и миграции макрофагов и нейтрофилов, блокада синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, дифференцировка M ₂ , эффероцитоз, стабилизация мембран нейронов и др.
ПТ	ПТD ₁ , 22-гидрокси-ПТD ₁ , ПКDX, 10-эпи-ПТD ₁	ДГК	15-ЛОГ ₁	GPCR	Противовоспалительный, нейропротективный
МЗ	МЗ ₁ и МЗ ₂	ДГК	12-ЛОГ	GPCR	Противовоспалительный
Эндоканнабиноиды	N-АЭА и 2-АГ	АГ	ФЛС, N-АЦФ, МАГ-Л	CB ₁ и CB ₂	Регуляция поведения, памяти, аппетита, системного метаболизма, иммунитета, терморегуляции и др., противовоспалительное действие

Примечание. м-ПГI₂С – микросомальная ПГI₂-синтаза; м-ТКС – микросомальная тромбоксансинтаза; TR – рецептор тромбосана; МСД – мембранно-связанная липептидаза; ЭК – эоксины; ЕЕТs – эпоксиэйкозотриены; N-АЦФ – N-ацетилтрансфераза.

Эйкозаноиды в патогенезе ревматических заболеваний

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание, при котором поражение суставов определяется хроническим прогрессирующим воспалением, может считаться своеобразной биологической моделью для оценки взаимовлияния различных классов эйкозаноидов на развитие патологического процесса. В основе патогенеза РА лежит нарушение регуляции иммунных процессов, которое приводит к неконтролируемой активации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов («цитокиновый взрыв») и аутоантител [4, 68]. Цитокины (ИЛ1 β и ИЛ6, ФНО α и ИНФ γ), взаимодействуя с соответствующими сигнальными путями, индуцируют инфлюкс кальция и фосфорилирование (с помощью МАПК) цитоплазматической и секретируемой форм ФЛА $_2$. В то же время аутоиммунная воспалительная атака приводит к разрушению синовиальных клеток и появлению в межклеточном пространстве большого количества DAMP. Это запускает дополнительный путь активации ФЛА $_2$ — через TLR $_{1-7}$ [20, 69]. Тем самым индуцируется первый этап метаболизма ПЖК — образование значительного количества свободной АК, ЭПК и ДГК, которые становятся субстратом для нарастающего синтеза эйкозаноидов («буря эйкозаноидов», по E.A. Dennis и P.C. Norris [21]).

Воспалительная стимуляция приводит к экспрессии ЦОГ2 и 5-ЛОГ, а также м-ПГЕ $_2$ С и других ферментов, осуществляющих продукцию непосредственных медиаторов воспаления — ПГЕ $_2$, ЛТЕВ $_4$, С $_4$, D $_4$, E $_4$. Как отмечено выше, эйкозаноиды выступают не только в роли эффекторов, вызывая типичные проявления воспалительной реакции в виде повышения проницаемости сосудов, экссудации плазмы, боли, а также способствуя развитию феноменов гипералгезии и аллодинии. Они также являются одними из главных модуляторов воспаления. Так, индукция синтеза ИЛ17 и дифференцировка Th $_{17}$ — важнейший элемент иммунной реакции при РА — протекает при непосредственном участии ПГЕ $_2$ и активации соответствующих рецепторов (EP $_2$ и EP $_4$). ЛТЕ регулируют взаимодействие макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов как дополнительный индуктор активации последних и синтеза аутоантител. Характерный для РА процесс развития паннуса, агрессивной грануляционной ткани, состоящей из макрофагов и синовиальных фибробластов, происходит при активации последних ПГЕ $_2$, выступающим в роли фактора, подавляющего апоптоз и способствующего синтезу хемокинов и молекул адгезии. Простаноидам (включая ПГ $_2$) также принадлежит значительная роль в развитии неоангиогенеза, вызывающего пролиферацию синовиальных фибробластов и формирование воспалительного инфильтрата [70–73].

Несомненно значительное участие ПГЕ $_2$ в развитии остеодеструктивного процесса: совместно с ФНО α через рецептор EP $_4$ он активирует образование RANKL (лиганд для рецепторов остеопрогерин и RANK) и тем самым стимулирует дифференциацию остеокластов, вызывающих резорбцию субхондральной кости. Кроме того, RANKL участвует в подавлении апоптоза за счет активации системы антиапоптозной протеинкиназы АКТ1 (что является важным моментом в развитии паннуса) и стимуляции пролиферации дендритных клеток [73, 74].

Весьма важный участник воспалительного процесса при РА — ТКА $_2$. Он, как было сказано выше, является при-

чиной агрегации и активации тромбоцитов, что сопровождается мощным выбросом факторов роста, стимулирующим пролиферацию синовиальных клеток, неоангиогенез и формирование паннуса. Наряду с этим ТКА $_2$, как и другие простагоиды, осуществляет мощную аутокринную стимуляцию экспрессии ЦОГ2, провоцируя синтез иных медиаторов воспаления. Так, в недавно опубликованной работе M.J. Wang и соавт. [75] отмечена достоверная корреляция между уровнем ТКА $_2$, СРБ и СОЭ, а также степенью активности РА (по DAS28).

В целом можно провести четкую параллель между ролью провоспалительных эйкозаноидов в развитии паннуса при РА и его ролью при онкологических заболеваниях, при которых гиперпродукция простагоидов, ЛТЕ и 5-НТЕ является важнейшим элементом опухолевого прогрессирования [76].

Разумеется, что развитие мощной воспалительной реакции при РА не может не сопровождаться и естественной защитной реакцией макроорганизма. Так, при этом заболевании (в сравнении с ОА) отмечается отчетливое усиление экспрессии рецептора ЭКС СВ $_2$ на поверхности синовиальных фибробластов и макрофагов: доказано, что активация этого рецептора приводит к торможению выработки цитокинов и хемокинов, а также ряда других молекул, участвующих в повреждении синови и субхондральной кости, в частности матричных металлопротеиназ (ММП) [77]. При РА происходит отчетливое увеличение синтеза ЛК, что подтверждается работой A. Hashimoto и соавт. [78]: при сравнении концентрации ЛКА $_4$ и 15-эпи-ЛКА $_4$ в синовиальной жидкости у 20 больных РА и 10 больных ОА отмечено различие в среднем более чем в 10 раз: $10,34 \pm 14,12$ и $0,66 \pm 0,77$ нг/мл соответственно. Тем не менее очевидно, что синтез противовоспалительных эйкозаноидов при РА, прежде всего РВ — наиболее важных регуляторов воспаления, — явно недостаточен для контроля аутоиммунного процесса. Это позволяет обсуждать перспективы применения препаратов производных каннабиноидов и искусственных РВ при этом заболевании [79, 80].

При ОА выраженность воспалительной реакции, конечно, существенно меньше, чем при РА. Однако ее значение трудно переоценить: именно хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования этого заболевания и наиболее тягостного его проявления — суставной боли. Современная концепция развития ОА связывает персистенцию воспалительной реакции при этом заболевании с постоянным механическим клеточным стрессом вследствие структурных и биомеханических нарушений суставов и с дефектом регуляции воспаления на фоне сопутствующих изменений метаболизма (сахарный диабет, ожирение) и общего старения организма. Хотя признаки системного воспаления при ОА практически отсутствуют, тем не менее, в ткани сустава отмечаются гиперпродукция цитокинов (ключевая роль здесь принадлежит ИЛ1 β) и активация синтеза провоспалительных медиаторов [6, 81, 82]. Решающее значение при этом имеет экспрессия ЦОГ2, которая может индуцироваться несколькими путями: первый связан с собственно клеточным стрессом, возникающим из-за существенного повышения внутрисуставного давления; второй — с повреждением и разрушением клеток хряща и субхондральной кости с выбросом DAMP, активирующих соответствующие рецепторы (TLR) макрофагов и синовиальных фибробластов; третий — с действием цитокинов ИЛ1 β и ФНО α , активирующих внутри-

клеточные сигнальные пути [83, 84]. В ряде исследований четко показано наличие экспрессии ЦОГ2, м-ПГЕ₂С и ПГЕ₂ в синовии больных ОА коленного сустава. Важно отметить, что ПГЕ₂ выступает при ОА не только в качестве основного медиатора боли, с которым связано развитие периферической и центральной сенситизации. Этот эйкозаноид становится одним из главных «промоуторов» продукции цитокинов, экспрессии индуцируемой NO-синтазы (iNOS), а также синтеза и активации ММП1, ММП9 и ММП13, разрушающих гликопротеидный комплекс синовиальной жидкости и хрящевой ткани. Взаимодействие ПГЕ₂ и соответствующих рецепторов EP₂ и EP₄ также запускает каскад апоптоза хондроцитов через внутриклеточные сигнальные пути MAPK p38 и NF-κB и синтез «ферментов-убийц» каспаз [83–85]. Чрезвычайно важна способность ПГЕ₂ (через систему RANKL–RANK/остепротегерин) вызывать дифференциацию и активацию остеокластов – процесс, лежащий в основе костной деструкции при ОА [73, 74].

Не совсем понятна роль другого простаноида – 15d-ПГJ₂, являющегося метаболитом ПГD₂ и активно синтезируемого макрофагами и синовиальными фибробластами при ОА. С одной стороны (см. выше), этот ПГ обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Помимо торможения активности макрофагов и снижения выработки цитокинов, он способен блокировать экспрессию ММП. С другой стороны, он оказывает проапоптотическое действие, реализуемое через внутриклеточные сигнальные пути PPARγ, p38 и NF-κB. Так, в экспериментальных работах добавление 15d-ПГJ₂ в препарат хряща отчетливо снижало механическую устойчивость хондроцитов [83, 84].

Важную роль в прогрессировании ОА может играть и другая «команда» эйкозаноидов. Показано, что хондроциты вследствие механического стресса и под влиянием провоспалительных цитокинов экспрессируют 5-ЛОГ и FLAP. Образующиеся в результате ЛТЕ (особенно ЛТЕВ₄) оказывают синергичное с простаноидами действие, способствуя активации клеток «воспалительного ответа», индукции синтеза цитокинов и активации ММП [85–87]. В этом плане особый интерес представляет формирование «липооксигеназного шунта», по которому направляется метаболизм ПЖК на фоне медикаментозной блокады ЦОГ1/ЦОГ2. Данный механизм обсуждался как возможный путь повреждения суставного хряща в случае длительного применения НПВП для лечения ОА [87].

Одним из возможных механизмов, влияющих на развитие ОА и формирование синдрома хронической боли при этом заболевании, может быть недостаточность противовоспалительных влияний – меньшая плотность рецепторов ЭКС (в сравнении, например, с таковой при РА) и недостаточный синтез РВ [88–90].

Большой интерес вызывает обсуждение роли эйкозаноидов в развитии анкилозирующего спондилита (АС). Так, в экспериментальных работах было показано, что активация простаноидного рецептора EP₂ на поверхности дендритных клеток приводит к экспрессии ИЛ23. Этот ИЛ в свою очередь является важнейшим стимулом для дифференциации особой субпопуляции Т-лимфоцитов (Th₁₇), которая становится ведущим участником неконтролируемого иммунного воспаления при спондилоартрите [91, 92].

Как известно, одной из особенностей патологического процесса при АС является отсутствие четкой корреляции

между воспалительной реакцией и эктопическим остеогенезом – процессом, определяющим формирование синдесмофитов и прогрессирование функциональных нарушений [93, 94]. Причиной этого может быть влияние провоспалительных эйкозаноидов, которые, с одной стороны, стимулируют костную резорбцию, а с другой – способствуют экспрессии факторов роста и неоангиогенеза. Следует отметить важную деталь: усиление синтеза противовоспалительных эйкозаноидов, таких как РВ, приводит к дифференциации М₂ [16]. Эти клетки не только способствуют разрешению воспаления, но и являются мощными активаторами фиброза поврежденной ткани – предстadium оссификации. На роль эйкозаноидов (в частности, ПГЕ₂) в развитии синдесмофитов указывает то, что длительный прием НПВП при АС не только уменьшает боль и воспаление, но и отчетливо замедляет прогрессирование рентгенологических изменений [95].

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП – универсальная фармакологическая группа, которая повсеместно используется для лечения воспаления и боли при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Основной «мишенью» для всех НПВП является индуцируемый фермент ЦОГ2, блокада которого подавляет образование субстрата (ПГH₂) для синтеза центрального медиатора воспаления – ПГЕ₂ [96, 97]. Фермент ЦОГ представляет собой последовательный гомодимер – белковую структуру, содержащую две взаимосвязанные зеркальные субъединицы, каждая из которых формирует узкий L-образный гидрофобный канал для перемещения субстрата и прохождения биохимических реакций. Каждый мономер содержит N-терминальную, подобную фактору роста зону, 4-спиральный участок, связанный с клеточной мембраной, а также каталитическую зону. В последней области фермента имеются два «активных» участка, на которых осуществляется трансформация ПЖК: циклооксигеназный (здесь, собственно, происходит окисление субстрата и «замыкание» характерного циклопентанового кольца будущего простаноида) и пероксидазный, катализирующий присоединение дополнительной ОН-группы. Все НПВП, начиная от аспирина и заканчивая новейшими представителями этого фармакологического класса, блокируют циклооксигеназный участок активной зоны фермента, препятствуя его контакту с субстратом; пероксидазная активность ЦОГ при этом сохраняется [98, 99].

Хотя принципиальный механизм действия всех НПВП одинаков, тем не менее, особенности их структуры (а биохимическое строение этих препаратов существенно различается) определяют серьезные различия в их взаимодействии с ЦОГ. Это касается селективности в отношении ЦОГ1 и ЦОГ2, стойкости и выраженности подавления ферментативной активности [100].

Так, отмечаются интересные особенности фармакологического действия оксикамов – большого семейства НПВП, представляющих собой производные бензотиазина и не содержащих в отличие от большинства других ЦОГ1- и ЦОГ2-ингибиторов карбоксильной группы. Оксикамы фиксируются к активной зоне ферментативного канала при помощи множественных гидрофобных связей и единственной непосредственной водородной связи между 4-гидроксильной группой оксикама и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. При этом две фиксированные молекулы воды в активной зоне обеспечивают дополнительные полярные связи между молекулой

оксиама и структурами ЦОГ в каталитической вершине и зоне сужения ферментативного канала. Контакт боковой цепи оксиама с аминокислотой Leu-531 ЦОГ приводит к формированию особой пространственной конформации комплекса и появлению нового гидрофобного «кармана», составленного из 8 аминокислотных остатков фермента (Met-113, Val-116, Leu-117, Ile-345, Val-349, Leu-531, Leu-534 и Met-535). Как представляется создателям модели взаимодействия оксиама и ЦОГ, наличие данной структуры объясняет более длительный противовоспалительный эффект этих препаратов, а также открывает новые возможности для модификации оксиамов и создания новых перспективных молекул [100].

Важной особенностью оксиамов является способность влиять не только на активность ЦОГ₂, но и на фермент м-ПГЕ₂С, осуществляющий конечный синтез основного медиатора воспаления — ПГЕ₂. м-ПГЕ₂С представляется весьма перспективной «мишенью» для противовоспалительной терапии, однако создать коммерческий препарат — специфический ингибитор этого фермента, — пока не удается. Интересно, что оксиамы имеют структурное сходство с бензотиопиран-S-диоксидами: эти соединения могут связывать м-ПГЕ₂С и стали основой для создания экспериментального препарата PF-9184 (молекула, демонстрирующая свойство селективного м-ПГЕ₂С-ингибитора) [100].

Наиболее ярким представителем семейства оксиамов является мелоксикам [101]. Это один из самых популярных в мире НПВП, который используется в России (речь идет об оригинальном мелоксикаме¹) уже на протяжении 20 лет [102]. Его терапевтические свойства подтверждают преимущество, которое связано с биохимическими и фармакологическими особенностями оксиамов. Это препарат с длительным выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием, устойчивой фармакодинамикой и хорошей переносимостью. Важнейшим достоинством мелоксикама является его высокая селективность в отношении блокады ЦОГ₂: концентрации препарата, необходимые для подавления активности ЦОГ₁ и ЦОГ₂, соотносятся как 6:1 [100, 101]. В настоящее время накоплен обширный и весьма успешный опыт применения мелоксикама во всех ситуациях, когда назначение НПВП может быть целесообразно: от кратковременного купирования интенсивной послеоперационной боли или люмбагии/люмбоишалгии до длительного лечения хронических ревматических заболеваний, таких как ОА, РА и АС. При этом мелоксикам обладает низким риском развития «класс-специфических» осложнений НПВП — поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кардиоваскулярных катастроф и нарушения функции почек, что доказано в многочисленных клинических исследованиях и соответствующих метаанализах [101–104]. Несомненно, мелоксикам, учитывая его достоинства, следует рассматривать как эталонный препарат для противовоспалительной терапии.

Фармакологическое воздействие

на метаболизм эйкозаноидов: практика и перспективы

Одним из наиболее интересных направлений современной фармакологии является создание стабильной молекулы, способной избирательно блокировать индуцированную форму м-ПГЕ₂. Такой препарат должен обладать свойствами «супер-НПВП»: быть как минимум столь же эффектив-

ным, как обычные НПВП, но при этом не оказывать негативного влияния на ЖКТ (не подавлять конституциональную ПГЕ₂С), сердечно-сосудистую систему и почки (не влиять на синтез простагличина и ТКА₂) [26, 105]. К сожалению, пока этот проект не реализован, хотя перспективные молекулы находятся в стадии разработки. Так, серьезный интерес вызвал экспериментальный препарат PF-9184 (производное бензотиопирана-S-диоксида), показавший способность ингибировать м-ПГЕ₂С и подавлять синтез ПГЕ₂, практически не влияя на активность ЦОГ. Однако гидрофобность PF-9184 не позволяет обеспечить его устойчивый транспорт к фармакологической «мишени», а попытки модифицировать это соединение резко снижают его эффективность [106].

Еще одной линией разработки «супер-НПВП» является создание антагонистов рецепторов ПГЕ₂ — EP₂ и EP₄. По данным литературы, в настоящее время несколько крупных фармацевтических компаний проводят лабораторные и преклинические испытания серии препаратов, обладающих данным эффектом: AN-6809, TG4-155, TG6-10-1, TG6-12915 и PF-04418948 [26].

Ингибиторы негативного действия ЛТЕ широко используются в клинической практике. Речь идет о блокаторах рецепторов цистеин-содержащих ЛТЕ (ЛТЕС₄, ЛТЕД₄, ЛТЕЕ₄) — cysLT₁, таких как zileuton, зафирлукаст и монтелукаст, которые применяются для лечения бронхиальной астмы. Однако эти лекарства пока не опробованы в качестве собственно противовоспалительного средства при других заболеваниях и патологических состояниях [107, 108].

Большие надежды вызывал ликофелон, представляющий собой двойной ингибитор ЦОГ₂ и 5-ЛОГ, способный блокировать синтез ЛТЕ. Как представляется, этот препарат должен был, помимо обезболивающего и противовоспалительного действия, подавлять развитие «цитокинового каскада» и замедлять прогрессирование ревматических заболеваний [109, 110]. Такие надежды возлагались, в частности, в отношении лечения ОА. Действительно, в ходе 2-летнего рандомизированного контролируемого исследования, в котором ликофелон сравнивали с напроксеном у 355 больных ОА, этот препарат показал не только хороший анальгетический эффект, но и явное замедление структурных изменений сустава [111]. Несмотря на явный успех, это перспективное лекарство в силу ряда причин так и не было зарегистрировано для клинического использования.

Другое направление противовоспалительной терапии, связанное с эйкозаноидами, — применение их аналогов, обладающих противовоспалительными свойствами, как модуляторов и ингибиторов воспалительной реакции. В этом плане традиционно большой интерес вызывает использование природных или синтетических каннабиноидов, которые являются агонистами рецепторов ЭКС [66, 79]. Так, имеются данные небольшого британского исследования D. Blake и соавт. [112], в котором сравнивали эффективность экстракта конопли для назального применения (сативекс) и плацебо у 58 больных РА. Через 5 нед лечения в группе активной терапии отмечалось достоверное снижение индекса DAS28: с 5,9 до 5,0, в то время как в контрольной группе динамики не было: 6,0–5,9 (p<0,05). Однако из-за серьезных ограничений, связанных с применением каннабиноидов, эти лекарства едва ли займут значимое место среди противовоспалительных средств, используемых в российской клинической практике.

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

ОБЗОРЫ

Очень перспективной представляется разработка новой группы противовоспалительных препаратов на основе стабильных производных РВ [60, 61]. Появление таких лекарств позволило бы реализовать совершенно новую концепцию лечения многих заболеваний, основанную не на подавлении тех или иных проявлений патологического процесса, а на стимуляции естественного разрешения воспалительной реакции и репарации ткани. К счастью, создание таких препаратов яв-

ляется вполне доступной задачей, поскольку фармакологи имеют серьезный опыт производства устойчивых и активных аналогов других эйкозаноидов, в частности ПГЕ₁ (алпростадил и мизопростол), ПГФ_{2α} (биматопрост и динопрост) и простаглицлина (илопрост) [113–116]. Так, «первая ласточка» здесь уже появилась: это RX-10045, стабильный аналог РВЕ₁. В настоящее время препарат проходит III фазу клинических испытаний при лечении синдрома сухих глаз [117].

ЛИТЕРАТУРА

1. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013 Jan 11; 339(6116):166–72. doi: 10.1126/science.1230720.
2. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 May;10(7):369–74. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.006. Epub 2010 Dec 30.
3. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):370–8. doi: 10.1111/bjd.13954. Epub 2015 Jul 14.
4. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965.
5. Samadi AK, Bilsland A, Georgakilas AG, et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl:S151–84. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.006. Epub 2015 May 5.
6. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580–92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. [Epub 2016 Aug 19]
7. Ridker PM, Liu TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jul 14;35(27):1782–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203. Epub 2014 May 26.
8. Minghetti L. Role of COX-2 in inflammatory and degenerative brain diseases. *Subcell Biochem*. 2007;42:127–41.
9. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816–27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
10. Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1503–7. doi: 10.1902/jop.2008.080239.
11. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871–82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
12. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol*. 2013 Oct;63(1):149–64. doi: 10.1111/prd.12034.
13. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011 Feb;30(1):16–34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
14. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol*. 2005 Aug;26(8):447–54.
15. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101–37.
16. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Front Immunol*. 2015 Nov 25;6:602. doi: 10.3389/fimmu.2015.00602. eCollection 2015.
17. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–7. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
18. Crean D, Godson C. Specialised lipid mediators and their targets. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):169–76. doi: 10.1016/j.smim.2015.05.002. Epub 2015 Jun 3.
19. Weylandt KH. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – The new world of lipid mediator medicine in a nutshell. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:108–15. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.002. Epub 2015 Nov 10.
20. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):6130–85. doi: 10.1021/cr200085w. Epub 2011 Sep 12.
21. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):511–23. doi: 10.1038/nri3859. Epub 2015 Jul 3.
22. Buczynski MW, Dumlao DS, Dennis EA. Thematic Review Series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res*. 2009 Jun;50(6):1015–38. doi: 10.1194/jlr.R900004-JLR200. Epub 2009 Feb 24.
23. Newcomer ME, Gilbert NC. Location, location, location: compartmentalization of early events in leukotriene biosynthesis. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25109–14. doi: 10.1074/jbc.R110.125880. Epub 2010 May 27.
24. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):639–49. Epub 2014 Oct 23.
25. Ueno N, Takegoshi Y, Kamei D, et al. Coupling between cyclooxygenases and terminal prostanoicid synthases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Dec 9;338(1):70–6. Epub 2005 Aug 29.
26. Ganesh T. Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4454–65. doi: 10.1021/jm401431x. Epub 2013 Dec 4.
27. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol*. 2010 Jun;6(6):401–2. doi: 10.1038/nchembio.375.
28. Harizi H. Epigenetic regulations of inflammatory cyclooxygenase-derived prostanoids: molecular basis and pathophysiological consequences. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:841097. doi: 10.1155/2015/841097. Epub 2015 Apr 6.
29. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005 Sep;56 Suppl 5:33–55.
30. Ellsworth DC, Shukla N, Fleming I, Jeremy JY. Interactions between thromboxane AB, thromboxane/prostaglandin (TP) receptors, and endothelium-derived hyperpolarization. *Cardiovasc Res*. 2014 Apr 1;102(1):9–16. doi: 10.1093/cvr/cvu015. Epub 2014 Jan 26.
31. Sellers MM, Stallone JN. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 May;294(5):H1978–86. doi: 10.1152/ajpheart.01318.2007. Epub 2008 Feb 29.
32. Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep*. 2008 Jan-Feb; 60(1):3–11.
33. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996 Dec 27;271(52):33157–60.
34. Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2013 Jul-Aug;104–105:58–66. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.08.006. Epub 2012 Sep 3.
35. Rossitto M, Ujian S, Poulat F, Boizet-Bonhoure B. Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction. *Reproduction*. 2015 Jan;149(1):R49–58. doi: 10.1530/REP-14-0381. Epub 2014 Sep 30.
36. Le Loupp AG, Bach-Ngohou K, Bettan A, et al. Dual role for prostaglandin D2 in intestinal epithelial homeostasis. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jun-Jul;31(6-7):617–21. doi: 10.1051/medsci/20153106014. Epub 2015 Jul 7.
37. Basu S. Bioactive eicosanoids: role of prostaglandin F(2α) and FB-isoprostanes in inflammation and oxidative stress related pathology. *Mol Cells*. 2010 Nov;30(5):383–91. doi: 10.1007/s10059-010-0157-1. Epub 2010 Nov 18.
38. Fan C, Katsuyama M, Wei H, et al.

- Molecular mechanisms underlying PGF α 2-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *Yakugaku Zasshi*. 2010 Feb;130(2):211-4.
39. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR- γ agonists. *Front Biosci*. 2008 Jan 1;13:1813-26.
40. Malmsten CL. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. *Am J Med*. 1986 Apr 28;80(4B):11-7.
41. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987 Sep 4;237(4819):1171-6.
42. Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol*. 2015 Dec;6:297-310. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.006. Epub 2015 Aug 7.
43. Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):288-95. doi: 10.4168/aa.2014.6.4.288. Epub 2014 May 27.
44. Noguchi K, Okubo M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1163-9.
45. Feltenmark S, Gautam N, Brunnström A, et al. Eoxins are proinflammatory arachidonic acid metabolites produced via the 15-lipoxygenase-1 pathway in human eosinophils and mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 15;105(2):680-5. doi: 10.1073/pnas.0710127105. Epub 2008 Jan 9.
46. Jin J, Zheng Y, Boeglin WE, Brash AR. Biosynthesis, isolation, and NMR analysis of leukotriene A epoxides: substrate chirality as a determinant of the cis or trans epoxide configuration. *J Lipid Res*. 2013 Mar;54(3):754-61. doi: 10.1194/jlr.M033746. Epub 2012 Dec 13.
47. Claesson HE, Griffiths WJ, Brunnström A, et al. Hodgkin Reed-Sternberg cells express 15-lipoxygenase-1 and are putative producers of eoxins in vivo: novel insight into the inflammatory features of classical Hodgkin lymphoma. *FEBS J*. 2008 Aug;275(16):4222-34. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06570.x. Epub 2008 Jul 18.
48. Nigam S, Zafiriou MP, Deva R, et al. Structure, biochemistry and biology of hepxilins: an update. *FEBS J*. 2007 Jul;274(14):3503-12. Epub 2007 Jul 2.
49. Pace-Asciak CR. Pathophysiology of the hepxilins. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):383-96. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.09.007. Epub 2014 Sep 19.
50. Douda D, Grasmann H, Pace-Asciak C, Palaniyar N. A lipid mediator hepxilin A3 is a natural inducer of neutrophil extracellular traps in human neutrophils. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:520871. doi: 10.1155/2015/520871. Epub 2015 Feb 16.
51. Panigrahy D, Kaipainen A, Greene ER, Huang S. Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2010 Dec;29(4):723-35. doi: 10.1007/s10555-010-9264-x.
52. Capdevila JH, Falck JR, Harris RC. Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *J Lipid Res*. 2000 Feb;41(2):163-81.
53. Makita K, Falck JR, Capdevila JH. Cytochrome P450, the arachidonic acid cascade, and hypertension: new vistas for an old enzyme system. *FASEB J*. 1996 Nov;10(13):1456-63.
54. Oni-Orisan A, Alsaleh N, Lee CR, Seubert JM. Epoxyeicosatrienoic acids and cardioprotection: the road to translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 Sep;74:199-208. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.016. Epub 2014 Jun 2.
55. Deng Y, Theken KN, Lee CR. Cytochrome P450 epoxigenases, soluble epoxide hydrolase, and the regulation of cardiovascular inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Feb;48(2):331-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.022. Epub 2009 Nov 3.
56. Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res*. 2015 Sep 30;8:181-92. doi: 10.2147/JIR.S90380. eCollection 2015.
57. Trostel J, Garcia GE. Endogenous Inhibitors of Kidney Inflammation. *J Nephrol Res*. 2015 Oct;1(2):61-68.
58. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Sep-Oct;73(3-4):203-10.
59. Brzozowski T, Konturek PC, Pajdo R, et al. Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;59 Suppl 2:89-102.
60. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
61. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):149-60. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.014. Epub 2015 Apr 22.
62. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):397-413. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.006. Epub 2014 Aug 17.
63. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, et al. Macrophage pro-resolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J*. 2012 Apr;26(4):1755-65. doi: 10.1096/fj.11-201442. Epub 2012 Jan 17.
64. Zurier RB, Burstein SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. *FASEB J*. 2016 Jul 19. pii: fj.201600646R. [Epub ahead of print]
65. Rouzer CA, Marnett LJ. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):5899-921. doi: 10.1021/cr2002799. Epub 2011 Sep 19.
66. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J Leukoc Biol*. 2015 Jun;97(6):1049-70. doi: 10.1189/jlb.3RU0115-021R. Epub 2015 Apr 15.
67. Hermanson DJ, Gamble-George JC, Marnett LJ, Patel S. Substrate-selective COX-2 inhibition as a novel strategy for therapeutic endocannabinoid augmentation. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Jul;35(7):358-67. doi: 10.1016/j.tips.2014.04.006. Epub 2014 May 18.
68. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2010-1420
69. Sommerfelt RM, Feuerherm AJ, Skuland T, Johansen B. Cytosolic phospholipase A2 modulates TLR2 signaling in synovial cells. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0119088. doi: 10.1371/journal.pone.0119088. eCollection 2015.
70. Yousefi B, Jadidi-Niaragh F, Azizi G, et al. The role of leukotrienes in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):225-35. doi: 10.3109/14397595.2013.854056.
71. Stanczyk J, Kowalski ML. The role of cyclooxygenase and prostaglandins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2001 Nov;11(65):438-43.
72. Sakata D, Yao C, Narumiya S. Prostaglandin E2, an immunoactivator. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(1):1-5. Epub 2010 Jan 6.
73. Akaogi J, Nozaki T, Satoh M, Yamada H. Role of PGE2 and EP receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and as a novel therapeutic strategy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006 Dec;6(4):383-94.
74. Hikiji H, Takato T, Shimizu T, Ishii S. The roles of prostanooids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res*. 2008 Mar;47(2):107-26. doi: 10.1016/j.plipres.2007.12.003. Epub 2008 Jan 8.
75. Wang MJ, Huang Y, Huang RY, et al. Determination of role of thromboxane A2 in rheumatoid arthritis. *Discov Med*. 2015 Jan;19(102):23-32.
76. Tuncer S, Banerjee S. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: Recent updates. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11748-66. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11748.
77. Gui H, Tong Q, Qu W, et al. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2015 May;26(1):86-91. doi: 10.1016/j.intimp.2015.03.006. Epub 2015 Mar 16.
78. Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, et al. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2144-53. Epub 2007 Oct 1.
79. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 12;15:275. doi: 10.1186/1471-2474-15-275.
80. Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV,

- et al. Resolvin D3 Is Dysregulated in Arthritis and Reduces Arthritic Inflammation. *J Immunol.* 2016 Aug 17. pii: 1502268. [Epub ahead of print]
81. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res.* 2016 Mar 1;4:15040. doi: 10.1038/boneres.2015.40. eCollection 2016.
 82. He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, et al. Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):546-53.
 83. Wang P, Guan PP, Guo C, et al. Fluid shear stress-induced osteoarthritis: roles of cyclooxygenase-2 and its metabolic products in inducing the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *FASEB J.* 2013 Dec;27(12):4664-77. doi: 10.1096/fj.13-234542. Epub 2013 Aug 20.
 84. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et al. Mechanical stress and prostaglandin E2 synthesis in cartilage. *Biorheology.* 2008;45(3-4):301-20.
 85. Laufer S. Role of eicosanoids in structural degradation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Sep;15(5):623-7.
 86. Marcouiller P, Pelletier JP, Guevremont M, et al. Leukotriene and prostaglandin synthesis pathways in osteoarthritic synovial membranes: regulating factors for interleukin 1beta synthesis. *J Rheumatol.* 2005 Apr;32(4):704-12.
 87. Martel-Pelletier J, Mineau F, Fahmi H, et al. Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoids. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3925-33.
 88. Benabdoune H, Rondon EP, Shi Q, et al. The role of resolvin D1 in the regulation of inflammatory and catabolic mediators in osteoarthritis. *Inflamm Res.* 2016 Aug;65(8):635-45. doi: 10.1007/s00011-016-0946-x. Epub 2016 Apr 7.
 89. La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):485-500. doi: 10.1111/ejn.12468.
 90. Burston JJ, Sagar DR, Shao P, et al. Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS One.* 2013 Nov 25;8(11):e80440. doi: 10.1371/journal.pone.0080440. eCollection 2013.
 91. Sheibanie AF, Tadmori I, Jing H, et al. Prostaglandin E2 induces IL-23 production in bone marrow-derived dendritic cells. *FASEB J.* 2004 Aug;18(11):1318-20. Epub 2004 Jun 4.
 92. Haroon N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun;34(6):1003-7. doi: 10.1007/s10067-015-2956-4.
 93. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul;27(4):326-32. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179.
 94. de Vlam K, Lories RJ, Luyten FP. Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Oct;8(5):332-7.
 95. Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив.* 2014;(11):123-7. [Karateev AE, Erdes ShF. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(11):123-7. (In Russ.)].
 96. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
 97. Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol.* 2015 Mar;45(3):679-86. doi: 10.1002/eji.201445222. Epub 2015 Jan 21.
 98. Vecchio AJ, Malkowski MG. The structural basis of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2011 Jun 10;286(23):20736-45. doi: 10.1074/jbc.M111.230367. Epub 2011 Apr 13.
 99. Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG. Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2010 Jul 16;285(29):22152-63. doi: 10.1074/jbc.M110.119867. Epub 2010 May 12.
 100. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
 101. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Oct;6(12):2117-40.
 102. Каратеев АЕ. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):99-105. [Karateev AE. Meloxicam: «the Golden mean» nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(5):99-105. (In Russ.)].
 103. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
 104. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
 105. Iyer JP, Srivastava PK, Dev R, et al. Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets.* 2009 Jul;13(7):849-65. doi: 10.1517/14728220903018932.
 106. Mbalaviele G, Pauley AM, Shaffer AF, et al. Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol.* 2010 May 15;79(10):1445-54. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.003. Epub 2010 Jan 11.
 107. O'Byrne PM. Asthma treatment: antileukotriene drugs. *Can Respir J.* 1998 Jul-Aug;5 Suppl A:64A-70A.
 108. Cingi C, Muluk N, Ipci K, Sahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Nov;15(11):64. doi: 10.1007/s11882-015-0564-7.
 109. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Jan;10(1):43-8.
 110. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res.* 2001 Dec;44(6):437-50.
 111. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):938-47. doi: 10.1136/ard.2008.088732. Epub 2008 Jul 23.
 112. Blake D, Robson P, Ho M, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):50-2. Epub 2005 Nov 9.
 113. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009 Oct;116 Suppl 1:61-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02329.x.
 114. Linet OI, Ogrine FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Apr 4;334(14):873-7.
 115. Woodward DF, Wang JW, Poloso NJ. Recent progress in prostaglandin F2α ethanolamide (prostamide F2α) research and therapeutics. *Pharmacol Rev.* 2013 Jul 26;65(4):1135-47. doi: 10.1124/pr.112.007088. Print 2013.
 116. LeVarge BL. Prostanoid therapies in the management of pulmonary arterial hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Mar 31;11:535-47. doi: 10.2147/TCRM.S75122. eCollection 2015.
 117. Cholkar K, Gilger BC, Mitra AK. Topical delivery of aqueous micellar resolvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm.* 2016 Feb 10;498(1-2):326-34. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.037. Epub 2015 Dec 17.

Поступила 17.09.2016

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.

Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита

Гайдукова И.З., Ушакова В.В., Ребров А.П.

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

Проведен анализ литературы, посвященной изучению эффективности и безопасности трансплантации стволовых клеток (ТСК) пациентам с анкилозирующим спондилитом (АС), с использованием электронных ресурсов Pubmed, Medline, по ключевым словам «трансплантация костного мозга», «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», «анкилозирующий спондилит», «аутоиммунные заболевания», «биопсия крестцово-подвздошного сочленения».

Описано четыре случая ТСК больным АС, в том числе трансплантация выполнена 1 больному с сочетанием лимфомы и АС, 2 больным АС без онкогематологических заболеваний и 1 пациенту с сочетанием АС и миелоидного лейкоза. В 3 случаях была достигнута безлекарственная ремиссия: при сочетании лимфомы и АС, АС и миелоидного лейкоза, а также при АС без сопутствующих заболеваний (по 1 случаю). Помимо улучшения течения АС при ТСК, описано 2 случая возникновения клинической картины АС после ТСК.

Представленные случаи показывают, что принципиально ТСК может применяться для индукции безлекарственной ремиссии у больных с тяжелыми формами АС, резистентными к стандартной терапии. Однако для внедрения ТСК в клиническую практику требуется адаптация метода к особенностям больных АС.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; трансплантация стволовых клеток; аутоиммунные заболевания, биопсия крестцово-подвздошного сочленения.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Ушакова ВВ, Ребров АП. Трансплантация стволовых клеток как возможная стратегия лечения резистентного к стандартной терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2016;10(4):87–91.

Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis

Gaidukova I.Z., Ushakova V.V., Rebrov A.P.

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

The authors have analyzed the literature dealing with studies of the efficiency and safety of stem cell transplantation (SCT) in patients with ankylosing spondylitis (AS) through the electronic resources Pubmed and Medline by using the keywords «bone marrow transplantation», «hematopoietic stem cell transplantation», «ankylosing spondylitis», «autoimmune diseases», and «sacroiliac joint biopsy».

The paper describes four cases of SCT in AS patients, including transplantation that was carried out in one patient with lymphoma concurrent with AS, in two AS patients without blood cancers, and in one patient with AS concurrent with myeloid leukemia. Drug-free remission was achieved in 3 cases: lymphoma concurrent with AS (n=1), AS concurrent with myeloid leukemia (n=1), and AS without comorbidities (n=1). In addition to an improvement in the course of AS, there were also two cases with clinical presentations of AS after SCT.

The given cases show that SCT can be basically used to induce drug-free remission in patients with severe forms of standard therapy-resistant AS. However, the introduction of SCT in clinical practice needs to adjust the technique to the specific features of AS patients.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; stem cell transplantation; autoimmune diseases; sacroiliac joint biopsy.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidukova IZ, Ushakova VV, Rebrov AP. Stem cell transplantation as a possible strategy for treating standard therapy-resistant ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):87–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-87-91>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошного сочленения (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Целью лечения пациента со СпА, включая АС, является достижение ремиссии или, в качестве альтернативной цели, низкой активности заболевания с улучшением качества жизни и замедлением прогрессирования [2]. Достижение клинико-лабораторной ремиссии и ремиссии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) возможно на фоне длительной и зачастую дорогостоящей

терапии, отмена которой, согласно современным представлениям, в подавляющем числе случаев ведет к обострению болезни [3, 4]. Помимо низкой способности индуцировать безлекарственную ремиссию, современные средства имеют ряд недостатков, один из которых — высокая встречаемость нежелательных явлений на фоне длительного (иногда годами) приема лекарственных средств. Другим недостатком является большое число пациентов, резистентных к лечению нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) [5]. Лечение иФНО α приводит к клинико-лабораторной ремиссии примерно в 40% случаев, т. е. цели лечения достигнуты менее чем у 50% пациентов. При этом прямого тормозящего действия на костную пролиферацию иФНО α не оказывают, опосредованно уменьшая ее только через много лет, препятствуя возникновению новых воспалительных очагов и поствоспалительных изменений. В связи с этим проводится поиск новых лекарственных средств и методов лечения АС. В настоящий момент активно изучаются новые молекулы для лечения АС, среди которых перспективными выглядят ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ 12/23, бисфосфонаты. Вместе с тем неизвестно, способна ли разрабатываемая лекарственная терапия, направленная на основные молекулы, отвечающие за реализацию аутовоспалительных процессов, стать основой безлекарственной ремиссии у пациентов с АС. Указанные выше недостатки существующих методов лечения АС определяют необходимость рассмотрения принципиально новых подходов к лечению, среди которых на первый план выступают генно-инженерные технологии, направленные на изменение особенностей транскрипции ряда генов и работы сигнальных молекул, ответственных за реализацию воспалительного и пролиферативного процесса при АС, а также трансплантация стволовых клеток (ТСК) костного мозга.

Трансплантология — одна из ведущих областей медицины. ТСК стала значимой сначала в онкогематологии, затем началось изучение ее эффективности у больных с аутоиммунными заболеваниями, резистентными к стандартному лечению [6]. К 2004 г. в базах данных Европы и Северной Америки накоплена информация примерно о 800 процедурах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выполненных у больных с различными аутоиммунными заболеваниями [7]: рассеянным склерозом [8], ревматоидным артритом [9], ювенильным идиопатическим артритом [10], системной красной волчанкой [11] и др. Применение ТСК при АС представляется перспективным, но малоизученным методом лечения.

Цель обзора — изучение эффективности и безопасности ТСК у пациентов с АС на основании анализа данных литературы.

Проведен анализ современной литературы, посвященной ТСК у пациентов с АС, с помощью электронных ресурсов PubMed и MedLine. Ключевыми словами, применявшимися при поиске, были «трансплантация костного мозга», «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», «анкилозирующий спондилит», «аутоиммунные заболевания», «биопсия крестцово-подвздошного сочленения».

По запросу «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» мы получили 69 019 ссылок, 5 из которых полностью отвечали запросу «трансплантация костного мозга при анкилозирующем спондилите» (см. таблицу). Для написания статьи по основному и дополнительным запросам было использовано 30 литературных источников.

Суммарно описано четыре ТСК больным АС, из них в 1 случае трансплантация выполнена больному с сочетанием лимфомы и АС [12], в 2 случаях — больным АС без онкогематологических заболеваний [13, 14], в 1 случае — пациенту с сочетанием АС и миелоидного лейкоза [15]. У 3 больных АС достигнута безлекарственная ремиссия [12, 13, 15]: у больного с сочетанием лимфомы и АС, у пациента с сочетанием АС и миелоидного лейкоза и у больного АС без сопутствующих заболеваний.

Аллогенная ТСК, при которой пациенту вводится костный мозг или стволовые клетки периферической крови от родственного или неродственного совместимого донора, применялась в 2 случаях [14, 15], аутологичная трансплантация, при которой реципиент получает предварительно заготовленный собственный костный мозг или гемопоэтические клетки периферической крови — также в 2 случаях [12, 13].

Описано 2 наблюдения, в которых развитие АС имело место непосредственно после ТСК (см. таблицу).

Рассмотрим отдельные случаи ТСК у больных АС. Первое описание ремиссии АС после ТСК принадлежит Е. Jantunen и соавт. [12]. У пациента с высокой активностью АС была выполнена аутологичная трансплантация ГСК по поводу лимфомы, что привело к изменению клинической картины заболевания: наступила ремиссия, а признаки активного АС с течением времени исчезли. Авторы исследования предполагают, что положительный результат можно объяснить как действием химиотерапии (ликвидация аутореактивного клона Т-клеток путем иммунной абляции), так и устранением паранеопластического процесса, способного активизировать АС.

Интересен случай регресса синдесмофитов после трансплантации костного мозга у пациента с АС и острой миелоидной лейкемией, который описан в 2012 г. [15]. У 39-летнего мужчины, в течение 20 лет страдавшего АС, был обнаружен острый миелоидный лейкоз. Через 5 мес после проведенной аллогенной трансплантации ГСК пациент отметил уменьшение боли в шейном отделе позвоночника, рентгенологически был зафиксирован частичный регресс синдесмофитов.

В 2009 г. российскими учеными выполнена аутологичная трансплантация ГСК HLA-B27-положительному пациенту с высокой активностью АС, кокситом [13]. Значения индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [16] и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [17] значительно уменьшились и оставались стабильно низкими в течение последующего двухлетнего наблюдения. Лечение привело к полному разрешению болевых симптомов без противовоспалительной терапии. МРТ позвоночника и бедер проводилась через 1 и 2 года после трансплантации ГСК и показала отсутствие воспалительного поражения в позвоночнике и минимальный отек головки левой бедренной кости. При рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника прогрессирования структурных изменений не выявлено.

ОБЗОРЫ

Публикации по запросу «пересадка костного мозга и анкилозирующий спондилит»

Источник	Год публикации	Наличие клинической картины АС до ТСК	Сопутствующая онкогематологическая патология	Вид трансплантации	Результат лечения
Е. Jantunen и соавт. [12]	2000	Да	Лимфома	Аутологичная ТСК	Безлекарственная ремиссия
Н.К. Yang и соавт. [15]	2012	Да	Миелоидная лейкемия	Аллогенная ТСК	Безлекарственная ремиссия + обратное развитие синдесмофитов
О.В. Britanova и соавт. [13]	2012	Да	Нет	Аутологичная ТСК	Безлекарственная ремиссия
Р. Wang и соавт. [14]	2014	Да	Нет	Аллогенная трансплантация МСК	Значительное снижение активности воспалительного процесса. Полной клинической ремиссии не достигнуто
В. Koch и соавт. [18]	2000	Нет	Неходжкинская лимфома и миелоидная лейкемия	Аутологичная ТСК	Появление клинической картины АС
V.R. Karia и соавт. [30]	2010	Нет	Острый лейкоз	Аллогенная ТСК	Появление клинической картины АС

Примечание. МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Анализ крови и проточная цитометрия были выполнены несколько раз в течение 2 лет наблюдения за пациентом. Общая численность Т-, В- и NK-клеток достигла предварительного привитого уровня через 8 мес после трансплантации. Соотношение CD4- и CD8-пулов Т-клеток частично восстановилось, и состояние иммунной системы приближалось к таковому здорового человека. Кинетика заселения из CD4- и CD8-пулов Т-клеток значительно различалась, хотя обе популяции состояли из большого числа активированных эффекторных клеток памяти и эффекторных Т-клеток. При этом отмечено изменение качественного состава пула Т-лимфоцитов со снижением присутствия основных клонов Т-клеток, преобладавших до ТСК, и увеличением пула Т-лимфоцитов, ранее присутствовавших в малом количестве. Многие Т-клетки пережили процедуру абляции, что является важным по двум причинам: во-первых, выживание Т-клеток памяти необходимо для обеспечения устойчивости к инфекциям, а во-вторых, выживает значительная часть наивного «репертуара» Т-клеток. Полученные результаты согласуются с другими данными, показавшими, что при отслеживании Т-клеток клоны, выжившие после трансплантации, создают новый стабильный баланс в течение следующих 6 мес.

Описана также попытка пересадки МСК [14]. Эффективность лечения оценивали по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), уровню СРБ, средней степени общего воспаления, которые значительно снизились к 4-й неделе исследования. Полной клинической ремиссии добиться не удалось.

Во всех рассмотренных случаях обострения АС после ТСК не наблюдалось, все пациенты перенесли ТСК удовлетворительно.

Следует отметить существование случаев проявления СпА у 2 носителей антигена HLA-B27 после выполнения им аутооттрансплантации стволовых клеток по поводу онкогематологических заболеваний [18]. В одном случае ТСК проводилась для лечения неходжкинской лимфомы, в другом — по поводу острой миелоидной лейкемии [18].

Традиционное лечение АС включает нефармакологические и фармакологические методы, которые до недавнего времени были ограничены двумя группами препаратов (НПВП и иФНОα). Разработка новых биологических препаратов совершила революцию в лечении данного заболевания. Но наличие пациентов, резистентных к существующим методам лечения, имеющих непереносимость рекомендованных препаратов, определяет интерес к разработке более активных методов лечения АС, что требует более глубокого понимания его патогенеза [19].

Механизм развития АС до конца не изучен. Данные МРТ и гистологические исследования позволяют предполагать, что главная мишень иммунного ответа при АС — граница хрящевой и костной ткани, особенно в местах прикрепления сухожилий и связок (энтезисы), и субхондральная кость [20]. Развитие АС характеризуется одновременно протекающими воспалением и процессом дисрегуляции остеопролиферации и остеорезорбции с новообразованием костной ткани и формированием синдесмофитов [21]. Детальное исследование иммуногистохимических изменений в участках воспаления имеет решающее значение. Это возможно с помощью биопсии КПС, широкое применение которой ограничено в связи с травматичностью процедуры для пациента и высокой вероятностью получения материала, содержащего интактную ткань [22]. По результатам иммуногистохимического анализа материалов биопсий КПС у

ОБЗОРЫ

пациентов с АС было выявлено наличие большого количества CD3+ и CD8+ Т-клеток, а также CD68+ макрофагов. У пациентов с ранней стадией АС отмечено преобладание Т-клеток, повышение уровня ФНО α , концентрации ИЛ6. Существуют данные о том, что субхондральная Т-клеточная инфильтрация костного мозга, по-видимому, зависит от присутствия хряща на поверхности сустава и значительно снижается, как только хрящ разрушается в процессе прогрессирования заболевания. Количество остеокластов различалось в зависимости от степени деструкции хряща: если хрящ присутствовал на поверхности сустава, то обнаруживалось увеличение числа остеокластов в субхондральной костной пластинке рядом с агрегатами Т-клеток. Это указывает на то, что резорбция кости остеокластами происходит в условиях воспаления [23]. В момент формирования эрозии в месте исчезновения хряща число остеокластов уменьшается, повышается концентрация трансформирующего фактора роста β 1, уменьшается концентрация иФНО β и происходит активация остеобластов, что запускает процесс остеопролиферации [24]. При этом очевидно, что изменение клеточного состава костного мозга, уровня цитокинов и других участников межклеточного взаимодействия в нем является основой патогенеза СпА. Характеристика стабильно расширенных клонов Т-клеток у больных АС была получена в исследовании 2011 г. Было установлено, что стабильные клоны отличались фенотипом, часть из них принадлежала к провоспалительным CD27–CD28. Их потенциально цитотоксический статус был подтвержден с помощью специальных методов окрашивания [25]. В связи с этим ТСК может стать одной из основ патогенетической терапии заболевания.

Применение ТСК существенно ограничивают осложнения, ассоциирующиеся с данной процедурой. При проведении аллогенной ТКС или трансплантации ГСК возможно развитие реакции «трансплантат против хозяина», которая при неблагоприятном течении может привести к смерти больного. В течение года десятки тысяч пациентов проходят процедуру клеточной трансплантации, от 15 до 40% из них поступают в отделение реанимации, причем инфекционные и неинфекционные осложнения чаще возникают при аллогенной трансплантации ГСК [26]. При использовании данного метода в эксперименте у животных было выявлено, что аллогенная трансплантация истощенных Т-клеток костного мозга или частично очищенных ГСК, полученных от аутоиммунно модифицированных мышей, здоровым мышам приводит к индукции аутоиммунных заболеваний у последних [27]. Данные сведения были подтверждены у пациентов, которым была проведена аллогенная трансплантация ГСК по поводу других заболеваний. Такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз и болезнь Крона, были зарегистрированы после аллогенной трансплантации костного мозга [7]. Аутологичная трансплантация костного мозга, или ГСК, не со-

провождается реакцией «трансплантат против хозяина» и позволяет избежать трудностей в подборе донора, но существуют исследования, в которых сообщается о быстром рецидиве или персистенции аутоиммунных заболеваний после аутологичной трансплантации ГСК.

Очевидно, что интенсивная миелоаблятивная терапия, предшествующая трансплантации ГСК, разработанная для уничтожения опухолевых клеток и применяемая в онкогематологии, как правило, не нужна для лечения аутовоспалительных заболеваний. Удовлетворительные эффекты с использованием более мягких режимов перед трансплантацией были продемонстрированы при лечении аутоиммунных заболеваний [28] с развитием безлекарственной ремиссии, несмотря на то что несколько клонов Т-клеток пережили процедуру абляции. Сохранение Т-клеток представляется особенно важным в свете того, что уцелевшие Т-клетки являются основой противoinфекционной защиты в ранние сроки после ТСК. В качестве примера можно привести исследование, в котором выполняли трансплантацию МСК 31 пациенту с АС [14].

Существуют данные, что, помимо трансплантации ГСК, есть положительные результаты применения МСК в лечении АС. Важнейшее свойство данного вида клеток заключается в их мультипотентности, которая проявляется в способности дифференцироваться в клетки, имеющие мезенхимальное происхождение, т. е. в три основные линии клеток: остециты, адипоциты и хондроциты [29]. Вместе с тем мы не встретили случаев описания ремиссии после пересадки МСК пациентам с АС. Все описанные случаи ремиссии АС наблюдались после ТСК.

Таким образом, трансплантация костного мозга способна модифицировать течение АС, приводя как к ремиссии существующего заболевания, так и к его индукции *de novo*. ТСК может быть основой обратного развития структурных изменений, что не описано при других применяемых в настоящий момент методах лечения. Очевидно, что основой удачной ТСК являются определение ее оптимального способа и подбор донора стволовых клеток. Именно эти факторы пока являются мало изученными.

В связи с этим сбор информации обо всех случаях лечения АС с применением ТСК независимо от наличия или отсутствия сопутствующего онкогематологического заболевания представляется чрезвычайно важным.

Таким образом, представленные нами случаи показывают, что ТСК может применяться для индукции безлекарственной ремиссии у больных с тяжелыми формами АС, резистентными к стандартной терапии. Необходимо дальнейшее изучение данного вопроса для определения оптимального режима ТСК и особенностей подбора донора стволовых клеток при АС. До решения этих задач ТСК костного мозга может рассматриваться только как экспериментальный метод лечения, соотношение польза/риск при котором для пациента остается неизвестным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрлес ШФ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya*

Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. 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;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
3. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: со-

ОБЗОРЫ

- временное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48-51 [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Shuvalova AA. Remission in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: A modern understanding of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):48-51 (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2016-1-48-51.
4. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203460.
5. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):252-60. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283524b82.
6. Rosa SB, Voltarelli JC, Chies JA, et al. The use of stem cells for the treatment of autoimmune diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:1579-97. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000166.
7. Hough RE, Snowden JA, Wulffraat NM. Haemopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: a European perspective. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(4):432-59. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05298.x.
8. Pasquini MC, Griffith LM, Arnold DL, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: collaboration of the CIBMTR and EBMT to facilitate international clinical studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Aug;16(8):1076-83. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.03.012.
9. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, et al. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMT. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):482-8.
10. Wulffraat M, de Kleer I, Brinkman D, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: current results and perspectives. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2925-6. doi: 10.1016/S0041-1345(02)03490-5.
11. Sui W, Hou X, Che W, et al. Hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation for severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013 Aug;148(2):186-97. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.014.
12. Jantunen E, Myllykangas-Luosujärvi R, Kaipainen-Seppänen O, et al. Autologous stem cell transplantation in a lymphoma patient with a long history of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(5):563-4. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.563.
13. Britanova OV, Bochkova AG, Staroverov DB, et al. First autologous hematopoietic SCT for ankylosing spondylitis: a case report and clues to understanding the therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Nov;47(11):1479-81. doi: 10.1038/bmt.2012.44.
14. Wang P, Li Y, Huang L, et al. Effects and safety of allogenic mesenchymal stem cell intravenous infusion in active ankylosing spondylitis patients who failed NSAIDs: a 20-week clinical trial. *Cell Transplant*. 2014;23(10):1293-303. doi: 10.3727/096368913X667727.
15. Yang HK, Moon SJ, Shin JH, et al. Regression of syndesmophyte after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in a patient with ankylosing spondylitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Aug 21;6:250. doi: 10.1186/1752-1947-6-250.
16. 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.
17. Calin A, Garrett S, Whitlock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
18. Koch B, Kranzhöfer N, Pfreundschu M, et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Sep;26(6):673-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702565.
19. Sari I, Öztürk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci*. 2015;45(2):416-30. doi: 10.3906/sag-1401-79.
20. McGonagle D, Khan MA, Mazzo-Ortega H. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:244-50. doi: 10.1097/00002281-199907000-00004.
21. Годзенко АА. Нестероидные противовоспалительные препараты: основа лечения анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2011;5(4):66-8 [Godzenko AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a basis for the treatment of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):66-68. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-702.
22. Marzo-Ortega H, O'Connor P, Emery P, et al. Sacroiliac joint biopsies in early sacroiliitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1210-1. doi: 10.1093/rheumatology/kem098.
23. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, et al. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun;54(6):1805-13. doi: 10.1002/art.21907.
24. Francois RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):713-20. doi: 10.1136/ard.2005.037465.
25. Mamedov IZ, Britanova OV, Chkalina AV, et al. Individual characterization of stably expanded T cell clones in ankylosing spondylitis patients. *Autoimmunity*. 2009 Sep;42(6):525-36. doi: 10.1080/08916930902960362.
26. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Jun;27(3):297-309. doi: 10.1055/s-2006-945530.
27. Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today (Barc)*. 2002 Feb;38(2):103-11. doi: 10.1358/dot.2002.38.2.820106.
28. Mamedov IZ, Britanova OV, Bolotin DA, et al. Quantitative tracking of T cell clones after haematopoietic stem cell transplantation. *EMBO Mol Med*. 2011 Apr;3(4):201-7. doi: 10.1002/emmm.201100129.
29. Ананьева ЛП, Алекперов РТ, Насонов ЕЛ. Мезенхимальные клетки костного мозга — перспективы использования при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):59-67 [Ananyeva LP, Alekperov RT, Nasonov EL. Bone marrow mesenchymal cells: Promises for use in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1203.
30. Karia VR, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 Jun 25;11:132. doi: 10.1186/1471-2474-11-132.

Поступила 12.08.2016

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.

О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов

Теплякова О.В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Обсуждается проблема фенотипирования остеоартрита (ОА) коленного сустава. Сделано предположение, что существующие противоречия между клиническими рекомендациями разных лет, как и недостаточная эффективность их практического использования, могут быть связаны с клиническими особенностями отдельных фенотипов ОА, что имеет большое значение для развития индивидуальных терапевтических подходов у таких пациентов. Рассмотрено место Hylan G-F 20 в алгоритме лечения ОА коленного сустава с учетом разных вариантов течения заболевания.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; фенотипы; гиалуроновая кислота; Hylan G-F 20.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ. О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2016;10(4):92–96.

The place of hyaluronic acid preparations in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis

Tepliyakova O.V.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
3, Repin St., Yekaterinburg 620028

The paper discusses the problem of phenotyping of knee osteoarthritis (OA). It is assumed that that existing differences between clinical recommendations of different years, as the inadequate efficiency of their practical application, may be associated with the clinical features of individual OA phenotypes. It is of great importance in selecting individual therapeutic approaches in these patients. The place of Hylan G-F 20 in the treatment algorithm for knee OA is considered, by taking into account different types of the disease.

Keywords: osteoarthritis; knee joint; phenotypes; hyaluronic acid; Hylan G-F 20.

Contact: Olga Vyacheslavovna Tepliyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Tepliyakova OV. The place of hyaluronic acid preparations in patients with different phenotypes of knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):92–96.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-92-96>

Длительное время остеоартрит (ОА) рассматривался как неизбежный результат старения организма, которое сопровождается поражением всех структур сустава, и в первую очередь — суставного хряща. Полагали, что исход заболевания практически всегда одинаков, однако в развитии и прогрессировании ОА может участвовать целая группа гетерогенных факторов. Традиционное восприятие ОА как процесса, приводящего к неизбежному разрушению суставной поверхности, сыграло негативную роль в реальной клинической практике: пациентам назначали однотипную (без учета особенностей развития заболевания) и поэтому не всегда эффективную терапию.

За последние два десятилетия клинические рекомендации по ведению больных ОА неоднократно менялись. В ряде случаев отдельные положения рекомендаций носили противоположный характер, существенно зависели от национальных особенностей, в том числе и от особенностей систем социального страхования. Примером может служить

противоречие между рекомендациями OARSI 2008 г., в которых отмечался положительный эффект препаратов гиалуроновой кислоты [1], и вышедшими шестью годами позже рекомендациями той же ассоциации, в которых эффект гиалуроновой кислоты расценивался как неопределенный, а при генерализованном ОА коленных суставов и коморбидной патологии ее назначение не поддерживалось [2].

Основная причина таких противоречий заключается в сложности патогенеза ОА, в наличии разных фенотипов заболевания. Следовательно, лечение должно быть различным в зависимости от ведущего механизма развития заболевания [3]. В клинических рекомендациях основной задачей является контролирование боли в суставах [4]. Безусловно, контроль симптомов является важной целью лечения, но не единственной, которая должна быть достигнута у пациентов с ОА. Наряду с симптом-модифицирующим эффектом значимым является сохранение структуры и функции суставов [5].

В 2010 г. EULAR было признано существование разных подтипов ОА коленных суставов в зависимости от пораженного отдела (пателлофemorальный, медиальный, тибioфemorальный, латеральный, тибioфemorальный); реакции костной ткани (атрофический, гипертрофический); распространенности ОА (генерализованный, локализованный); выраженности воспаления и т. д. Однако в том же 2010 г. было признано, что, хотя и существует ограниченная возможность различать эти подтипы, важность выделения фенотипов ОА для клинической практики неизвестна [6].

Значительный вклад в понимание фенотипов ОА внесло 10-летнее наблюдение за когортой пациентов в исследовании СНЕСК [7]. Критериями включения в исследование (2002–2005 гг.) были: возраст пациентов 45–65 лет, первичное обращение в общеврачебную сеть по поводу боли в коленном и/или тазобедренном суставах, которая не могла быть объяснена иной, кроме ОА, ревматической патологией. Важным итогом работы явились выводы о неоднородности групп пациентов с ОА: из 705 пациентов, закончивших исследование, у 186 слабая боль сохранялась на одном уровне в течение всего периода наблюдения. Умеренное и выраженное прогрессирование наблюдалось у 180 и 35 пациентов соответственно. Однако наряду с группой больных с постоянной выраженной болью ($n=74$) были выделены еще две группы – с умеренной ($n=207$) и выраженной ($n=23$) регрессией болевого синдрома [8, 9].

Таким образом, исследование СНЕСК продемонстрировало, что у больных с ОА через 10 лет наблюдалось совершенно разное течение заболевания с четким распределением на три практически равные группы: без прогрессирования, с ухудшением и с улучшением. Эти данные свидетельствуют о не вполне точном определении ОА как гетерогенной группы заболеваний суставов, имеющих одинаковый клинический исход. Как показало динамическое наблюдение за пациентами в исследовании СНЕСК, исход ОА может существенно различаться [10].

В 2016 г. опубликован первый систематический обзор литературы, посвященный выделению подгрупп ОА коленного сустава. Авторы подтверждают, что ОА коленного сустава представляет собой гетерогенную патологию, характеризующуюся не только различными механизмами развития, но и различными исходами [11]. Допуская возможность ошибок в связи с разнородностью вошедших в обзор исследований, а также вероятность «перекрытия» между подгруппами, авторы выделили шесть основных фенотипов ОА, каждый из которых имел свои клинические особенности. Кроме того, авторы заключают, что выделение подгрупп может иметь большое значение для дальнейших разработок индивидуальных и более эффективных подходов к терапии у таких пациентов. Так, для фенотипа «хронической боли» характерна центральная сенситизация. При недостаточном опыте врач может не придать значения компоненту генерализованной боли. Обращает на себя внимание и то, что у пациентов данной группы зачастую имеются психологические проблемы, нарушение сна, аффективные расстройства [12]. Подходы к лечению генерализованной боли хорошо известны [13, 14], и они отличаются от традиционной терапии ОА. Обращает на себя внимание высокая распространенность данного фенотипа: в популяции пациентов, страдающих ОА, она составляет от 16 до 19%, т. е. каждый 5-й–6-й пациент с ОА может иметь генерализованную боль.

Можно предположить, что включение таких пациентов в клинические исследования эффективности SYSADOA¹ могло быть одной из причин отсутствия положительного эффекта в ряде работ в силу иного механизма боли.

Авторами обзора также были выделены следующие фенотипы ОА. *Воспалительный* вариант ОА (распространенность до 16–30%), сопровождающийся преимущественно локальным воспалением на фоне избыточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов и быстрым рентгенологическим прогрессированием [15, 16]. *Метаболический* вариант, характеризующийся частым наличием метаболических факторов (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия) и специфического профиля биомаркеров (высокий уровень сывороточного лептина). Фенотип, связанный с *механической перегрузкой* (12–22%), при котором прогрессирование заболевания и дегенерация хряща происходят в определенных зонах коленного сустава, нередко на фоне высоких показателей силы мышц и, как правило, в связи с наличием предшествующего смещения оси сустава, например вследствие перенесенной травмы или имеющейся варусной девиации. По мнению авторов, наиболее вероятно, что у этих пациентов будут более эффективны биомеханические вмешательства (например, стельки-реклинаторы, ортезы для коленных суставов), чем лекарственная терапия [17].

Редким фенотипом (0,2–1,3%) оказался вариант с *первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений и измененным профилем маркеров костного обмена*. Еще одним вариантом стал фенотип с *минимальным изменением суставов*, при котором заболевание характеризовалось невыраженной дегенерацией хряща, незначительными клиническими симптомами и крайне медленным прогрессированием в течение всего времени наблюдения (до 10 лет). Последний фенотип отличается высокой распространенностью (17–47%).

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) выработало консенсус по ведению пациентов с ОА коленных суставов, объединяющий практически все известные направления терапии ОА. Был предложен практичный и понятный для практикующих врачей алгоритм [18]. Несколько позже в опубликованных комментариях к данному алгоритму ведущие эксперты отметили, что препараты гиалуроновой кислоты (ГНК), как и SYSADOA, несмотря на отведенное им место в алгоритме ESCEO, являются ярким примером лекарственных средств, доступность и частота назначения которых существенно различаются в разных странах и зависят от локальных рекомендаций, а также от возможности возмещения страховыми компаниями расходов на лечение [19].

К 2016 г. предложенный алгоритм был обновлен [20]. Было признано, что внутрисуставное введение ГНК при ОА коленного сустава – эффективное средство лечения, уменьшающее боль, улучшающее функцию и общую оценку самочувствия пациентом [21]. Некоторые авторы считают, что ведущую роль при внутрисуставном введении играет не препарат, а сам факт внутрисуставного вмешательства за счет влияния на периферические ноцицептивные меха-

¹SYSADOA – симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА.

низмы и/или удаления синовиальной жидкости, богатой провоспалительными цитокинами, выполняемого перед введением лекарственного препарата. Тем не менее в одном из последних метаанализов был показан значимый положительный эффект ГНК на боль (сила эффекта 0,63; 95% доверительный интервал 0,39–0,88) при сравнении с внутрисуставным введением плацебо при оценке через 3 мес после проведенной процедуры. Имеются данные, что внутрисуставное введение препаратов другого класса — глюкокортикоидов (ГК), — хотя и позволяет уменьшить выраженность боли, но в отличие от ГНК не влияет на функцию сустава [22]. Кроме того, при прямом сравнении эффективности ГНК и пероральной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 12 нед получены сопоставимые результаты, при этом применение ГНК было более безопасным [23].

Хорошо известно, что при ОА коленных суставов имеет значение не только снижение концентрации ГНК в синовиальной жидкости, но и изменение ее качества. Так, при ОА эндогенная ГНК обладает существенно меньшим молекулярной массой, чем в норме. При медленных движениях и низкой скорости сдвига суставных поверхностей относительно друг друга такая измененная ГНК обеспечивает нормальную функцию сустава, однако, когда сустав подвергается воздействию разнонаправленных сил, например при прыжках или беге, упругоэластические свойства эндогенной ГНК не позволяют в достаточной мере повлиять на амортизацию сустава.

Экзогенно вводимые препараты ГНК используются давно. Условно их можно разделить на две большие группы: препараты ГНК, имеющие линейную структуру, и гиланы. К первым относится большая часть лекарственных средств, находящихся на фармацевтическом рынке. Их особенностью является способ получения за счет бактериальной фрагментации, который позволяет создать препарат с максимальной молекулярной массой до 3 млн Да.

Среди гиланов, используемых в Российской Федерации, известен Hylan G-F 20², который на 80% состоит из гилана А (жидкость) и на 20% — из гилана В (гель). За счет молекулярных мостиков между цепями растворимые в воде молекулы гилана А имеют высокую молекулярную массу — около 6 млн Да. Гилан В в свою очередь обладает дополнительными поперечными связями за счет винил сульфона, в результате чего возникают трехмерные нерастворимые в воде молекулярные сети гилана. Гилан В может набухать с образованием гидратированных систем. При объединении гиланов А и В получают продукт Hylan G-F 20 с более высокой молекулярной массой и хорошими реологическими свойствами. Некоторые авторы считают, что свойства Hylan G-F 20 более приближены к показателям синовиальной жидкости неизмененного сустава по сравнению с низко- и средномолекулярными ГНК [24, 25].

Известно, что упругоэластические свойства зависят от длительности пребывания препарата ГНК в полости сустава. Для вводимых препаратов ГНК срок их деградации в полости сустава варьирует от нескольких дней (для линейных молекул) до нескольких недель (для молекул, имеющих поперечные сшивки, — Hylan G-F 20) [26–28]. Это позволяет использовать однократную инъекцию Hylan G-F 20, что

удобно для пациента, по сравнению с многократными введениями низкомолекулярных ГНК [29].

Свойство препаратов ГНК поддерживать упругоэластические свойства синовиальной жидкости может быть реализовано только в период нахождения экзогенной ГНК в полости сустава, однако продолжительный терапевтический эффект может быть объяснен наличием другого свойства препарата — вискоиндукции, т. е. стимуляции выработки собственной ГНК. В работе Н. Bagga и соавт. [30] у 60 пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава I–II стадии исследовали свойства синовиальной жидкости перед введением Hylan G-F 20 и спустя 3 и 6 мес после инъекции. Авторы оценивали концентрацию эндогенной ГНК и ее вязкоэластические свойства. Объем синовиальной жидкости не превышал 10 мл (в среднем 3,91 и 3,89 мл перед введением препарата и через 3 мес). Синовиальная жидкость имела невоспалительный характер. Оценка образцов синовиальной жидкости оказалась доступной у 32 пациентов к концу 3-го месяца наблюдения. Выявлено, что средняя концентрация экзогенной ГНК увеличилась на 13% ($p < 0,0008$), а показатель упругости — на 16% ($p < 0,03$). Через 6 мес при исследовании свойств синовиальной жидкости у 19 пациентов концентрация ГНК оставалась повышенной по сравнению с исходной на 10% ($p < 0,053$), в то время как показатель упругости вернулся к исходным значениям. Это исследование доказало способность Hylan G-F 20 оказывать благоприятное влияние на эндогенную продукцию ГНК при ОА коленного сустава, что имеет важное значение для предотвращения прогрессирования заболевания.

Еще одним свойством экзогенно вводимых препаратов ГНК является снижение выраженности воспаления сустава. Прямое сравнительное исследование содержания цитокинов в синовиальной жидкости, проведенное после однократной инъекции Hylan G-F 20 и низкомолекулярной ГНК, продемонстрировало подобный эффект в обоих случаях, однако концентрация аполипопротеина AI, интерлейкина 1 β и α -антитрипсина была достоверно ниже, а транстиретина (протеин с антивозрастным эффектом) — существенно выше после введения Hylan G-F 20 по сравнению как с исходными показателями, так и с группой пациентов, у которых использовали низкомолекулярные средства [31].

Безусловно, наиболее важным клиническим показателем, позволяющим оценить эффективность препаратов при лечении ОА коленных суставов, является динамика боли и функциональных нарушений. При сравнении Hylan G-F 20 и плацебо в течение 26 нед оказалось, что на фоне Hylan G-F 20 происходило более существенное уменьшение боли ($p = 0,047$) [32]. Другое исследование позволило продемонстрировать большую эффективность Hylan GF-20 по сравнению с гиалуронатом натрия, имеющим меньший молекулярный вес. Улучшение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC наблюдалось в обеих группах, однако в группе Hylan GF-20 оно проявлялось в большей степени и сохранялось на протяжении 12 мес, тогда как в группе гиалуроната натрия анальгетический эффект исчезал к 6-му месяцу наблюдения [33], что доказывает большую продолжительность терапевтического эффекта гиланов.

В современных рекомендациях ESCEO [20] рекомендуется применение как гиалуронатов, так и ГК. Однако при

²Синвиск®.

ОБЗОРЫ

использовании этих препаратов выявляются некоторые различия. При прямом сравнении эффективности триамсинолона и Nulan G-F-20 (синвиск) максимальный анальгетический эффект наблюдался в группе ГК в течение первых 1–2 нед и только к 12-й неделе для Nulan G-F 20. Однако, начиная с 12-й недели и в течение еще 6 мес, показатели по ВАШ и индексу WOMAC демонстрировали существенные различия в пользу пациентов, получивших Nulan G-F 20, по сравнению с группой триамсинолона. Более того, 15 из 102 пациентов группы ГК досрочно прекратили исследование в связи с неэффективностью лечения, тогда как из исследования не выбыл ни один из 113 пациентов группы Nulan G-F 20 [34].

Наиболее важной конечной точкой для ОА коленного сустава является проведение эндопротезирования сустава. Поэтому оценка эффективности любой терапии при ОА должна также учитывать число больных, подвергшихся операции. В исследовании D.D. Waddell и B. Joseph [35] начиная с 1997 г. в когорту наблюдения было включено 1342 пациента, у которых в 1863 коленных суставах имелась IV стадия рентгенологических изменений. В ходе исследования вместо проведения операции, пациенты получали один или более курсов терапии синвиском. При этом за пациентом оставалось право изменить лечение в любом периоде наблюдения, в том числе выбрать эндопротезирование сустава в случае неэффективности консервативных методов. Важным 7-летним итогом исследования явилось то, что хирургическое лечение было отсрочено в 75% на-

блюдений (1342 коленных сустава). И это у пациентов с исходной IV стадией ОА.

Немаловажной характеристикой препарата является наличие данных о проведенных клинических испытаниях, полученном эффекте и безопасности лечения для пациента. Наглядный пример — ситуация на итальянском фармацевтическом рынке: из 57 зарегистрированных средств ГНК у многих отсутствовали данные о дозе, кратности введения, продолжительности эффекта и даже показания и противопоказания к использованию [36]. Nulan G-F 20 имеет четкие показания для использования при ОА коленного, тазобедренного, плечевого и голеностопного суставов, что обеспечивает широту терапевтического применения. Наличие большой доказательной базы позволило внести синвиск в перечень немногих препаратов ГНК, одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) [37].

Таким образом, анальгетические, противовоспалительные и структурно-модифицирующие свойства препаратов ГНК позволяют использовать их у пациентов с различными фенотипами ОА коленного сустава. При использовании ГНК у пациентов с хронической болью центрального генеза, а также выраженным локальным воспалением в коленном суставе, сопровождающимся накоплением синовиальной жидкости, эффективность ее будет ниже [38]. Nulan G-F 20, относящийся к группе высокомолекулярных ГНК, обладает высоким терапевтическим потенциалом при ОА коленных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137–62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
3. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184–7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
4. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
5. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013 Mar;29(3):259–67. doi: 10.1185/03007995.2012.753430. Epub 2013 Jan 31.
6. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483–9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
7. Wesseling J, Boers M, Viergever MA, et al. Cohort Profile: Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. *Int J Epidemiol*. 2016 Feb;45(1):36–44. doi: 10.1093/ije/dyu177. Epub 2014 Aug 29.
8. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1470–7. doi: 10.3899/jrheum.141036. Epub 2015 Jul 1.
9. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan;66(642):e32–9. doi: 10.3399/bjgp15X688129. Epub 2015 Dec 6.
10. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Baltimore: Lippincott, Williams Wilkins; 2005. P. 2199–226.
11. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 12;17(1):425.
12. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786–94.
13. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a metaanalysis. *JAMA*. 2009 Jan 14;301(2):198–209. doi: 10.1001/jama.2008.944.
14. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1264–73.
15. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Jul;20(7):745–54. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004. Epub 2012 Apr 11.
16. Ayral X, Dougados M, Listrat V, et al. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1996 Apr;23(4):698–706.
17. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 May;18(5):

- 601-4. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.007. Epub 2010 Feb 6.
18. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
19. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, et al. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):611-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.003. Epub 2014 Dec 24.
20. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
21. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321.
22. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
23. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
24. Manna F, Dentini M, Desideri P, et al. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999 Nov;13(3):183-92.
25. Pena Ede L, Sala S, Rovira JC, et al. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain*. 2002 Oct;99(3):501-8.
26. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol*. 1991 Jan;76(1):125-34.
27. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-13.
28. Larsen NE, Dursema HD, Pollak CT, Skrabut EM. Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012 Feb;100(2):457-62. doi: 10.1002/jbm.b.31971. Epub 2011 Nov 21.
29. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30.
30. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
31. Chen CP, Hsu CC, Pei YC, et al. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid. *Exp Gerontol*. 2014 Apr;52:30-5. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.016. Epub 2014 Jan 30.
32. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml Hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
33. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
34. Caborn D, Rush J, Lanzer W. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):333-43.
35. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016 Feb;29(2):159-68. doi: 10.1055/s-0034-1395281. Epub 2014 Oct 28.
36. Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from In Vitro and Animal Studies and Instructions for Use. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016 May 25;9:89-101. doi: 10.4137/CMAMD.S38857. eCollection 2016.
37. HTTP: //www.accessdata.fda.gov / cdrh_docs / PDF / P940015S012a.pdf
38. Yoshida M, Sai S, Marumo K, et al. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(6):R514-20. Epub 2004 Sep 22.

Поступила 18.10.2016

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

Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна

Мороз Е.В.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹105229, Москва, Госпитальная площадь, 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Предупреждение развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — важнейший элемент рационального применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и низких доз аспирина (НДА). Долгое время единственным средством медикаментозной профилактики этих осложнений были ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако ИПП эффективны лишь для профилактики и лечения патологии верхних отделов ЖКТ (НПВП-гастропатия), но не патологии тонкой кишки (НПВП-энтеропатия). Сегодня у российских врачей появился новый инструмент защиты слизистой оболочки ЖКТ — ребамипид¹. Действие этого препарата отлично от такового ИПП: он является типичным гастро- и энтеропротектором, усиливающим синтез эндогенных простагландинов и обладающим значимым противовоспалительным потенциалом. Препарат давно и широко используется врачами Японии, Южной Кореи и Китая как эффективное и безопасное средство для лечения многих заболеваний пищеварительной системы. Имеется серьезная доказательная база, подтверждающая эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в том числе патологии, вызванной приемом НДА). По данным контролируемых исследований, он не уступает «классическому» гастропротектору мизопростолу, существенно превосходя последний по переносимости. В настоящем обзоре представлен механизм действия ребамипида, приведены основные клинические исследования, в которых изучалось его терапевтическое действие при НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; низкие дозы аспирина; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; ингибиторы протонной помпы; мизопростол; ребамипид.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Мороз ЕВ., Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97–105.

Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible

Moroz E.V.¹, Karateev A.E.²

¹Acad. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia;

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

¹3, Gospitalnaya Sq., Moscow 105229; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Prevention of gastrointestinal tract (GIT) complications is the most important element for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and low-dose aspirin (LDA). Proton pump inhibitors (PPIs) have long been the only medication to prevent these complications. However, PPIs are only effective in preventing and treating upper GIT diseases (NSAID gastropathy) rather than small intestinal injury (NSAID enteropathy). Rebamipide has emerged as a novel agent to protect the gastrointestinal mucosa today. The effect of the drug differs from that of PPIs: it is a typical gastro- and enteroprotector that enhances the synthesis of endogenous prostaglandins and possesses a significant anti-inflammatory potential. Rebamipide has long been widely used by doctors in Japan, South Korea, and China as an effective and safe agent for the treatment of many diseases of the digestive system. There is a strong evidence base for the efficacy of rebamipide in preventing and treating NSAID gastropathy and NSAID enteropathy (including LDA-induced injuries). Controlled studies have found that the drug is not inferior to the classic gastroprotective agent misoprostol, significantly outperforming the latter in its tolerability. This review describes the mechanism of action of rebamipide and main clinical trials of its therapeutic effect in NSAID gastropathy and NSAID enteropathy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; low-dose aspirin; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; proton pump inhibitors; misoprostol; rebamipide.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: Effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>

До недавнего времени среди фармакологических средств, используемых для защиты желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) от негативного влияния противоревматических препаратов, практически безраздельно господствовали ингибиторы протонной помпы (ИПП). Сегодня, с появлением нового мощного препарата для гастро- и эн-

¹Ребагит®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

теропротекции — ребамипида, — ситуация может серьезно измениться.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) прочно вошли в клиническую практику и повседневную жизнь. Никто из жителей Земли не хочет мириться с болью — самым тягостным проявлением заболеваний и травм; мировое сообщество и Всемирная организация здравоохранения относят быстрое и максимально полное облегчение страданий к базовым принципам соблюдения прав человека. Каждый пациент, испытывающий боль, независимо от вызвавшей ее болезни (даже если она неизлечима) должен получать эффективную анальгетическую терапию. Именно поэтому столь широко используются НПВП, которые являются наиболее удобным и весьма эффективным классом анальгетиков [1–3].

Оценить масштаб потребления НПВП непросто. Во многих статьях указывается, что эти препараты используют 30 млн жителей Земли. Однако такая оценка представляется явно заниженной. Так, согласно современной статистике, не менее 10% жителей Земли страдают хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит (ОА), неспецифическая боль в спине (НБС) и ревматоидный артрит (РА) [4]. Очевидно, что многие из этих пациентов периодически, а существенная часть постоянно, принимают НПВП. По данным N. Wilson и соавт. [5], которые проанализировали характер лечения ОА у 238 536 жителей Испании за 2006–2011, 14,4% пациентов с этим заболеванием регулярно (т. е. не менее половины всех дней) принимали пероральные НПВП. В известном эпидемиологическом исследовании, проведенном Н. Breivik и соавт. [6], охватившем 15 стран Евросоюза и Израиль, установлено, что 19% жителей развитых стран испытывают хроническую боль, причиной которой в подавляющем большинстве случаев является патология скелетно-мышечной системы. Только в пяти государствах Евросоюза (Великобритании, Франции, Испании, Германии и Италии) насчитывается около 50 млн жителей, страдающих от боли, причем 11,2 млн испытывают сильную боль. Большинство из этих пациентов (примерно 2/3) периодически или регулярно принимают анальгетики, в основном НПВП: 55% — безрецептурные и 44% — рецептурные [7].

Только в США, по данным на 2010 г., НПВП регулярно (т. е. не менее 3 раз в неделю на протяжении не менее 3 мес) использовали 29 млн взрослых жителей [8]. Мы не знаем, как много граждан России принимает НПВП, однако в 2013 г. при населении в 140 млн в нашей стране было продано почти 104 млн упаковок этих препаратов [2].

Столь же существенную проблему представляет использование низких доз аспирина (НДА), который считается достаточно эффективным и при этом самым дешевым средством для профилактики кардиоваскулярных катастроф. Так, по данным за 2011–2012 гг., каждый 3-й (!) житель США старше 40 лет принимал антитромботические препараты, среди которых 97% приходилось на НДА [9]. Суммарно в 2010 г. аспирин регулярно принимали 43 млн жителей этой страны [8].

Однако использование НПВП и НДА имеет и оборотную сторону. К сожалению, эти лекарства способны вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны ЖКТ. Повсеместное применение НПВП и НДА сделало эту проб-

лему социально значимой и поистине общемировой [2, 10, 11]. Ведь сегодня эти препараты стали основной причиной развития ЖКТ-кровотечений у пациентов в развитых странах мира. Наблюдается сохранение и даже нарастание частоты этого опасного осложнения, даже на фоне отчетливого глобального снижения инфицированности населения *H. pylori* и частоты «банальной» (ассоциированной с инфекцией *H. pylori*) язвенной болезни [12, 13].

Согласно многолетней статистике, прием НПВП приводит к развитию диспепсии примерно у 20–30% больных; у 10–25% пациентов, регулярно использующих эти препараты, возникают эндоскопические (выявляемые при проведении эзофагогастродуоденоскопии — ЭГДС) и в большинстве своем бессимптомные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Самые опасные осложнения — кровотечение и перфорации — ежегодно развиваются у 5–10 человек из каждой тысячи использующих НПВП. В целом у принимающих эти препараты смертельные ЖКТ-осложнения регистрируются в 2 раза чаще, чем в общей популяции [2, 10, 11].

Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении НДА: использование этого антитромботического средства приводит к развитию диспепсии у 30% пациентов, единичных или множественных эрозий более чем у 50%, язв желудка и ДПК примерно у 7%, а «больших» ЖКТ-кровотечений у 0,6% ежегодно [14]. Весьма показательны данные 6-месячного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) OBERON, в котором изучалась эффективность ИПП эзомепразола для профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НДА (75–325 мг) у 2426 больных. В конце наблюдения частота язв желудка, выявленных при эндоскопическом исследовании, составила в группе плацебо 7,4%; клинически выраженное кровотечение отмечено у 0,7% пациентов [15].

К сожалению, негативное влияние НПВП и НДА не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. Даже относительно кратковременное использование этих препаратов может вызывать поражение тонкой кишки — НПВП-энтеропатию. Эта патология развивается из-за повышения проницаемости слизистой оболочки и хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, находящихся в просвете кишки. НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки [13, 16, 17].

Однако существенно чаще основным признаком НПВП-энтеропатии становится субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА). Интерес к данной патологии понятен, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать выраженное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА сопровождается существенным снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышает риск развития кардиоваскулярных катастроф [2, 11].

Доказательством этого может служить проведенный G. Sands и соавт. [18] метаанализ 51 РКИ, в котором сравнивалась безопасность цекоксиба и неселективных НПВП (н-НПВП; n=50 116) для определения связи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Было показано, что наличие анемии

резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 пациентов с клинически выраженным снижением уровня гемоглобина (>20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Прогрессирование ишемической болезни сердца отмечено соответственно у 1,2 и 0,3% больных.

По данным серии клинических исследований, регулярное применение таких н-НПВП, как ибупрофен и напроксен, приводило к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки у 20–50% здоровых добровольцев [19–21]. J. Goldstein и соавт. [19] изучали влияние целекоксиба и напроксена на тонкую кишку. Исследуемую группу составили 413 здоровых добровольцев, которым была проведена видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ). После первичного обследования для участия в РКИ были отобраны 356 добровольцев, у которых не выявлено патологии тонкой кишки. Из них были сформированы 3 группы: испытываемые 1-й группы получали целекоксиб 400 мг, 2-й группы — напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг и 3-й группы — плацебо. Повторное исследование проводили спустя 2 нед. В итоге среди принимавших целекоксиб повреждение слизистой оболочки тонкой кишки выявлено в достоверно меньшем числе случаев, чем среди получавших напроксен: 16 и 55% ($p<0,001$). Тем не менее даже в группе целекоксиба число таких случаев было достоверно больше, чем в группе плацебо, в которой видимые изменения отмечены лишь у 7% обследованных ($p<0,05$).

У больных с ревматическими заболеваниями, регулярно использующих НПВП, изменения тонкой кишки выявляются чаще и носят более выраженный характер. Так, в недавнем исследовании чешских ученых I. Tacheci и соавт. [22] при проведении ВКЭ изменения тонкой кишки обнаружены у 44,8% из 143 больных РА и ОА, получавших НПВП, причем у 8,4% это были множественные (>10) эрозии и язвы.

НДА также являются причиной развития энтеропатии, проявляющейся клинически выраженным кровотечением или постепенным нарастанием уровня ЖДА. При ВКЭ видимые изменения тонкой кишки отмечались у 80% пациентов, принимавших НДА и имевших признаки оккультной кишечной кровопотери [23, 24].

Частоту поражения тонкой кишки при использовании НДА позволяет проследить исследование A. Shiotani и соавт. [25], в котором сравнивали профилактическое действие «энтеропротектора» тепрена (геранилгеранилацетон) и плацебо у 20 здоровых добровольцев. Участники исследования получали НДА (100 мг/сут) в течение 7 дней. В результате эрозии или язвы тонкой кишки были выявлены у 60% добровольцев, причем значимого позитивного эффекта тепрена не отмечено.

Причина негативного действия НПВП на ЖКТ хорошо известна. Все НПВП представляют собой ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ), с помощью которого образуется предшественник простагландинов (ПГ) — важнейших медиаторов боли и воспаления. Основное фармакологическое действие НПВП связано с блокадой индуцируемой формы ЦОГ (ЦОГ2), определяющей образование ПГ в области повреждения живой ткани. Но, помимо ЦОГ2, н-НПВП также подавляют активность и «конституциональной» разновидности этого фермента — ЦОГ1, — которая

участвует в синтезе ПГ в слизистой оболочке ЖКТ. Здесь ПГ играют роль важнейшего защитного фактора: они снижают желудочную секрецию, повышают образование слизи и бикарбоната, стимулируют репаративный потенциал эпителиоцитов и усиливают кровоток. Н-НПВП существенно снижают образование ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, тем самым провоцируя ее повреждение под воздействием внешних факторов агрессии — соляной кислоты и пепсина в желудке и ДПК, бактерий и продуктов их метаболизма в тонкой и толстой кишке [2, 11, 26].

Важно отметить, что для поддержания устойчивости слизистой оболочки ЖКТ большое значение имеет не только «конституциональная» ЦОГ1, но и ЦОГ2. Ведь этот фермент всегда экспрессируется в области повреждения, а синтезируемые благодаря ЦОГ2 ПГ принимают активное участие в процессах репарации. Целостность слизистой оболочки ЖКТ нередко нарушается — ее повреждает грубая, раздражающая пища, проникающие вместе с ней микроорганизмы и ксенобиотики и др.; нельзя забывать и о *H. pylori*, которым инфицирована почти половина жителей Земли. Поэтому блокада ЦОГ2 может замедлить восстановление слизистой оболочки и тем самым вызвать ее более глубокое повреждение [2, 11]. Этим может объясняться негативное действие на ЖКТ селективных ЦОГ2-ингибиторов (селективные НПВП — с-НПВП), хотя, конечно, оно выражено в значительно меньшей степени, чем у н-НПВП. Весьма показательным в этом отношении исследование L. Maiden и соавт. [27], которые оценивали частоту изменений тонкой кишки по данным ВКЭ у 112 больных, получавших н-НПВП, и 40 больных, принимавших с-НПВП: повреждение слизистой оболочки тонкой кишки различной степени выраженности отмечено у 62 и 50% (различия статистически недостоверны).

Исходя из патогенеза НПВП-индуцированной патологии ЖКТ, ее медикаментозная профилактика может определяться двумя основными направлениями. Первое — повышение устойчивости слизистой оболочки, т. е. устранение негативного влияния НПВП на синтез цитопротективных ПГ. Данный подход был реализован при создании мизопростала — синтетического аналога ПГЕ₁. Этот препарат продемонстрировал эффективность при профилактике и лечении НПВП-гастропатии у больных РА, что было подтверждено серией хорошо организованных РКИ [28], в том числе масштабным 6-месячным исследованием MUCOSA ($n=8843$) [29]. Мизопростол оказался эффективным и для профилактики НПВП-энтеропатии [30, 31]. Однако он имеет важный недостаток — частые нежелательные реакции (НР), прежде всего диарея [28, 32]. Неудобная схема применения и плохая переносимость ограничили использование мизопростала. После широкого внедрения в клиническую практику ИПП он потерял свое значение в качестве основного гастропротектора.

Другой путь защиты ЖКТ от негативного влияния НПВП — устранение основного фактора агрессии, вызывающего повреждение слизистой оболочки (соляная кислота желудочного сока). При эффективном подавлении желудочной секреции вероятность развития эрозий и язв, даже на фоне значительного снижения устойчивости слизистой, существенно снижается [2, 11, 13].

Наиболее высокий антисекреторный потенциал отмечается у ИПП. Именно этот класс противоязвенных пре-

паратов, как отмечено выше, является сегодня основным средством профилактики и лечения НПВП-индуцированных ЖКТ-осложнений. Действительно, ИПП эффективно предупреждают развитие диспепсии, эрозий и язв, а также ЖКТ-кровотечений [2, 11, 13]. Однако ИПП оказывают действие лишь на уровне верхних отделов ЖКТ и абсолютно бесполезны в отношении профилактики энтеропатии. Более того, ИПП способны увеличивать риск развития этой патологии [33, 34]. Это в первую очередь связано с повышением контаминации кишки условно-патогенной и патогенной флорой, вызванной значительным снижением кислотности желудочного сока. В серии популяционных исследований показано, что прием ИПП в 2–5 раз увеличивает риск развития инфекции, вызванной сальмонеллой, кампилобактером, клостридиями и другими микроорганизмами [35, 36]. Кроме того, имеется ассоциация между приемом ИПП и развитием микроскопического колита. Так, в исследовании случай-контроль (сопоставление 1211 больных с микроскопическим колитом и 6041 лиц без этого заболевания) отношение шансов (ОШ) для ИПП было равно 3,37 [37].

Очевидно, что для профилактики поражения кишечника, связанного с приемом НПВП или НДА, требуется совершенно иной подход. И таким подходом является использование ребамипида, препарата, пока еще мало известного российским ревматологам и терапевтам. Ребамипид – производное хинолинона, был разработан японской фирмой Otsuka Pharmaceutical Company и используется в клинической практике с 1990 г. В силу ряда причин (связанных с маркетинговой политикой производителей) препарат применяется в основном в странах Азии – Японии, Южной Корее и Китае, где завоевал репутацию действенного и безопасного средства для лечения заболеваний пищеварительной системы [38–40].

В отличие от ИПП этот препарат не подавляет секрецию соляной кислоты, но обладает иным, весьма многоплановым фармакологическим влиянием, определяющим его эффективность в качестве гастро- и энтеропротектора. Вероятно, наиболее ценным свойством ребамипида является дозозависимое усиление синтеза ПГЕ₂ и ПГГ₂ в слизистой оболочке ЖКТ [38–41]. Ребамипид также повышает образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (определяющего защитные свойства поверхностной слизи) [41], связывает реактивные формы кислорода и тормозит перекисное окисление липидов [42], стимулирует экспрессию факторов роста, в частности эпидермального фактора роста и фактора роста фибробластов [43], блокирует потенциал-зависимые Ca²⁺-каналы, препятствуя нарастанию концентрации этого иона внутри клеток [44]. Кроме того, он обладает противовоспалительными свойствами, подавляя образование ряда цитокинов, в том числе вызванную *H. pylori* гиперпродукцию интерлейкина 8 [45], а также молекул адгезии (ICAM-1) [46]. Важным элементом энтеропротективного потенциала ребамипида является его способность усиливать синтез альфа-дефензинов, природных пептидных «антибиотиков», которые вырабатываются клетками Панета тонкой кишки и играют важную роль в системе естественной антибактериальной защиты [47].

Эффективность и безопасность ребамипида для профилактики НПВП-индуцированного повреждения ЖКТ про-

шла серьезную проверку. Так, в 2013 г. S. Zhang и соавт. [48] представили метаанализ 15 РКИ (n=965), в которых исследовали терапевтическое действие препарата. Он оказался достоверно эффективнее плацебо и не уступал другим гастропротективным средствам: мизопростолу, ИПП и H₂-блокаторам. Помимо этого, ребамипид существенно снижал риск развития эрозивно-язвенных изменений кишки: ОШ в сравнении с плацебо составило 2,7 (95 % доверительный интервал – ДИ 1,02–7,16).

В качестве примера сравнения ребамипида и плацебо для профилактики НПВП-гастропатии можно привести недавнее РКИ GLORIA, в котором 75 больных РА, ОА и НБС в течение 3 мес принимали НПВП в комбинации с ребамипидом по 100 мг 3 раза в день или плацебо. Любопытно, что в качестве НПВП был выбран с-НПВП целекоксиб, который считается наиболее безопасным для ЖКТ представителем этой лекарственной группы. Тем не менее в группе плацебо «безопасный» целекоксиб вызвал язвы у 5 больных и непереносимую диспепсию у 1 (всего 17,6% осложнений). В группе ребамипида на фоне приема целекоксиба не отмечено ни одного серьезного ЖКТ-осложнения (p=0,0252) [49].

Наиболее интересны работы, в которых ребамипид сравнивали с мизопростолом, обладающим близким механизмом действия. Так, весьма показательны данные РКИ STORM, в котором проведено сопоставление профилактического эффекта ребамипида 300 мг/сут и мизопростола 600 мкг/сут (оба препарата назначали 3 раза в день) у 332 больных, регулярно принимавших различные НПВП (ацеклофенак, диклофенак, фенпрофен, ибупрофен, напроксен и сулиндак). Любопытно, что почти у половины больных в обеих группах (48,5 и 41,7%) был выявлен *H. pylori*. Результаты профилактики оценивали по данным ЭГДС, которую проводили до- и после 12 нед лечения. В итоге ребамипид несколько не уступил мизопростолу: частота развития язв желудка и ДПК составила 4,0 и 3,9% [50].

Недавно появилось новое подтверждение преимуществ ребамипида в качестве средства профилактики НПВП-гастропатии. J.H. Kim и соавт. [51] провели масштабное РКИ, в котором 479 больных, принимавших НПВП (преимущественно ацеклофенак, мелоксикам и набуметон) в течение 12 нед в качестве профилактики получали ребамипид 300 мг/сут или мизопростол 600 мкг/сут. По данным эндоскопического исследования, число язв желудка и ДПК у пациентов обеих групп оказалось практически одинаковым. Но при этом отмены из-за НР в группе мизопростола отмечались почти в 2 раза чаще (рис. 1). Диспепсия в группе ребамипида возникала существенно реже и была менее выражена. Так, ее выраженность (по шкале 0–3 балла) на момент завершения исследования в группах ребамипида и мизопростола в среднем составила 0,44±1,05 и 0,67±1,24 балла (p<0,05), а количество использованных для купирования диспепсии таблеток антацида – 7,19±15,49 и 11,18±22,79 (p<0,05) соответственно.

Эффективность ребамипида для профилактики НПВП-гастро- и энтеропатии была четко доказана в ходе серии клинических работ, проведенных в том числе с использованием ВКЭ. Так, профилактический потенциал препарата (в сравнении с плацебо) был продемонстрирован в группах добровольцев, получавших диклофенак [52], индометацин

[53] и НДА, причем последний как в виде монотерапии, так и в сочетании с клопидогрелом (такая комбинация широко применяется в кардиологической практике) [54, 55].

Конечно, опыт использования ребамипида у добровольцев крайне важен. Однако существенно больший интерес представляют клинические исследования, в которых лечебный и профилактический эффект препарата изучался у реальных больных с НПВП-энтеропатией. Недавно опубликованы две работы японских ученых, посвященные данному вопросу. Так, в 4-недельном исследовании S. Kuwaka и соавт. [56] сравнивалось лечебное действие ребамипида 300 мг/сут и плацебо у 61 пациента, более 3 мес принимавшего НПВП и/или НДА. Всем больным выполнена ВКЭ до- и после курса терапии. Оказалось, что число эрозий тонкой кишки в основной группе достоверно уменьшилось, в то время как в контрольной группе оно увеличилось в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$; рис. 2). Аналогичная динамика отмечалась в отношении числа язв: $-0,5 \pm 1,6$ и $0,1 \pm 0,7$ ($p = 0,024$), а также уровня белка крови. Последний показатель достоверно уменьшился в контрольной группе, что отражает экссудацию плазмы в тонкой кишке, связанную с НПВП-энтеропатией.

Вторая работа, выполненная T. Watanabe и соавт. [57], была посвящена изучению эффективности ребамипида при НПВП-энтеропатии. Критерием включения в исследование было наличие не менее 3 эрозий или язв тонкой кишки (по данным ВКЭ), выявленных у пациентов, не менее 3 мес принимавших НДА. В исследование было включено 38 больных. Ребамипид назначался в очень высокой дозе — по 300 мг 3 раза в день (900 мг/сут) на 8 нед, контролем служило плацебо. Согласно полученным данным, активная терапия обеспечила заживление эрозий и язв у 32% пациентов, а плацебо — только у 7,7%. Суммарная динамика счета повреждения Lewis (отражающего тяжесть изменений слизистой оболочки кишки) оказалась достоверно лучше в группе ребамипида. Важно отметить, что 8-недельное использование столь высокой дозы ребамипида не привело к каким-либо серьезным НР.

Как видно, на сегодняшний день имеется большое число клинических работ, выполненных с соблюдением всех правил доказательной медицины, демонстрирующих преимущество ребамипида в сравнении с плацебо для профилактики и лечения НПВП-индуцированной патологии ЖКТ. Причем речь идет как об осложнениях со стороны верхних отделов ЖКТ, так и о поражении тонкой кишки.

Способность ребамипида оказывать цитопротективное и противовоспалительное действие сделала возможным его успешное применение не только при лекарственной патологии ЖКТ, но и при других заболеваниях пищеварительной системы. Так, серия масштабных работ, выполненных в Японии, Южной Корее и Китае, убедительно показывает более высокую частоту заживления *H. pylori*-ассоциированных язв желудка и ДПК, а также разрешения хронического антрального гастрита при использовании ребамипида на фоне или после проведения стандартной антихеликобактерной терапии [58–60].

T. Kamada и соавт. [61] оценивали динамику гистологической картины *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита у 103 больных, которым был проведен курс антихеликобактерной терапии. Согласно плану исследования, по-

ловиной пациентов в течение 12 мес получала ребамипид 300 мг/сут и половина — плацебо. К концу наблюдения выраженность воспалительных изменений в области малой кривизны желудка (оценка по модифицированной Сиднейской системе) была достоверно меньше в группе активной терапии в сравнении с группой плацебо: $1,12 \pm 0,08$ и $1,35 \pm 0,08$ баллов соответственно ($p = 0,043$).

Наличие у ребамипида антиоксидантного и противовоспалительного действия позволяет использовать его для профилактики аденокарциномы желудка. Так, X. Nan и соавт. [62] назначали ребамипид 300 мг/сут или плацебо в течение 6,5 мес 180 больным с хроническим гастритом, имевшим высокий риск малигнизации: гистологические признаки кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки. Согласно полученным данным, в группе активной терапии отмечались отчетливая положительная динамика гистологической картины, уменьшение выраженности диспепсии и повреждения слизистой. В частности, суммарное значение модифицированного счета Lanza составило в группе активной терапии $0,16 \pm 0,9$ балла, а в контрольной группе — $0,57 \pm 1,05$ балла ($p = 0,002$).

Два последних исследования демонстрируют не только лечебный эффект ребамипида при хроническом гастрите, но и возможность его безопасного применения в течение длительного времени (6 и 12 мес). Примечательно, что число НР, потребовавших прерывания лечения, в группах ребамипида и плацебо не различалось.

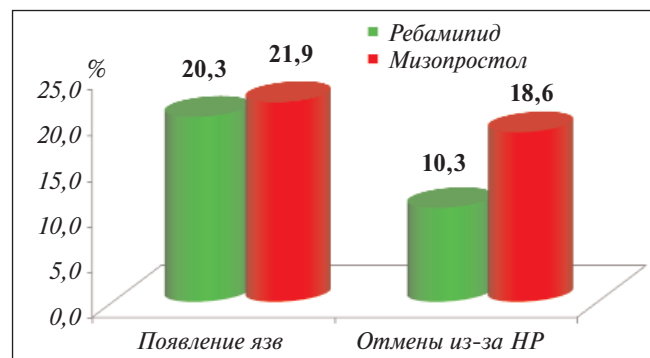


Рис. 1. Сравнение эффективности ребамипида 300 мг/сут и мизопростола 600 мкг/сут для профилактики НПВП-гастропатии: данные 12-недельного РКИ ($n = 479$) [51]

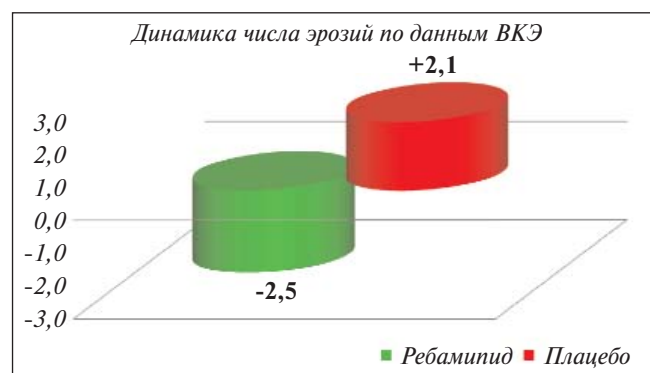


Рис. 2. Сравнение эффективности ребамипида 300 мг/сут и плацебо для лечения НПВП-энтеропатии: данные 4-недельного РКИ (61 больной, не менее 3 мес принимавший НПВП и/или НДА) [56]

Интересны данные о применении ребамипида в сочетании с ИПП для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [63, 64]. Не так давно опубликованы результаты масштабного исследования S.J. Hong и соавт. [64], которые сравнивали действие комбинации ребамипида 300 мг/сут и эзомепразола 40 мг/сут и только эзомепразола у 501 больного с рефлюкс-эзофагитом. Через 4 нед лечения в группе комбинированной терапии отмечалось достоверно большее снижение выраженности симптомов ГЭРБ, в сравнении с контролем: $-8,4 \pm 6,6$ и $-6,8 \pm 5,9$ соответственно ($p=0,009$).

Еще одной областью использования ребамипида стало лечение изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ, возникающих после эндоскопической резекции слизистой и подслизистого слоя — относительно малоинвазивной манипуляции (в сравнении с классической хирургической операцией), все шире используемой в онкологической практике для предупреждения развития и радикального лечения ранней стадии рака желудка. Образующиеся после резекции участки повреждения под воздействием кислоты желудочного сока превращаются в большие поверхностные язвы, которые могут осложняться серьезным кровотечением. Для лечения этой ятрогенной патологии традиционно используются ИПП, однако монотерапия этими препаратами не всегда обеспечивает быстрое заживление. В последние годы для улучшения результатов терапии язв, возникающих после эндоскопических манипуляций, активно применяется ребамипид [65, 66]. Так, недавно были опубликованы данные метаанализа 11 РКИ ($n=1160$), в которых сравнивался эффект этого препарата в сочетании с ИПП и монотерапии ИПП: комбинированная терапия оказалась однозначно эффективнее — через 4 нед лечения заживление язв достигнуто у 45,8 и 34,4% больных соответственно (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,57–3,31). Особенно значимым было различие в результатах терапии у больных с большими (>2 см) ятрогенными язвами [66].

Защитное действие ребамипида распространяется на все отделы ЖКТ, в том числе на слизистую оболочку полости рта. Это подтверждают данные небольшого исследования, в котором показано позитивное влияние ребамипида на заживление афтозных язв ротовой полости при болезни Бехчета [67]. Использование ребамипида при этом заболевании представляется весьма перспективным, поскольку у таких пациентов нередко отмечается поражение ЖКТ, включая развитие эрозивно-язвенных изменений тонкой и толстой кишки, напоминающих проявления язвенного колита (ЯК). При этом ЯК также находится в сфере внимания ученых, рассматривающих ребамипид как универсальное цитопротективное средство. Так, японские исследователи провели несколько небольших исследований, в которых было показано улучшение при дистальной форме ЯК на фоне применения микроклизм с ребамипидом [68, 69].

Уникальные свойства ребамипида позволяют использовать его не только при болезнях ЖКТ. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении офтальмологических заболеваний, в частности синдрома «сухого глаза» [70]. Проводятся экспериментальные исследования, в которых оцени-

вается возможность применения ребамипида (учитывая его системный противовоспалительный эффект) при поражении суставов [71] и патологии почек [72].

Таким образом, для российских врачей ребамипид — новое и перспективное средство для борьбы с осложнениями, вызванными НПВП и НДА. Ребамипид может стать эффективным инструментом предупреждения и лечения НПВП-гастропатии, но, вероятно, главным направлением его использования следует считать профилактику НПВП-энтеропатии. Ведь с того времени, как мизопростол потерял свое значение, и до сегодняшнего дня наши возможности для предупреждения этой патологии были крайне ограничены. Те средства, которые предлагаются рядом экспертов для профилактики лекарственной патологии кишечника (препараты висмута, сукралфат, метронидазол, пробиотики, сульфасалазин и месалазин), на самом деле, не имеют достаточной доказательной базы для подобного использования [2, 11, 13, 73]. К тому же большинство из этих лекарств не могут применяться длительно из-за кумуляции и токсических эффектов. Ребамипид не имеет таких ограничений. Безопасность препарата при длительном использовании (до 12 мес) подтверждают данные исследований, в которых его назначали для лечения хронического гастрита. Терапевтический и профилактический потенциал ребамипида при НПВП-энтеропатии показан во многих РКИ, он хорошо переносится и практически не вызывает серьезных осложнений. Можно думать, что препарат найдет широкое применение при ревматических и кардиологических заболеваниях как важное средство повышения безопасности фармакотерапии.

Заключение

- Ребамипид — гастро- и энтеропротектор, основное фармакологическое действие которого связано с повышением синтеза эндогенных ПГ и факторов роста в слизистой оболочке ЖКТ, антиоксидантным эффектом, подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, стимуляцией образования и выделения альфа-дефензинов клетками Панета и др.

- Клинические исследования, проведенные в Японии, Южной Корее и Китае, подтверждают эффективность ребамипида для профилактики и лечения НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии (в том числе патологии, вызванной НДА).

- По данным РКИ, ребамипид не уступает по эффективности «классическому» гастропротектору мизопростолу и достоверно превосходит его по переносимости.

- Стандартная доза ребамипида — 100 мг 3 раза в день, курсами до 8 нед. При этом, как свидетельствуют данные ряда клинических исследований, ребамипид хорошо переносится и в гораздо более высокой дозе (300 мг 3 раза в день) и может безопасно применяться курсами до 6–12 мес.

- Поскольку безопасность ребамипида у детей и в период беременности не определена, он противопоказан детям до 18 лет, в период беременности и лактации. Других противопоказаний для использования препарата, кроме известной аллергической реакции на его компоненты, нет.

1. Morrissey MB, Herr K, Levine C. Public health imperative of the 21st century: innovations in palliative care systems, services, and supports to improve health and well-being of older americans. *Gerontologist*. 2015 Apr;55(2):245-51. doi: 10.1093/geront/gnu178. Epub 2015 Feb 17.
2. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24.
3. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1
3. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
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. Wilson N, Sanchez-Riera L, Morros R, et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):860-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu403. Epub 2014 Oct 21.
6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
7. Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011 Feb;27(2):463-80. doi: 10.1185/03007995.2010.542136. Epub 2011 Jan 11.
8. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):43-50.
9. Gu Q, Dillon CF, Eberhardt MS, et al. Preventive aspirin and other antiplatelet medication use among U.S. adults aged ≥40 years: data from the national health and nutrition examination survey, 2011-2012. *Public Health Rep*. 2015 NovDec;130(6):643-54.
10. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
11. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
12. Tiellemann T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and risk factors for upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):415-28. doi: 10.1016/j.giec.2015.02.010.
13. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
14. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5049-55.
15. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011 May;97(10):797-802. doi: 10.1136/hrt.2010.217547. Epub 2011 Mar 17.
16. Davies N, Saleh J, Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci*. 2000 Jan-Apr;3(1):137-55.
17. Allison M, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1992 Sep 10;327(11):749-54.
18. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44-9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
19. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):133-41.
20. Goldstein J, Eisen G, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211-22.
21. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536-44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
22. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Aug 22. [Epub ahead of print]
23. Pavlidis P, Bjarnason I. Aspirin Induced Adverse Effects on the Small and Large Intestine. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5089-93.
24. Sostres C, Lanas A. Epidemiology of Low Dose Aspirin Damage in the Lower Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des*. 2015;21(35):5094-100.
25. Shiotani A, Haruma K, Nishi R, et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Mar;45(3):292-8. doi: 10.3109/00365520903453182.
26. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):387-93. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1. Epub 2015 Jan 10.
27. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1040-5. Epub 2007 Jul 10.
28. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Healthc Patient Saf*. 2009;1:47-71. Epub 2009 Oct 28.
29. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug 15;123(4):241-9.
30. Fujimori S, Seo T, Gudis K, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jun;69(7):1339-46. doi: 10.1016/j.gie.2008.08.017. Epub 2009 Feb 24.
31. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1279-82. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.021.
32. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995;123:344-350. doi: 10.7326/0003-4819-123-5-199509010-00004.
33. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastroin-

- testinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1699-709. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.015. Epub 2014 Oct 29.
34. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):974-84. doi: 10.1111/apt.13568. Epub 2016 Feb 29.
35. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1001-10. doi: 10.1038/ajg.2012.179. Epub 2012 Jun 19.
36. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Dec;34(11-12):1269-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x. Epub 2011 Oct 17.
37. Verhaegh BP, de Vries F, Masclee AA, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):1004-13. doi: 10.1111/apt.13583. Epub 2016 Mar 9.
38. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;4(3):261-70. doi: 10.1586/egh.10.25.
39. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1:S3-S11.
40. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Megraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18 Suppl 1:55-62.
41. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul;18 Suppl 1:153-9.
42. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M, et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1:S76-83.
43. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998 Sep;43(9 Suppl):90S-98S.
44. Ishihara T, Tanaka K, Tashiro S, et al. Protective effect of rebamipide against celecoxib-induced gastric mucosal cell apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2010 Jun 1;79(11):1622-33. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.030. Epub 2010 Feb 2.
45. Aihara M, Azuma A, Takizawa H, et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori – stimulated gastric cancer cell lines. *Dig Dis Sci.* 1998;43(9 Suppl):174S–180S.
46. Hiratsuka T, Futagami S, Shindo T, et al. Rebamipide reduces indomethacin-induced gastric injury in mice via down-regulation of ICAM-1 expression. *Dig Dis Sci.* 2005 Oct;50 Suppl 1:S84-9.
47. Tanigawa T, Watanabe T, Otani K, et al. Rebamipide inhibits indomethacin-induced small intestinal injury: possible involvement of intestinal microbiota modulation by upregulation of α -defensin 5. *Eur J Pharmacol.* 2013 Mar 15;704(1-3):64-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.02.010. Epub 2013 Feb 18.
48. Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013 Jul;58(7):1991-2000. doi: 10.1007/s10620-013-2606-0. Epub 2013 Feb 28.
49. Hasegawa M, Horiki N, Tanaka K, et al. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol.* 2013 Nov;23(6):1172-8. doi: 10.1007/s10165-012-0819-2. Epub 2013 Jan 10.
50. Park SH, Cho CS, Lee OY, et al. Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):148-55. doi: 10.3164/jcbrn.40.148.
51. Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver.* 2014 Jul;8(4):371-9. doi: 10.5009/gnl.2014.8.4.371. Epub 2013 Dec 24.
52. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol.* 2008;43(4):270-6. doi: 10.1007/s00535-007-2155-4. Epub 2008 May 6.
53. Naito Y, Yoshikawa T, Inuma S, et al. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci.* 1998 Sep;43(9 Suppl):83S-89S.
54. Mizukami K, Murakami K, Abe T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 14;17(46):5117-22. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
55. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopi-
- dogrel. *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1885-90.
56. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):239-44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2. Epub 2013 Apr 18.
57. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One.* 2015 Apr 15;10(4):e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330. eCollection 2015.
58. Du Y, Li Z, Zhan X, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucral-fate-controlled multicenter trial in China-STARs study. *Dig Dis Sci.* 2008 Nov;53(11):2886-95. doi: 10.1007/s10620-007-0180-z. Epub 2008 Feb 21.
59. Song KH, Lee YC, Fan DM, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in Helicobacter pylori-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study. *Digestion.* 2011;84(3):221-9. doi: 10.1159/000329353. Epub 2011 Jul 8.
60. Terano A, Arakawa T, Sugiyama T, et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):690-3. Epub 2007 Aug 24.
61. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. doi: 10.1155/2015/865146. Epub 2015 Apr 28.
62. Han X, Jiang K, Wang B, et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015 Oct;35(10):665-73. doi: 10.1007/s40261-015-0329-z.
63. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3393-8. doi: 10.1007/s10620-010-1166-9. Epub 2010 Mar 3.
64. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: an international multicenter study. *Gut Liver.* 2016 Jun 13. doi: 10.5009/gnl15537. [Epub ahead of print]
65. Wang J, Guo X, Ye C, et al. Efficacy and

safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med.* 2014;53(12):1243-8. Epub 2014 Jun 15.

66. Nishizawa T, Suzuki H, Kanai T, Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2015 Mar;56(2):85-90. doi: 10.3164/jcbs.14-101. Epub 2014 Dec 27.

67. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled

study. *Drugs R D.* 2003;4(1):19-28.

68. Makiyama K, Takeshima F, Hamamoto T. Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study report. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2323-9.

69. Furuta R, Ando T, Watanabe O, et al. Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Feb;22(2):261-7.

70. Kashima T, Itakura H, Akiyama H, Kishi S. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal. *Clin Ophthalmol.* 2014 May 30;8:1003-10. doi: 10.2147/OPTH.S40798. eCollection 2014.

71. Moon SJ, Park JS, Jeong JH, et al. Augmented chondroprotective effect of coad-

ministration of celecoxib and rebamipide in the monosodium iodoacetate rat model of osteoarthritis. *Arch Pharm Res.* 2013 Jan;36(1):116-24. doi: 10.1007/s12272-013-0010-0.

72. Wood RC, Wyatt JE, Bullins KW, et al. Effects of rebamipide on nephrotoxicity associated with selected NSAIDs in rats. *Eur J Pharmacol.* 2013 Nov 15;720(1-3):138-46. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.035. Epub 2013 Oct 24.

73. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents. *Curr Med Chem.* 2012;19(1):82-9.

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.

Поступила 07.09.2016

Движение или покой: что предпочтительнее для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом?

Шелепина Т.А.

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

Представлен обзор литературы, посвященной прогнозу при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), физической активности пациентов, ее роли в развитии функциональных проблем, вызывающих ограничение жизнедеятельности и снижение качества жизни, а также эффективности физических упражнений (exercise therapy, лечебной физкультуры — ЛФК) в лечении данной патологии. Подчеркивается связь между отставанием в физическом развитии больных ЮИА и возникновением у них психологических и социальных проблем. Приведены данные публикаций о необходимости физических нагрузок для пациентов с различной ревматологической патологией, в том числе и взрослых. Особое внимание уделено хорошей переносимости ЛФК, которую ряд авторов называет дополнительным лечением больных ЮИА, улучшающим функциональное состояние, но не влияющим на течение и исход заболевания. Проанализированы обзорные работы, посвященные мультидисциплинарной проблеме реабилитации детей и, особенно, подростков и важности научно обоснованной пропаганды активного образа жизни. На основании проведенного анализа литературы сделан вывод о целесообразности включения лечебной гимнастики в стандарты лечения больных ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; физическая активность; лечебная физкультура; реабилитация.

Контакты: Татьяна Андреевна Шелепина; Shelepina208@mail.ru

Для ссылки: Шелепина ТА. Движение или покой: что предпочтительнее для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом? Современная ревматология. 2016;10(4):106–110.

Motion or rest: What is more preferable for patients with juvenile idiopathic arthritis?

Shelepina T.A.

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

The paper reviews the literature dealing with juvenile idiopathic arthritis (JIA) prognosis, patient physical activity, its role in the development of functional problems that cause limited vital activity and reduced quality of life, as well as the efficiency of physical exercises (exercise therapy (ET)) in the treatment of this disease. It stresses the relationship between physical developmental delay in patients with JIA and the occurrence of psychological and social problems. There are data of publications about the need for physical loads for patients with various rheumatic diseases, as well as for adults. Special attention is paid to the good endurance of ET that is identified by a number of authors as an additional treatment for JIA patients, which improves their functional status, but fails to affect the course and outcome of the disease. The author analyzes survey papers on the multidisciplinary rehabilitation of children, adolescents in particular, and the importance of science-based propaganda of active lifestyle. By having analyzed the literature, the author concludes that it is expedient to include ET into standard treatment for patients with JIA.

Keywords: juvenile chronic arthritis; physical activity; exercise therapy; rehabilitation.

Contact: Tatyana Andreevna Shelepina; Shelepina208@mail.ru

For reference: Shelepina TA. Motion or rest: What is more preferable for patients with juvenile idiopathic arthritis? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):106–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-106-110>

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое заболевание с неопределенным сроком течения и неблагоприятным прогнозом, приводящее при отсутствии своевременного и эффективного медикаментозного лечения к инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. Обязательным при ЮИА является назначение базисной терапии, а при отсутствии эффекта — ее коррекция с возможным подключением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Появление новых препаратов, целенаправленно действующих на отдельные звенья патогене-

за, позволяет надеяться на рост числа благоприятных исходов данного заболевания.

Сопоставление дебюта заболевания с исходом через 20 лет показало, что наиболее тяжелые функциональные нарушения, вызванные деструктивными изменениями в тазобедренных суставах, развиваются у 100% пациентов с серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ) полиарткулярным дебютом с системными проявлениями. Плохой функциональный прогноз отмечался в трех случаях: серопозитивный полиартрит в дебюте, системный вариант в дебю-

те и олигоартикулярный вариант с прогрессирующим течением. Отмечен более благоприятный прогноз при системном дебюте у больных ЮИА по сравнению с таковым при ревматоидном артрите (РА) у взрослых [1].

На основании динамического наблюдения за 207 пациентами с олигоартикулярным вариантом РА, проводившегося в 1988–1998 гг., отмечено, что через 6 лет полиартрит развился у 50% пациентов. Эрозивное поражение суставов, выявленное у 35% больных, сочеталось с полиартикулярным прогрессированием, предикторами которого были повышенная СОЭ и поражение более чем одного сустава в дебюте. Ремиссия заболевания была достигнута у 23% больных [2]. В более позднем исследовании тех же авторов неблагоприятное течение отмечено при различных вариантах ЮИА. При системном варианте маркерами плохого прогноза являются сочетание лихорадки с полиартикулярным поражением в первые 6 мес; высокая активность артрита в первые 2 года свидетельствует о риске развития суставной деструкции; инвалидность во взрослом возрасте чаще отмечалась у РФ-положительных пациентов [3].

Анализ качества жизни 82 взрослых пациентов с различными вариантами ЮИА в среднем через 9 лет после начала заболевания показал высокую долю пациентов с полиартикулярным поражением, имевших активный артрит (71%), по сравнению с пациентами с олигоартикулярным поражением (39%). Средний показатель ограничения жизнедеятельности в целом по группе соответствовал тяжелой степени и равнялся 1,125; он был выше у пациентов с системным и полиартикулярным вариантом и ниже — при олигоартикулярном. В эндопротезировании крупных суставов нуждались 26 (31%) пациентов [4].

О тяжести заболевания ЮИА свидетельствует обширное исследование С.М. Duffy [5], основанное на 58 литературных источниках. О недоброкачественности заболевания, по терминологии автора, свидетельствуют продолжение во взрослом возрасте, отсутствие ремиссии в первые 5 лет заболевания. Ремиссия через 10 лет отмечается у 30–35% больных, в дальнейшем их число уменьшается. Если ремиссия не наступает в течение 10 лет, маловероятно, что она наступит вообще. Высока доля пациентов, нуждающихся в эндопротезировании в связи с деструктивными изменениями крупных суставов. Автор говорит о необходимости проведения проспективных исследований с использованием классификационных критериев различных вариантов течения ЮИА, более четких определений ремиссии и активного заболевания, внедрения новых показателей функционирования и качества жизни, что позволит сделать более достоверную оценку исходов болезни и предсказать возможность хорошего или плохого прогноза. В связи со значительным прогрессом в лечении и доступностью ГИБП делается акцент на необходимость знания об этом педиатров, которые должны направлять пациентов к детскому ревматологу уже на ранней стадии заболевания, что позволит улучшить прогноз при ЮИА.

Анализ перечисленных исследований говорит о тяжести всех вариантов ЮИА и необходимости раннего адекватного лечения. Основная надежда возлагается на своевременное назначение базисных противовоспалительных препаратов, а при их недостаточной эффективности к терапии подключают ГИБП. В то же время определенное внимание уделяется дополнительным методам лечения, к которым можно отнести лечебную физкультуру (ЛФК). Это связано с

отставанием пациентов с ЮИА в физическом развитии от здоровых сверстников.

В статье, опубликованной в период проведения декады борьбы с заболеваниями костно-мышечной системы (2005), обсуждаются аспекты развития реабилитационной службы и научных исследований в ревматологии, в частности обучение пациентов здоровому образу жизни. Автор утверждает, что сведения о характере физических нагрузок пациенты должны получать от врачей, из достоверных научно-популярных источников, а не из интернета. Отмечается, что если ранее проводимые исследования касались в основном безопасности физических упражнений, то в настоящее время изучается прежде всего их результативность. Регулярные, длительно выполняемые упражнения улучшают кровоснабжение тканей кислородом, повышают силу мышц на 27–57%, улучшают подвижность суставов, функциональные возможности и настроение у 57% пациентов. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований, чтобы выделить параметры дифференцированного назначения физических упражнений в определенных подгруппах пациентов для сопоставления результатов [6].

Опубликованы данные о положительном влиянии физических нагрузок на взрослых пациентов с различной ревматологической патологией. При исследовании больных спондилоартритом отмечена положительная связь между физической активностью и уменьшением утомляемости, которая может быть проявлением депрессии [7]. Уровень утомляемости у пациентов со спондилоартритом был выше, чем в популяции, и отрицательно коррелировал с физическим функционированием и душевным здоровьем [8]. На фоне физической нагрузки отмечены уменьшение функциональных проблем и депрессии у больных с фибромиалгией и положительная корреляция между физической активностью и настроением [9]. Рандомизированное исследование двух групп пациентов с остеоартритом, сопоставимых по форме заболевания, возрасту и социальному статусу, доказало эффективность аэробики и силовой гимнастики [10].

Эффект движения при хронической воспалительной патологии, кардиоваскулярной патологии и сахарном диабете 2-го типа вызван усилением продукции миогенного интерлейкина 6 — позднего провоспалительного цитокина, способствующего завершению воспалительного процесса [11, 12].

Интересен анализ трех исследований эффективности интенсивных физических тренировок у взрослых пациентов с РА и их влияния на активность заболевания [13]. Так, в рандомизированном исследовании изучался эффект интенсивных тренировок и традиционного курса ЛФК у больных с активным артритом. Нарастания активности заболевания (по оценке DAS) не отмечалось в обеих группах, тенденция к лучшему эффекту была в группе пациентов, получавших интенсивную физическую нагрузку [14]. Продемонстрирована эффективность двухгодичных интенсивных тренировок по сравнению с выполнением традиционных упражнений по индексу активности болезни (DAS); через 5 лет активность заболевания была представлена в группах в одинаковой степени [15]. Показано, что деструктивные изменения суставов кистей и стоп у пациентов, включенных в длительную программу интенсивных упражнений, не были более выраженными, чем у пациентов с обычной нагрузкой [16]. Авторы констатируют, что регулярное выполнение физических упражнений средней интенсивности не оказывает отрицатель-

ного влияния на активность болезни и прогрессирование деструкции суставов по данным инструментальных методов исследования. Отмечается, что даже при выполнении упражнений с нагрузкой в активной фазе заболевания не выявлено прогрессирования деструкции мелких суставов [13].

В исследовании J.L. Poole [17] отмечено увеличение объема движений в мелких суставах кистей на фоне упражнений у больных склеродермией. При выполнении упражнений использовался парафин. ЛФК с использованием парафиновых шариков с успехом применялась на занятиях по трудотерапии для больных склеродермией в Институте ревматологии еще в конце прошлого столетия. Комплекс физических упражнений, в основном для пациентов с РА, был разработан Т.М. Павленко [18, 19] совместно с польскими коллегами.

Обзор A.K. Long и K.A. Rouster-Stevens [20], основанный на анализе 51 литературного источника, освещает вопросы физической активности, особенностей развития пациентов ЮИА, их влияния на качество жизни и роли регулярных физических нагрузок. В ряде цитируемых в нем исследований показано [21–24], что пациенты с ЮИА менее активны, быстрее утомляются, чем их сверстники. Подростки, страдающие артритом, имеют низкий уровень физической активности, менее энергичны, больше времени проводят в постели и только 22% ежедневно выполняют рекомендации, связанные с физической активностью [20]. Из осложнений развития больных ЮИА выделяют задержку роста. Следствием недостаточной физической активности детей с ЮИА является снижение минеральной плотности кости. Этот фактор сочетается с активностью заболевания и использованием глюкокортикоидов. Подчеркивается, что данные изменения наиболее выражены при полиартикулярном поражении, причем они развиваются и у пациентов, находящихся в ремиссии. Низкая физическая активность приводит к функциональным нарушениям, наиболее выраженным при полиартикулярном варианте заболевания у дошкольников и младших школьников. Фактором риска развития тяжелых функциональных нарушений является ограничение движений в плечевых и тазобедренных суставах [25]. У детей с ЮИА выявлено снижение аэробных и анаэробных возможностей и потребления кислорода. Это снижение коррелирует с давностью заболевания и сочетается с мышечной атрофией и физической неактивностью [26]. Авторы обзора также обращают внимание на корреляцию физической неактивности с низким уровнем жизни не только в физической, но и в психосоциальной сфере. Низкая физическая активность приводит к ограничению жизнедеятельности и снижению социальной активности. Показано, что регулярные упражнения оказывают положительный эффект на развитие скелета. Увеличение мышечной массы и соответственно увеличение костной массы при регулярных упражнениях помогают предотвратить скелетные изменения [27].

Авторы обзора анализировали исследования, демонстрирующие результаты эффекта ЛФК в комплексе с использованием ортопедических изделий. В данных работах речь идет о взрослых пациентах с остеоартрозом [28–31]. Важно, что отдельный раздел обзора посвящен безопасности ЛФК, необходимости учитывать активность заболевания и степень деструктивных изменений суставов и не допускать появления боли при выполнении упражнений. В этом случае степень нагрузок должна быть пересмотрена. В заключение авторы обзора утверждают, что ЛФК является важной частью лечения больных ЮИА.

T. Takken и соавт. [32] в 2003 г. опубликовали исследование, посвященное эффективности тренировок в бассейне пациентов с ЮИА и лиц контрольной группы. В исследование было включено 54 пациента с различными вариантами ЮИА по критериям EULAR и ILAR. Основная и контрольная группы были идентичны по полу, массе тела, росту, вариантам ЮИА, уровню кожной эластичности, не было различий по суставному статусу и уровню физической подготовки. Анализировались результаты детально разработанной программы физических упражнений в воде, проводившейся один раз в неделю в течение 1 ч на протяжении 6 мес под руководством инструктора и состоявшей из разминки и основной части, которая включала игры в воде, интенсивное плавание, ныряние, ходьбу и бег в воде. Продолжительность и интенсивность упражнений увеличивались постепенно. Во время тренировочных циклов пациентов обследовали с помощью кардиомонитора. Эффективность лечения оценивали по динамике показателя степени ограничения жизнедеятельности (CHAQ) и опросников качества жизни JAFAS и JAGG. Абсолютное потребление кислорода определяли в течение максимального нагрузочного упражнения. Измерения проводились трижды: до начала тренировок, через 3 мес и после завершения программы. Целью анализируемого исследования было определение эффективности тренировочной программы. Число припухших и болезненных суставов уменьшилось в основной группе и увеличилось в контрольной. Были получены позитивные изменения показателей CHAQ до и после проведения курса, продемонстрировавшие лучшую динамику у пациентов с высоким уровнем ограничения жизнедеятельности, чем у пациентов с низкой степенью; менее четкие изменения были зафиксированы в суставном статусе в течение тренировочной программы. Полученные изменения были статистически недостоверны. Водные тренировки не увеличили потребление кислорода. Небольшой недостоверный эффект авторы справедливо объясняют выбором оценочных показателей, которые недостаточно чувствительны для определения эффекта тренировок. Большинство из них были разработаны и валидированы как показатели, различающие степень инвалидизации, а не для оценки эффекта проводимой ЛФК. Недостоверность улучшения могла быть объяснена наблюдаемой у детей сниженной способностью к тренировкам. Программа, описываемая в исследовании, выполнялась в течение 6 мес. По мнению авторов, более длительные занятия (возможно, в течение 2 лет) могли бы дать лучшие результаты. Тем не менее проведенная работа показала, что программа тренировок в воде не оказала отрицательного влияния на течение болезни и суставной статус. Как родители, так и пациенты были увлечены участием в тренировочной программе. По мнению авторов, тренировки в воде могут быть одним из типов общей программы ЛФК для детей с ЮИА. Высказывается предположение о целесообразности увеличения кратности тренировок до двух в неделю, при этом учитывается сложность их организации. Подчеркивается важность домашних занятий, улучшающих взаимоотношения между родителями и детьми и способствующих развитию здорового образа жизни в семье. Можно только согласиться с мнением авторов о необходимости проведения дальнейших исследований, посвященных вопросам эффективности и безопасности различных тренировочных схем для больных

ЮИА, так как данная программа не вызвала ухудшения здоровья пациентов.

Более позднее исследование Т. Takken и соавт. [33] анализирует данные литературы о результатах групповой ЛФК. Была предпринята попытка провести рандомизированное контролируемое испытание эффективности физических упражнений у больных ЮИА. В результате было сделано заключение об отсутствии клинически важных и статистически достоверных данных о том, что такая терапия может улучшить функциональный статус, качество жизни, увеличить потребление кислорода и уменьшить боль. Данная терапия не вызывает обострения артрита и не имеет нежелательных эффектов. Хотя ближайший эффект — расширение объема движений у ряда больных — вызывает оптимизм, долгосрочный прогноз неясен. Несмотря на то что задача, поставленная в работе, не решена, исследование доказало безвредность ЛФК и открыло путь к разработке стандартных методик для различных вариантов ЮИА и возрастных групп.

Шагом вперед в физической реабилитации больных ЮИА можно считать исследование, проведенное в детской ревматологической клинике Гармиш-Партенкирхен в течение 3 лет (с августа 2006 г. по 2009 г.), результаты которого были опубликованы в 2010 г. [34]. В этой клинике был разработан метод 3D-анализа походки. На основании указанного метода проведено сравнение параметров ходьбы пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА, имеющих поражение суставов нижних конечностей, с походкой их здоровых ровесников. Сравнение параметров ходьбы здоровых и больных ЮИА выявило статистически достоверные различия: уменьшение времени ходьбы, снижение скорости движения и укорочение шага, обусловленные снижением функции разгибателей голени, ягодичных мышц и сгибателей стопы. Увеличение наклона таза при ходьбе у пациентов является нефизиологическим движением, компенсирующим снижение тонуса разгибательных мышц бедра. При снижении активности воспаления необходимы тренировочные занятия, направленные на укрепление данной группы мышц. Ежедневная физическая нагрузка, включающая движение и силовые упражнения, должна подбираться индивидуально для каждого пациента. Для восстановления мышечного баланса необходимы полноценная, адекватная нагрузка в вертикальном положении, регулярная физическая активность, направленная на развитие физических способностей, ловкости, мышечной силы и выносливости. Физическая активность рассматривается как важная часть лечения больных. Цель терапии — сохранить (или восстановить) адекватный уровень физической активности, снижение которой связано с заболеванием. В терапии ЮИА профилактика нарушения функции сустава и обучение физиологическим движениям является важным условием сохранения физической активности.

В монографии по ревматологии М.С. Hochberg и соавт. [35] одна из глав посвящена реабилитации и психосоциальным проблемам пациентов с ЮИА. В работе подчеркивается сложность и тяжесть патологии, требующей мультидисциплинарного подхода к лечению с участием детских ревматологов и окружных терапевтов, медицинских сестер, физиотерапевтов и социальных работников. Ряд специалистов, таких как ортопеды и психологи, оказывают консультативную помощь. Подробно разбираются структурные изменения, возникающие при поражении суставов различ-

ной локализации, причины деструктивных изменений в суставах и вызванные ими ограничения жизнедеятельности. Прослеживается связь между затруднениями в повседневной жизни (в самообслуживании) и психосоциальными проблемами. Маленькие дети с артритом не принимают участия в детских играх, в школе им не всегда удается найти контакт со сверстниками; наибольшие проблемы возникают у подростков, имеющих внешние проявления заболевания и отставание в физическом развитии. Подчеркивается, что психологические проблемы возникают и у взрослых пациентов, заболевших в детском возрасте. В работе подробно описываются ортопедические изделия, используемые для регулярной фиксации суставов в физиологическом положении, указывается, что в школе должны быть средства дополнительной опоры, облегчающие передвижение пациентов, и толстые ручки для выполнения письменных работ при поражении мелких суставов кистей. Задачами реабилитации являются устранение физических ограничений, вызванных заболеванием, восстановление возможности выполнения любимых физических упражнений и психосоциальная адаптация в детском коллективе. В работе оцениваются различные опросники по качеству жизни, в частности Международная классификация (ICF), в которой оцениваются отдельно нарушение функции сустава и затруднение функционирования, относящееся к трудностям жизненного опыта и требующее обучения функционированию, дается анализ эффективности пяти программ ЛФК. Положительная динамика в плане расширения физических возможностей отмечалась во всех группах. В завершение выражается уверенность, что лечение, включающее ГИБП и мультидисциплинарную реабилитацию, позволит пациентам быть активными в физическом, образовательном и социальном плане.

Проведенный анализ литературы позволяет нам сделать следующее заключение: пациенты с ЮИА отстают от сверстников в физическом развитии, что может являться причиной психологических и социальных проблем. Основным методом предотвращения физической неполноценности является своевременная и адекватная медикаментозная терапия. Одной из причин отставания в физическом развитии у пациентов с ЮИА, наряду с признаками заболевания (болью и функциональными нарушениями), является низкая физическая активность. Дополнительным методом лечения служит *exercise therapy* — индивидуально подобранная для решения конкретных задач ЛФК. Адекватно подобранная программа ЛФК не вызывает обострения заболевания и прогрессирования деструктивных изменений в суставах. В стадии ремиссии возможно подключение таких элементов физкультуры, как плавание, катание на велосипеде (при исключении перегрузок и резких движений). ЛФК улучшает функциональное и эмоциональное состояние пациента, но не влияет на течение и исход заболевания. Рекомендации по ЛФК пациенты с ЮИА должны получать на всех этапах наблюдения (стационар, поликлиника, реабилитационный центр). Целесообразно ее включение в стандарты лечения ЮИА.

Адекватная активизация пациентов ЮИА возможна при совместной целенаправленной работе ревматологов, специалистов по ЛФК, психологов, родителей, учителей и социальных работников; особенно это необходимо при реабилитации пациентов подросткового возраста.

1. Логинова ЕЮ, Фоломеева ОМ. Клинико-функциональные, психосоциальные исходы и трудоспособность при ЮИА у взрослых пациентов. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):453-58 [Loginova EYu, Folomeeva OM. Clinical and functional, psychosocial outcomes and the ability to work with juvenile idiopathic arthritis in adult patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):453-58 (In Russ.)].
2. Guillaume S, Prieur AM, Job-Oeslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarthritic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1858-65. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1858::AID-ANR23>3.0.CO;2-A.
3. Prieur AM, Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3(5):371-8. doi: 10.1007/s11926-996-0006-6.
4. Foster HE, Mashall N, Myers A. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis. A quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003;48:767-75. doi: 10.1002/art.10863.
5. Duffy CM. Measurement of health status, functional status and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: Clinical science for the pediatrician. *Pediatric Rheum Disc*. 2007;33:389-402. doi: 10.1016/j.rdc.2007.07.003.
6. Iversen MD. Moving the research agenda in rehabilitative rheumatology: where are we going now and how will we get there? *Curr Opin Rheum*. 2005;17:157-9. doi: 10.1097/01.bor.0000152667.18623.93.
7. Costa D, Dritsa M, Ring A, Fitzcharles MA. Mental health status and leisure-time physical activity. Contribute to fatigue intensity in patients with spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2004;51:1004-8. doi: 10.1002/art.20841.
8. Daffinrud H, Vollestad NK, Loce JH, et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self reported measures. *Arthritis Rheum*. 2005;53:5-11. doi: 10.1002/art.20910.
9. Gowans SE. Six month and one year follow up of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004; 151:890-8. doi: 10.1002/art.20828.
10. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee, A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:544-8. doi: 10.1136/ard.2004.028746.
11. Moyna NM. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand*. 2004;180:113-23. doi: 10.1111/j.0001-6772.2003.01253.x.
12. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Physiol*. 2005;98:1154-62. doi: 10.1152/japphysiol.00164.2004.
13. De Long ZU, Viet TP, Vlieland M. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:177-82. doi: 10.1097/01.bor.0000151400.33899.88.
14. Van den Ende CH, Breedveld FC, Le Cessie S, et al. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:615-21. doi: 10.1136/ard.59.8.615.
15. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, et al. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:512-22. doi: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<515::AID-ANR98>3.0.CO;2-5.
16. De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, et al. Long-term high-intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1399-405. doi: 10.1136/ard.2003.015826.
17. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):205-12. doi: 10.1097/BOR.0b013e328335a7d2.
18. Павленко ТМ, Муар ММ, Лебедева ТИ, Трофимова МГ. Методы исследования функции кисти у больных ревматоидным артритом. Вопросы ревматологии. 1980;(4):10-4 [Pavlenko TM, Muar MM, Lebedeva TI, Trofimova MG. Research methods of hand function in patients with rheumatoid arthritis. *Voprosy Revmatologii*. 1980;(4):10-4 (In Russ.)].
19. Павленко ТМ. Реабилитация ревматологических больных — основные задачи и принципы научных исследований. Вопросы ревматологии. 1981;(4):8-11 [Pavlenko TM. Rehabilitation of trauma patients — the main objectives and principles of scientific research. *Voprosy Revmatologii*. 1981;(4):8-11 (In Russ.)].
20. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2010; 22:205-12. doi: 10.1097/bor.0b013e328335d1a2.
21. Henderson CJ, Lovel LDJ, Specker BL. Physical activity in children with rheumatoid arthritis: quantifications and evaluations. *Arthir Care Res*. 1995;8:114-9. doi: 10.1002/art.1790080210.
22. Takken T, van der Net J, Kuis W, Helden PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62: 885-9. doi: 10.1136/ard.62.9.885.
23. Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue and disease activity in children with established polyarthritic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:1330-6. doi: 10.3899/jrheum.081028.
24. Lelleveld OT, Armbrust W, van Leeuwen MA, et al. Physical activity adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1379-84. doi: 10.1002/art.24102.
25. Van der Net J, van der Torre P, Engelbert RH, et al. Motor performance and functional ability in preschool and early school-aged children with juvenile idiopathic arthritis a cross-sectional study. *Ped Rheumatol*. 2008;6:2. doi: 10.1186/1546-0096-6-2.
26. Van Brussel M, Lelieveld OT, van der Net J, et al. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:891-7. doi: 10.1002/art.22893.
27. Fuchs RK, Snow CM. Gains in hip bone mass from high-impact training are maintained: a randomized controlled trial in children. *J Pediatrics*. 2002;141:357-62. doi: 10.1067/mpd.2002.127275.
28. Keefer M, King J, Powell D. Effects of modified short-leg walkers on ground reaction force characteristics. *Clin Biomech (Britol, Avon)*. 2008;23:1172-7. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2008.06.008.
29. John S, Bongiovanni F. Brace management for ankle arthritis. *Clin Pediatr Med Surg*. 2009;26:193-7. doi: 10.1016/j.cpm.2008.12.004.
30. Wu WL, Rosenbaum D, Su F. The effects of rocker sole and SACH heel on kinematics in gait. *Med Eng Phys*. 2004;26:639-46. doi: 10.1016/j.medengphy.2004.05.003.
31. Huang YC, Harbst K, Kotajarvi B, et al. Effects of ankle-foot orthoses on ankle and foot kinematics in patient with ankle osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:710-6. doi: 10.1016/j.apmr.2005.12.043.
32. Takken T, van der Net J, Kuis W, Helden PJM. Aquatic fitness training for children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:1408-14. doi: 10.1093/rheumatology/keg386.
33. Takken T, van Brussel M, Engelbert RHH, et al. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2008;44:287-97. doi: 10.1002/14651858.cd005954.pub2.
34. Hartmann M, Kreuspointner F, Haefner R, et al. Effects of Juvenile Idiopathic Arthritis on Kinematics and Kinetics of the Lower Extremities call for Consequences in Physical Activities Recommendation. *Int J Pediatr*. 2010;Article ID 835984, 10 p. doi: 10.1155/2010/835984.
35. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. Rheumatology. Elsevier Health Sciences; 2014. 2112 p.
35. Cavallo S, Feldman D. Rehabilitation and psychosocial issues in juvenile idiopathic arthritis. *Ped Rheumatol*. 2014;106:876-83.

Поступила 11.09.2016

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