

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.
Издаётся при научной поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

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. Лила, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия
Г.В. Лукина, д.м.н., профессор, 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
G.V. Lukina, MD, DSc, Moscow, Russia
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia
N.A. Mukhin, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russia
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

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

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

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

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

2017, том 11, № 2

Современная
ревматология.
2017;11(2):1–99

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А.

Персонализированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите	4
--	---

ЛЕКЦИЯ

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

Микотические инфекции в ревматологии	18
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Шаталова О.В., Горбатенко В.С.

Сравнение нескольких альтернативных режимов применения таргетных противоревматических препаратов в монотерапии раннего ревматоидного артрита	25
--	----

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

Изменение концепции спондилоартритов: особенности преподавания в условиях смены парадигмы в отдельной области медицинских знаний	30
--	----

Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.

Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра)	34
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дубко М.Ф., Суспицын Е.Н., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н.,

Лихачева Т.С., Казанцева А.Ю., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М.

<i>NLRP12</i> -ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы	41
---	----

Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А.

Ревматические проявления гипотиреоза	47
--	----

Абдулганиева Д.И., Файрушина И.Ф., Сухорукова Е.В., Сердюк И.Л.,

Кунст М.А., Абдракипов Р.З., Афанасьева М.А.

Трудности дифференциальной диагностики узловатой эритемы: первичный миелофиброз как этиологический фактор	54
---	----

Ахмеров С.Ф., Нуриахметова Т.Ю., Абдракипов Р.З., Афанасьева М.А.,

Сухорукова Е.В., Лапина С.А., Дзамуков Р.А., Абдулганиева Д.И.

Длительное наблюдение пациентки с паникулитом Вебера–Крисчена	57
---	----

ОБЗОРЫ

Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е.

<i>Helicobacter pylori</i> как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях	60
---	----

Сатыбалдыев А.М.

Синдром гипермобильности суставов в ревматологии	68
--	----

Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом	75
---	----

Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В.

Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид	80
--	----

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Саласюк А.С.

Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения препарата секукинумаб при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом	88
--	----

ИНФОРМАЦИЯ

Краткий отчет о форуме экспертов «Новые грани лечения боли в ревматологии» (22 февраля 2017 г., Воронеж)	96
--	----

C O N T E N T S

PERSONALIZED MEDICINE

Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.

Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis	4
---	---

LECTURES

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

Mycotic infections in rheumatology	18
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Shatalova O.V., Gorbatenko V.S.

Comparison of several alternative uses of targeted antirheumatic drugs in monotherapy for early rheumatoid arthritis	25
--	----

Gaydukova I.Z., Sergeeva V.A., Rebrov A.P.

Changing the concept of spondyloarthritis: Characteristics of teaching when changing the paradigm in a particular area of medical knowledge	30
---	----

Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N.

Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center	34
---	----

CLINICAL OBSERVATION

Dubko M.F., Suspitsyn E.N., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N.,

Likhacheva T.S., Kazantseva A.Yu., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M.

NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observation and an analysis of literature data	41
---	----

Teplova L.V., Ereemeeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A.

Rheumatic manifestations of hypothyroidism	47
--	----

Abdulganieva D.I., Fayrushina I.F., Sukhorukova E.V., Serdyuk I.L.,

Kunst M.A., Abdrakipov R.Z., Afanasyeva M.A.

Difficulties in the differential diagnosis of erythema nodosum: Primary myelofibrosis as an etiological factor	54
--	----

Akhmerov S.F., Nuriakhmetova T.Yu., Abdrakipov R.Z., Afanasyeva M.A.,

Sukhorukova E.V., Lapshina S.A., Dзамukov R.A., Abdulganieva D.I.

Long-term follow-up of a female patient with Weber–Christian panniculitis	57
---	----

REVIEWS

Plakhova A.O., Nikitina E.S., Sorotskaya V.N., Karateev A.E.

Helicobacter pylori as a trigger and aggravating factor in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases	60
--	----

Satybaldyev A.M.

Joint hypermobility syndrome in rheumatology	68
--	----

Mazurov V.I., Trofimov E.A.

Use of phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with psoriatic arthritis	75
---	----

Imametdinova G.R., Chichasova N.V.

Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide	80
--	----

PHARMACOECONOMICS

Zyryanov S.K., Dyakov I.N., Nedogoda S.V., Frolov M.Yu., Salasyuk A.S.

Evaluation of the health care budget impact of secukinumab treatment in patients with ankylosing spondylitis	88
--	----

INFORMATION

A brief report on the Expert Forum on A New Dimension of Pain Treatment in Rheumatology (Voronezh, February 22, 2017)	96
---	----

Персонафицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А.

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

Одно из наиболее существенных достижений ревматологии последних десятилетий – внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В то же время стоимость такого лечения очень высока, поэтому большой интерес может представлять разработка методов прогнозирования результатов предполагаемой терапии. В ряде исследований изучаются факторы, определяющие ответ на ГИБП. Публикации, посвященные данной проблеме, очень неоднородны: используются данные, полученные в разных популяциях, а также различные методы исследований и критерии оценки эффективности терапии. В качестве потенциальных предикторов эффективности ГИБП рассматриваются особенности течения заболевания, конституциональные параметры пациента, генетические факторы, наличие коморбидной патологии или сопутствующая терапия. Не исключено, что оптимальный результат может быть получен на основании комплексной оценки этих факторов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; предикторы эффективности; протеомные исследования; генетические факторы.

Контакты: Нина Юрьевна Никишина; lashinanina@gmail.com

Для ссылки: Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонафицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4–17.

Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis

Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.

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

The clinical introduction of biological agents (BAs) is one of the most significant advances in rheumatology in recent decades. At the same time, the cost of this treatment is very high; the development of methods for predicting the results of proposed therapy may therefore be of great interest. A number of studies are under way, which determine a response to BAs. Publications dealing with this problem are very heterogeneous: the data obtained in different populations, as well as different studies and criteria for evaluating the efficiency of therapy are used. The specific features of the course of the disease, the constitutional parameters of a patient, genetic factors, and the presence of comorbidity or concomitant therapy are considered as potential predictors of the efficacy of BAs. It is not inconceivable that the optimal result can be obtained from a comprehensive assessment of these factors.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; efficiency predictors; proteomic studies; genetic factors.

Contact: Nina Yuryevna Nikishina; lashinanina@gmail.com

For reference: Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):4–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-4-17>.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА в популяции составляет 0,5–1,5%. По официальной статистике, в 2013 г. России зарегистрировано 286 тыс. пациентов с РА [1].

Отсутствие адекватной и своевременной терапии при данном заболевании ведет к развитию необратимых изменений в суставах, выраженным функциональным нарушениям, инвалидности и сокращению продолжительности жизни [2].

Одно из наиболее существенных достижений ревматологии последних десятилетий – внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые оказывают направленное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада. В сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ГИБП эффективно подавляют воспалительную активность, тормозят деструкцию суставов и могут у значительной части больных индуцировать ремиссию или низкую активность заболевания. К сожалению, в ряде случаев назначение ГИБП не дает желаемого результата и может стать причиной возникновения

неблагоприятных реакций (НР). В то же время стоимость такого лечения очень высока, поэтому большой интерес может представлять разработка методов прогнозирования результатов предполагаемой терапии, и в ряде исследований изучаются факторы, определяющие ответ на ГИБП [3, 4]. Такими предикторами могут быть особенности течения заболевания, конституциональные параметры пациента, генетические факторы, наличие коморбидной патологии или сопутствующая терапия.

В настоящее время работы, посвященные данной проблеме, очень неоднородны: используются данные, полученные в разных популяциях, а также различные методы исследований и критерии оценки эффективности терапии.

Демографические, радиологические и клинические факторы

Небольшая длительность РА (≤ 12 мес) на момент начала терапии ГИБП ассоциируется с более благоприятными результатами, чем назначение лечения в более поздние сроки [5, 6]. В то же время J.K. Eriksson и соавт. [7], которые включали в исследование пациентов с длительностью РА до 1 года, не выявили зависимости эффективности инфликсимаба (ИНФ) от длительности болезни. Возраст пациента, исходное значение индекса DAS28, количество эрозий суставов также не коррелировали с эффективностью терапии в этой группе. По данным K.L. Nuytich и соавт. [8], значительная функциональная недостаточность по HAQ, курение и женский пол отрицательно влияли на исход лечения, а применение метотрексата (МТ) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) улучшало его результат, связи между эффективностью лечения и наличием ревматоидного фактора (РФ) и возрастом пациентов не установлено.

S. Kleinert и соавт. [9] проанализировали 2625 пациентов со средней продолжительностью заболевания 12 лет, леченных адалимумабом (АДА). Авторы отметили, что при умеренной и высокой активности РА (DAS28 3,9–5,9) использование МТ, мужской пол, молодой возраст и отсутствие применения НПВП положительно коррелировали с эффективностью ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) через 12 мес после начала лечения [10].

Необходимо указать на роль функциональных методов исследования как предикторов эффективности терапии. Так J.L. Marks и соавт. [11] в течение 2 лет наблюдали 219 больных РА со средней длительностью заболевания 10 лет и средним исходным значением DAS28 равным 5,77. Все больные получали ингибиторы ФНО α . Больных обследовали с помощью энергетической доплерографии (ЭД) на момент включения в исследование и затем каждые 12 нед. Результаты ЭД учитывали при решении вопроса о коррекции терапии. Снижение дозы обсуждалось у пациентов, получавших ингибиторы ФНО α не менее 1 года, при сохранении DAS28 $< 2,6$ в течение 6 мес параллельно с отсутствием признаков синовиита по данным ЭД. Суммарно 115 (36%) пациентов соответствовали критериям снижения дозы ингибиторов ФНО α , однако только 70 (54%) из них согласились на снижение дозы. 37 пациентов имели стойкую ремиссию по DAS28 и данным ЭД в среднем около 10 мес, а у 32 возникли обострения через 3–9 мес. Через 3 мес ремиссия сохранялась в 96% случаев, через 6 мес – в 63%, через 9 мес – в 37% и через 12 мес – в 34%. УЗИ позволило выявить субклиническое воспаление у 8 больных с ремиссией по DAS28.

Датские исследователи анализировали предикторы рентгенологического прогрессирования у 930 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α . Было выявлено, что высокий индекс Шарпа (≥ 31), пожилой возраст (в среднем 57 лет), наличие IgM РФ и назначение преднизолона достоверно ассоциировались с прогрессированием деструкции суставов [12].

Факторы окружающей среды

Многие авторы обратили внимание на значимую роль курения при РА. Так, шведские ученые, наблюдавшие группу из 1998 пациентов, отметили снижение эффективности терапии МТ и ГИБП под влиянием курения. Воспалительная активность у курящих и некурящих пациентов после 6 мес терапии МТ снижалась на 27 и 36% соответственно ($p=0,05$), при использовании ингибиторов ФНО α – на 29 и 43% ($p=0,03$); такая тенденция наблюдалась и в последующие 5 лет [13].

В другом исследовании была проанализирована когорта пациентов с РА ($n=941$), из которых 19% составили активные курильщики, 36% – периодически курящие или «когда-то курившие», 45% – никогда не курившие. Через 3 мес после начала терапии ингибиторами ФНО α в группе активных курильщиков результаты лечения, которые оценивались по критериям EULAR, были значительно хуже, чем у тех, кто никогда не курил, а через 12 мес значение индекса SDAI отражало недостаточную эффективность терапии и у «когда-то куривших» пациентов [14].

Сопутствующие заболевания

Любопытно, что при патологии пародонта возникает пролиферация бактериальной флоры и это способствует выработке антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Группа ученых из Сан-Паоло исследовала взаимосвязь гигиены полости рта и РА [15], при этом не выявлено никаких корреляций. Однако в последующем эти же авторы изучили влияние пародонтита у пациентов с РА, которым проводилось лечение ингибиторами ФНО α , и установили статистически значимое негативное влияние данной патологии на эффективность терапии [16].

F. Iannone и соавт. [17] оценивали роль ожирения у пациентов с РА, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α . Из 292 включенных в исследование больных 40% страдали ожирением и имели индекс массы тела (ИМТ) 25–30 и > 30 кг/м². Такие пациенты хуже отвечали на терапию ритуксимабом (РТМ), чем больные с нормальным ИМТ (< 25 кг/м²).

Биологические маркеры

1. «Классические» биологические маркеры

Имеются противоречивые данные о влиянии биологических маркеров на эффективность терапии ингибиторами ФНО α . Некоторые авторы считают, что «классические» биологические маркеры РА, такие как РФ, АЦЦП и СРБ, не являются достоверными предикторами [18–23]. Однако в ряде исследований описан повышенный уровень IgA РФ и АЦЦП при сниженном ответе на терапию ингибиторами ФНО α [24–26] (табл. 1). Н. Canhao и соавт. [27] проанализировали данные 617 больных РА из ревматологического регистра Португалии (Rheumatic Diseases Portuguese Registry): средняя

Таблица 1. Биологические маркеры

Источник	Метод оценки длительность наблюдения	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
T. Lequeffe и соавт. [21]	DAS28/12 нед	76, кавказоиды, Франция	MT (нет данных) ЛЕФ (нет данных)	ИНФ	РФ, АЦП, анти-каллаген, анти-G6PD, анти-α-энолаза, анти-кератин, анти-АПФ, СРБ, ММП1, ММП3, ТМР1, ТМР2, витамин А, витамин Е, селен, пиридинолин, деоксипиридинолин, остеопротегерин и др.	НА
M. H. Buch и соавт. [22]	Критерии ACR/12 нед	199, кавказоиды, Великобритания	MT (нет данных)	ИНФ	СРБ	Снижение уровня СРБ на 2-й или 00 на 12-й неделе
F. Bobbio-Pallavicini и соавт. [24]	DAS28/12 мес	132, кавказоиды, Италия	MT (115), ЛЕФ (2)	ИНФ (63), ЭТЦ (35), АДА (34)	IgMРФ, IgAРФ, IgGРФ, АЦП	Повышенный уровень IgA РФ: 00
Y. Braun-Moscovici и соавт. [25]	DAS28/14 нед	30, нет данных, Израиль	MT (26), ЛЕФ (2), АЗА (2)	ИНФ	РФ, АЦП	Повышенный уровень АЦП: 00
S. Potter и соавт. [26]	DAS28/6 мес	642, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ИНФ (296), ЭТЦ (278), АДА (68)	РФ, АЦП	Повышенный уровень АЦП и РФ: 00
H. Schotte и соавт. [98]	Критерии ACR/3 мес	19, кавказоиды, Германия	НА	ЭТЦ	ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ10, ИФНγ	НА
S. D'Aguda и соавт. [37]	Индекс Томпсона/6 мес	26, кавказоиды, Германия	MT (7), АЗА (1)	ЭТЦ	ММП3, ИЛ6, TGFβ, TGFβ2	НА
H. Marotte и соавт. [40]	DAS28/12 мес	99, кавказоиды, Франция	MT (99)	ИНФ	Остеокальцин, СТХ1	НА
F. Chlorin и соавт. [38]	ACR/нет данных	48, кавказоиды, Франция	MT (48)	ИНФ	PINP, СТХ1, ICTP, СТХII в моче	НА
H. Marotte и соавт. [45]	DAS28/12 мес	66, кавказоиды, Франция	MT (66)	ИНФ	Glc-Gal-PYD и СТХ-II в моче	НА
I. Gonzalez-Alvaro и соавт. [48]	DAS28/28 нед для АДА; 30 нед для ИНФ	75, кавказоиды, Испания	НА	АДА (65), ИНФ (10)	Остеопротегерин, sRANKL	Сниженный уровень RANKL в сыворотке: ремиссия

Примечание. ЛЕФ – лефлуномид; АЗА – азатиоприн; НА – нет ассоциации (здесь и в табл. 2, 4); АПФ – антипериноуклеарный фактор; ТМР – ингибитор в ткани ММП; 00 – отрицательный ответ; СТХ1 – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа; СТХII – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа; PINP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа; ICTP – C-терминальный телопептид коллагена I типа; Glc-Gal-PYD – гликозил-галактозил-пиридинолин; sRANKL – растворимый лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора κB.

продолжительность заболевания составила 10–11 лет, пациенты получали этанерцепт (ЭТЦ; $n=250$), ИНФ ($n=206$) и АДА ($n=161$), оценка эффективности терапии проводилась каждые 3 мес, согласно критериям EULAR. При отсутствии АЦЦП отмечалась более высокая эффективность терапии ингибиторами ФНО α . R. Klassen и соавт. [28] исследовали когорту пациентов ($n=101$) со средней продолжительностью заболевания 7 лет и отметили высокую значимость АЦЦП и РФ как предикторов эффективности ингибиторов ФНО α . Выявление АЦЦП и РФ у пациентов с РА на ранней стадии заболевания ассоциировалось с недостаточной эффективностью терапии. Другие авторы также сообщают, что наличие РФ, АЦЦП и высокой активности РА сопровождается худшим ответом на терапию ингибиторами ФНО α [29–31]. Противоположные данные представлены китайскими учеными, которые провели метаанализ 14 исследований ($n=5561$) и продемонстрировали, что наличие АЦЦП и РФ не оказывает существенного влияния на эффективность терапии разными ингибиторами ФНО α [32]. Таким образом, вопрос о роли РФ и АЦЦП как предикторов эффективности ингибиторов ФНО α остается дискуссионным.

В исследование M. Courderc и соавт. [33] включено 64 пациента, которые получали РТМ, 72% из них были исходно рефрактерны к ингибиторам ФНО α . В этой группе повышенные титры АЦЦП коррелировали с положительным ответом на терапию, а пониженный титр IgG до начала лечения ассоциировался с рефрактерностью к РТМ. Французскими учеными проведено исследование SMART, в котором скрининговым методом определяли различные маркеры у 28 больных РА до и через 6 мес после начала лечения РТМ. Эффективность терапии была выше при повышении содержания РФ, АЦЦП и ниже при снижении уровня IgG [34]. В другой работе обследовано 114 больных РА, рефрактерных к ингибиторам ФНО α . У 40% из них отмечено значимое снижение индекса DAS28, сочетавшееся с уменьшением уровня АЦЦП при назначении РТМ [35]. В крупном европейском многоцентровом исследовании, объединившем 10 регистров (в том числе ARBITER, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) и 2019 пациентов с РА, проанализирована зависимость эффективности терапии РТМ от иммунологического профиля [36]. У 85,6% больных обнаружен РФ, у 76,8% – АЦЦП. Среднее значение DAS28 составило $5,8 \pm 1,4$ и $4,2 \pm 1,4$ до и после применения РТМ соответственно. Через 6 мес после начала терапии РТМ значимое снижение DAS28 зафиксировано в группе с исходно высокими титрами РФ и АЦЦП. Следует отметить, что 36,6% пациентов РТМ был назначен в качестве первого ГИБП и в этой подгруппе отмечалась высокая эффективность терапии.

2. Специфические биологические маркеры

На фоне лечения ингибиторами ФНО α меняется содержание многих белков, включая ФНО α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ8, интерферон (ИФН) γ , моноцитарный хемотаксический фактор 1 (МХФ), матриксную металлопротеиназу (ММП) 1 и 3 [37], маркеры костного ремоделирования [38, 39], биологические маркеры активности синовиоцитов и маркеры деструкции хряща [40]. В 2014 г. опубликовано оригинальное исследование российских ученых, доказывающее значимость IgM РФ, IgM, а также ряда цитокинов при прогнозировании эффективности терапии РТМ у больных РА. Была выявлена связь между высоким базальным

уровнем антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ2, ИЛ8, ИЛ15, гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) колониестимулирующего фактора (КСФ), ИФН γ , ФНО α и развитием ремиссии по индексу CDAI к 24-й неделе лечения РТМ. Также у больных, достигших ремиссии по DAS28 к 24-й неделе лечения, отмечалась более высокая исходная концентрация ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6, гранулоцитарного КСФ, ГМ КСФ, ИФН γ и ФНО α [41, 42].

Отдельного внимания заслуживает публикация S.S. Thomas и соавт. [43], которые проанализировали иммуногенность ингибиторов ФНО α и эффект антител (АТ) к этим препаратам у больных РА, спондилоартритом и воспалительными заболеваниями кишечника. Проведенный метаанализ показал, что в 68 исследованиях, включавших 14 651 пациента, АТ ФНО α определялись у 13% больных, из них к ИНФ – у 25,3%, к АДА – у 14,1%, к цертолизумабу пэголу – у 6,9%, к голимумабу (ГЛМ) – у 3,8% и к ЭТЦ – у 1,2%. Выявление АТ положительно коррелировало со снижением эффективности терапии и повышением частоты НР. Также показано, что комбинированная терапия ГИБП и БПВП значительно снижает частоту формирования АТ к ФНО α .

Хотя изменение уровня маркеров на фоне терапии является достоверным, вопрос об их прогностической ценности остается спорным.

3. Уровень ФНО α

Определение уровня ФНО α проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА), который позволяет изолировать не только свободный белок, но и белок, связанный со своими ингибиторами. Определение уровня ФНО α в двух различных популяциях (Чили, $n=81$ и Франции, $n=50$) до и после применения АДА не выявило значимых изменений [44, 45]. Однако при определении уровня СРБ как непрямого маркера циркулирующего ФНО α наблюдалась положительная корреляция с клиническим ответом на терапию ИНФ [46, 47]. Непрямым биомаркером ФНО α служил также лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора κ B (RANKL), сниженный уровень которого был ассоциирован с клинической ремиссией при терапии ингибиторами ФНО α [21, 48].

4. Функциональное определение ФНО α

Поскольку определение уровня ФНО α с помощью ИФА не имеет предикторной значимости, был предложен метод, основанный на прямой оценке биоактивности данного цитокина [49]. Он позволил со значимостью 90% отразить ассоциацию уровня ФНО α с положительным ответом на терапию ИНФ [45]. Уровень биоактивности циркулирующего ФНО α у больных с хорошим ответом на терапию ИНФ был значительно выше, чем у пациентов с удовлетворительным ответом.

5. Протеомные исследования

В настоящее время известны три протеомных подхода для идентификации белков, ассоциированных с ответом на терапию ингибиторами ФНО α при РА (табл. 2). Первый – время-пролетная масс-спектрометрия с усиливаемой поверхностью лазерной десорбцией-ионизацией (surface-enhanced laser desorption/ionization, SELDI). Суть метода заключается в использовании в качестве масс-спектрометрической мишени

Таблица 2. Протеомный анализ

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Критерии ACR/30 нед	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
C. Trosme и соавт. [50]	Критерии ACR/30 нед	МТ (60)	60, кавказоиды, Франция	МТ (60)	ИНФ	SELDI	Повышенный уровень апо-липопротеина А1: ПО; повышенный уровень тромбозитарного фактора 4: ОО
S. Fabre и соавт. [51]	DAS28/3 мес	НА	33, кавказоиды, Франция	НА	ЭТЦ	Протеиновые биочипы, содержащие ИЛ6, ФНОα, ИЛ1α, ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ8, ИФНγ, ИЛ4, ИЛ10, МХФ1, СРБ	Повышенные уровни EGF или МХФ1: ПО
W. Hueber и соавт. [52]	Критерии ACR/3 мес	НА	29, кавказоиды, Северная Америка; 43, кавказоиды, Швеция; 21, азиаты, Япония	НА	ЭТЦ	Антигены при РА	24 аутоантитела и цитокины

Примечание. ИНФ – интерферон; ПО – положительный ответ.

Таблица 3. Геномный подход

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Критерии ACR/22 нед	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	Тип чипа, ДНК, тип клеток	Биомаркеры-предикторы
T. Lequeffe и соавт. [57]	DAS28/3 мес	МТ (33)	33, кавказоиды, Франция	МТ (33)	ИНФ	Биочип, содержащий 12 000 зондов комплементарной ДНК	20 продуктов транскрипции
N. Sekiguchi и соавт. [47]	Критерии ACR/22 нед	МТ (18)	18, азиаты, Япония	МТ (18)	ИНФ	Коммерческие персонализированные биочипы: U-95 GeneChip (Affymetrix) с цельной кровью (PaxGene tube)	Нет маркера
D. Kozcan и соавт. [58]	DAS28/3 мес	МТ (6), ЛЕФ (4), ЦС (1), Салазопирин + ГХ (1)	19, кавказоиды, Германия	МТ (6), ЛЕФ (4), ЦС (1), Салазопирин + ГХ (1)	ЭТЦ	Коммерческие персонализированные биочипы: U-133A, чип ДНК (Affymetrix) с изолированными моноцитами	40 продуктов транскрипции, подтвержденные qRT-PCR

Примечание. ЦС – циклоспорин; ГХ – гидроксихлорохин; qRT-PCR – полимеразная цепная реакция в реальном времени.

Таблица 4. Фармакогенетические исследования ингибиторов ФНОα, основанные на полиморфизме ФНО-308A/G и разделенном этнопе

Источник	Оценка: критерий оценки/временной критерий	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Ингибитор ФНОα (n)	TNFA-308A/G	Иные TNFA, SNPs TNFSF1A или TNFSF1B	Разделенный этноп	Иные гены или гаплотипы
L.A. Criswell и соавт. [63]	ACR50/12 мес	151, кавказоиды, США и Канада	Нет	ЭТП (нет данных)	НА	TNFA-238: НА, TNFA+488: НА, TNFRSF1A: НА, TNFRSF1B: НА	2 копии: GR	LTA+249: НА, LTA+365: НА, LTA+720: НА, FCGR2A: НА, FCGR3A: НА, FCGR3B: НА, гаплотипы (a)
S.P. Kang и соавт. [65]	ACR20–70/12 нед	70, азиаты, Корея	Нет	ЭТП (нет данных)	НА	TNFA-857TC: ПО, TNFA-103I: НА, TNFA-863: НА, TNFA-238: НА	НА	LTA+177: НА, LTA+319: НА, гаплотип (б)
I. Radvukov и соавт. [66]	ACR20 и/или DAS28/3 мес	120, кавказоиды, Швеция	Нет (63), МТ (53), МТ + ЦС (1), салазопирин (2), соли золота (1), АЗА (1), Реума-сол (1)	ЭТП (нет данных)	НА	Нет данных	Нет данных	IL10-1087: НА, TGFB1+915: НА, IL1RN: НА, комбинация (в)
A. Martinez и соавт. [67]	ACR и/или DAS28/3 мес	78, кавказоиды, Испания	МТ (нет данных)	ИНФ (нет данных)	Нет данных	Нет данных	НА	MICA: НА, TNF микросателлит: НА, D6S273: НА, BAT2: НА, D6S2223: НА, гаплотип (д)
J.A. Pinto и соавт. [68]	DAS28/30 нед	113, кавказоиды, Испания	МТ (113)	ИНФ (нет данных)	НА	TNFA-238: НА	НА	DR3: НА
C. Miceli-Richard и соавт. [69]	ACR50/12 нед	388, кавказоиды, Франция	МТ (182), иные (98), нет (108)	АДА (нет данных)	НА	TNFA-238: НА, TNFA-857: НА, гаплотип (е)	НА	Нет данных
V. Mignier и соавт. [70]	DAS28/22 нед	59, кавказоиды, Франция	МТ (нет данных)	ИНФ (нет данных)	GG:GR	НА	Нет данных	Нет данных
J.R. Maxwell и соавт. [71]	DAS28/6 мес	908, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ЭТП (455), ИНФ (453), АДА (142)	GG:GR для ЭТП	TNFA-238GG: ПО для ИНФ, TNFA-103I: НА	Нет данных	LTA ex-1: НА, LTA int-1: НА, LST-1 ext-5: НА, LST-1 int-2: НА
J.E. Fonseca и соавт. [72]	DAS28/24 мес	22, кавказоиды, Португалия	МТ (22)	ИНФ (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
S. Guis и соавт. [73]	DAS28/6 и 12 мес	86, кавказоиды, Франция	МТ (86)	ЭТП (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных

П Е Р С О Н И Ф И Ц И Р О В А Н Н А Я М Е Д И Ц И Н А

Источник	Оценка: критерий оценки/временной критерий	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БПВП (n)	Интимбитор ФНОα (n)	TNFA-308A/G	Иные TNFA, SNPs TNFSF1A или TNFSF1B	Разделенный эпитоп	Иные гены или гаплотипы
M. Sichenavich и соавт. [44]	ACR20 и DAS28/24 нед	81, нет данных, Южная Америка, Чили	Нет данных	АДА (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
H. Marotte и соавт. [45]	ACR20/30 нед	198, кавказоиды, Франция	MT (198)	ИНФ (нет данных)	НА	TNFA-238: НА	НА	IL1B: НА, IL1RN: НА
M. Seitz и соавт. [74]	DAS28/24 нед	54, кавказоиды, Швейцария	MT (53), LEФ (1)	ЭПЦ (нет данных), ИНФ (нет данных), АДА (нет данных)	GG:GR	Нет данных	Нет данных	Нет данных
A. Balog и соавт. [76]	DAS28/12 мес	9, кавказоиды, Венгрия	Нет данных	ИНФ (нет данных)	НА	Нет данных	Нет данных	Нет данных
M. Fabris и соавт. [79]	Нет данных/12 нед	66, кавказоиды, Италия	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFA-238: НА, TNFRSF1B 196R: OO	Нет данных	Нет данных
C. Rooyck и соавт. [80]	DAS28/12 нед	78, кавказоиды, Франция	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFRSF1B 196R: OO	Нет данных	FCGR3A-212: НА
E.J. Toonen и соавт. [81]	DAS28/3 мес	234, кавказоиды, Голландия	Нет данных	ИНФ (157) АДА (77)	Нет данных	TNFRSF1B 196: НА	Нет данных	Нет данных
A. Chatzikyriakidou и соавт. [77]	DAS28/нет данных	58, кавказоиды, Греция	Нет данных	ИНФ (нет данных)	Нет данных	TNFRSF1A 36: НА, TNFRSF1B 196G: OO, TNFA-857: НА, TNFA+489: НА	Нет данных	Нет данных
Z. Tutuncu и соавт. [83]	Нет данных/3 мес	30, кавказоиды, испанцы, афроамериканцы, азиаты, США	Нет данных	ЭПЦ (нет данных), ИНФ (нет данных), АДА (нет данных)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	FCGR3A-158: ПО
J.D. Sanete и соавт. [82]	ACR и/или DAS28/6 нед	91, кавказоиды, Испания	MT (91)	ИНФ (нет данных)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	FCGR2A-131: ПО, FCGR3A-158: ПО
C. Potter и соавт. [54]	DAS28/6 мес	642, кавказоиды, Великобритания	Нет данных	ЭПЦ (278) ИНФ (296) АДА (68)	Нет данных	Нет данных	НА	PTPN22: НА

Примечание. Reumason – препарат, применяемый в Швеции, дериват подофилоксина CPN 82 (the podophylotoxine derivative drug CPN 82, Reumason); а – два гаплотипа, содержащие аллели HLA-DRB1, полиморфизмы TNFA+488/-238/-308 и LTA 720/365/249 (HLA-DRB1*0101-GGGAGG и HLA-DRB1*0404-GGAGG) были ассоциированы с положительным ответом на терапию ЭПЦ; б – гаплотип, содержащий TCTGG TNFA-1031/-863/-857/-308/-238, был ассоциирован с положительным ответом на терапию ЭПЦ; в – комбинация TNFA-308GG и TNFA-1087GG была ассоциирована с положительным ответом, в то время как комбинация TGFB1 и IL1RN – с отрицательным ответом на терапию ЭПЦ; д – гаплотипы D6S273_4/BAT2_2 и D6S273_4/TNFA11;б4 были ассоциированы с положительным ответом на терапию ИНФ; е –гомозиготный гаплотип GGC TNFA-238/-308/-857 был ассоциирован со слабым ответом на терапию АДА.

селективных поверхностей, избирательно связывающих белки на основе специфических аффинных взаимодействий. SELDI применяется для идентификации белков в сложных смесях, а также отдельных классов белков. Этот метод позволил выделить 5 протеинов, определение которых на 30-й неделе терапии ИНФ дало возможность идентифицировать пациентов, ответивших и не ответивших на лечение [50]. Среди этих 5 белков следует выделить 2: аполипопротеин А1, уровень которого был значимо повышен у ответивших на терапию, и тромбоцитарный фактор 4, содержание которого значительно повышено у не ответивших на терапию.

Второй метод — применение коммерческого протеинового биочипа, который позволил достоверно описать предикторное значение повышения уровней МХФ1 и эпидермального фактора роста (EGF) при терапии ЭТЦ [51].

Третий метод заключается в комбинировании коммерческого антигенового биочипа артрита с определением цитокинов с помощью мультиплексного анализа и ИФА. В трех когортах с разным генофондом были описаны 24 потенциальных предиктора эффективности ЭТЦ [52]. Среди этих биомаркеров были выделены предикторы, упомянутые выше, такие как МХФ1 [53] и АЦЦП [25, 54].

В настоящее время неизвестна роль этих факторов в патогенезе РА. Однако можно уверенно предполагать, что уровень МХФ1 значимо коррелирует с количеством моноцитов в синовиальной оболочке после первой же перфузии ИНФ [55] и аполипопротеин А1 способен снижать экспрессию МХФ1 и, значит, хемотаксис моноцитов [56]. Безусловно, требуются большие когорты для определения значимости данных перспективных методов.

6. Геномный подход

В табл. 3 представлены различные подходы для идентификации транскрипционной подписи, ассоциированной с ингибиторами ФНО α . Прежде всего использование чипов ДНК позволяет проанализировать экспрессию генов клеток крови. Так, с помощью метода выделения мононуклеарных клеток в периферической крови пациентов с РА, получающих ИНФ, был идентифицирован 41 продукт транскрипции, ассоциированный с положительным ответом на терапию. Позднее для 20 из них эта ассоциация была достоверно подтверждена с высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (70%) [57]. Также с помощью выделенных моноцитов и персонифицированных чипов была определена серия, состоящая из 40 генов, связанных с ответом на терапию ЭТЦ [58]. Такой инновационный подход требует унификации метода исследования, так как используются разные виды клеток и чипов.

Иным подходом является поиск «кандидатов» в биомаркеры. Так, был исследован уровень транскрипции ФНО α в крови. Однако он не был связан с клиническим ответом на терапию [59, 60]. Описано улучшение функционирования Th1 в циркулирующей крови при использовании ИНФ. Однако исходный баланс Th1/Th2 не является предиктором ответа на терапию ИНФ [61]. Интерес представляет синовиолин — синовиальный ингибитор апоптоза 1 (трансмембранный ингибитор апоптоза), расположенный в мембране эндоплазматического ретикулума. Экспрессия синовиолина в крови ассоциируется со снижением эффективности терапии ИНФ [62]. Однако роль в патогенезе РА вышеперечисленных продуктов требует уточнения.

Фармакогеномные генетические факторы

Генетические факторы, участвующие в ответе на терапию, называются фармакогеномными. Прежде всего исследуются их взаимосвязь с эффективностью лечения, а также новые мишени для разработки потенциальных молекул. Такие исследования направлены на выявление пациентов, у которых терапия будет эффективной или не разовьются НР.

1. HLA-DRB1 и «общий эпитоп»

Некоторые аллели гена *HLA-DRB1* имеют так называемый общий эпитоп, который коррелирует с тяжелым течением РА. Только в одном исследовании выявлена ассоциация наличия двух копий «общего эпитопа» с хорошим клиническим ответом на терапию ЭТЦ [63]. Однако все последующие попытки подтвердить его прогностическое значение оказались неудачными [54, 64–69] (табл. 4).

2. Полиморфизмы *TNFA* и *LTA*

Локусы *TNFA* и *LTA* располагаются в регионе класса III системы *HLA* между генами хромосомы 6 *HLA-B* и *HLA-DR*. Данный регион является высокополиморфным и имеет множество однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, или снп, или SNP), а также множество микросателлитов локуса *TNFA*. В некоторых работах описана ассоциация генотипа *308GGTNFA* с положительным ответом на терапию [44, 67, 70–74]. Однако в других исследованиях на большем материале подобная ассоциация не была подтверждена [64, 66, 68, 69, 71, 75, 76]. Роль *TNFA-238GG* также неоднозначна, и лишь одно исследование продемонстрировало такую ассоциацию [71], однако другие авторы не подтвердили эти данные [62, 68, 69]. В столь же противоречивом ракурсе рассматривается и ассоциация *TNFA-857CC*, которая наблюдалась в одном исследовании [65] и не выявлена в других работах [69, 77]. Результаты исследований являются дискуссионными, и убедительных доказательств наличия ассоциации полиморфизмов с положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО α пока не получено.

3. Микросателлиты ФНО α

Микросателлиты, или короткие tandemные (простые) повторы, — варьирующие участки (локусы) в ядерной ДНК и ДНК органелл (митохондрий и пластид), состоящие из tandemно повторяющихся мономеров длиной менее 9 пар оснований и образующие поля менее 1 тыс. пар оснований. Микросателлиты являются широко распространенными молекулярными маркерами в генетических и геномных исследованиях. Локус *TNFA* содержит 5 микросателлитов, от *TNFa* до *TNFe*, обозначенных числом повторяющихся последовательностей. Микросателлит *TNFa* является наиболее полиморфным и имеет 13 возможных вариантов (*TNFa1*–13).

Несколько лабораторий изучали гаплотипы *TNFA* как возможного предиктора положительного ответа на терапию ингибиторами ФНО α . В одной работе были проанализированы гаплотипы, содержащие аллели *HLA-DRB1*, полиморфизмы *TNFA+488/-238/-308* и полиморфизмы *LTA 720/365/249*. Лучший ответ на терапию ЭТЦ был ассоциирован с двумя гаплотипами (*HLA-DRB1*0101-GGGAGG* и *HLA-DRB1*0404-GGAAGG*) [63]. В другом исследовании изучались гаплотипы промотера *TNFA* в популяции больных РА в Корее. Гаплотип *TCTGGTNFA-1031/-863/-857/-308/-238*

был ассоциирован с положительным ответом на терапию ЭТЦ [75]. Описана ассоциация гомозиготного гаплотипа *GGCTNFA -238/-308/-857* со слабым ответом на комбинированную терапию МТ и АДА [69]. Как возможные предикторы эффективности терапии ИНФ были описаны следующие маркеры: аллели *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, повторный полиморфизм тринуклеотида HLA класса I, связанного с цепью гена *A (MICA)*, микросателлиты ФНО α от а до е, *D6S273*, *BAT2 (HLAB-ассоциированный транскрипт)* и *D6S2223* [67]. В другом исследовании не выявлено взаимосвязи какого-либо одного аллеля и эффективности терапии ИНФ, но описаны гаплотипы *D6S273_4/BAT2_2*, *D6S273_4:BAT2_2/TNFA11;b4*, которые свидетельствуют о наличии генетических детерминант эффективности терапии в HLA класса I [67]. Представленные результаты требуют дополнительных исследований и являются перспективными.

4. Полиморфизмы TNFRSF1A и TNFRSF1B

Два рецептора ФНО α – ФНО α PI(p55) и ФНО α PII(p75) – кодируются генами (*TNFRSF1A* и *TNFRSF1B*), расположенными на хромосомах 11 и 12. Были исследованы следующие ОНП: *TNFRSF1A* в положениях -609, -580, -383,+36; *TNFRSF1B* в положении +676. ОНП *TNFRSF1B* в положении +676, располагающийся в экзоне 6 (676T>G), ассоциировался с тяжелым течением РА [78]. Большинство исследований нацелены на изучение гена *TNFRSF1B*. Так, в популяции 66 кавказоидов-итальянцев, получавших ИНФ и ЭТЦ, была выявлена ассоциация данного аллеля с недостаточным ответом на терапию [79], что подтверждено и другими авторами [80, 77]. Однако в голландском исследовании, включавшем 234 пациентов с РА, такая взаимосвязь не установлена [81]. В североамериканской популяции больных РА, которые получали ЭТЦ, не отмечено взаимосвязи с ОНП *TNFRSF1A* (-609,-580,-383) и *TNFRSF1B* [75]. Отсутствие какой-либо ассоциации ОНП *TNFRSF1A* с эффективностью ИНФ было подтверждено греческими учеными [77].

5. Полиморфизм FCGR2A, FCGR3A и FCGR3B

Ингибиторы ФНО α содержат Fc-фрагмент, который способствует модулированию их эффекта. Полиморфизмы рецептора Fc (FcR) определяют его функции, увеличивая или уменьшая аффинность к иммуноглобулинам. Были идентифицированы три класса FcR, которые способны присоединяться к антителам IgG: Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16). Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16) имеют несколько изоформ (Fc γ RIIA, В и С; Fc γ RIIIA и В). В качестве возможных предикторов изучались следующие ОНП: *FCGR1IA*, *FCGR1IIA* и *FCGR1IIB*. Была выявлена слабая корреляция генотипов *FCGR1IIA 158FF* и *FCGR1IIA 131RR* с 50% ответом по критериям АCR на 6-й неделе терапии и с 20% ответом на 30-й неделе терапии у 91 пациента с РА [82]. Также в гетерогенной популяции североамериканцев с РА и псориатическим артритом гаплотип *FCGR1IIA 158FF* был ассоциирован с положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО α [83]. Однако в другом исследовании с большим числом пациентов не

Таблица 5. Анализ синовиальной ткани

Источник	Метод оценки/длительность наблюдения	Количество пациентов, этническая принадлежность, страна	Ассоциация с БВПЦ (n)	Ингибитор ФНО α (n)	Исследованные биомаркеры	Биомаркеры-предикторы
А.К. Ulfegren и соавт. [86]	Критерии ACR/2 нед	8, кавказоиды, Англия	Нет данных	ИНФ (монодоза 10 мг/кг)	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ1 α	Повышенный уровень ФНО α
С.А. Wjbrandts и соавт. [87]	DAS28/16 нед	103, кавказоиды, Голландия	MT (103)	ИНФ	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, VEGF, bFGF	ФНО α в синовии
М.Н. Buch и соавт. [88]	Критерии ACR/16 нед	51, кавказоиды, Англия	MT (51)	ИНФ	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ1 α , ILA, ИЛ1RA, ИЛ6	Нет маркеров
Р. Vagstad и соавт. [89]	DAS28/2 нед	17, кавказоиды, Голландия	Нет данных	АДА	ИГХ: ФНО α , ИЛ1 β	Нет маркеров
J. Lindberg и соавт. [91]	DAS28/12 нед	10, кавказоиды, Голландия	MT (10)	ИНФ	Генетическая экспрессия: <i>46ca4DNchumain</i>	279 генов, в том числе <i>MMR3</i>
V. Badot и соавт. [92]	DAS28/12 нед	25, кавказоиды, Бельгия	MT (23) ЛЕФ (2)	АДА	Генетическая экспрессия: <i>39ca4DNchumain</i> ИГХ: ИЛ7R, CXCL11, ИЛ18, ИЛ18rap, MK167	411 генов, в том числе <i>IL18</i>
T.C. Van der Pijl Kraaij и соавт. [97]	DAS28/16 нед	18, кавказоиды, Голландия	MT (18)	ИНФ	Генетическая экспрессия: <i>43ca4DNchumain</i>	48 генов

Примечание. ИГХ – иммуногистохимия; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста.

выявлено связи между терапией ЭТЦ и следующими ОНП: *FCRGR11A1131/R131*, *FCGR11A 176F/176V* и *FCGR11B NA1/NA2* [75]. Во французской популяции, состоящей из 78 пациентов, не обнаружено ассоциации между ответом на терапию ИНФ и ОНП *FCGR11A212F* [80]. Таким образом, можно считать, что эти полиморфизмы не являются предикторами эффективности терапии ингибиторами ФНО α .

6. Иные полиморфизмы генов цитокинов

Помимо гена *TNFA*, фармакогеномные исследования выявили полиморфизм других генов цитокинов и рецепторов цитокинов, которые могут иметь прогностическое значение при использовании ингибиторов ФНО α . Анализировались следующие полиморфизмы: *IL10-1087*; *TGFB1* отрезок 25 (*TGFB1*); *IL1 β* (*IL1B+3954*) и *IL1RN+2018*. ОНП *IL10*, *TGFB1*, *IL1B* или *IL1RN* не были ассоциированы с ответом на терапию [64, 66], однако композитный полиморфизм – генотип *TNFA-308G/GIL10-1087G/G* – является предиктором хорошего ответа на лечение [66]. Выявлена взаимосвязь комбинации аллеля С отрезка 25 гена *TGFB1* и аллеля А2 в интроне 2 гена *IL1RN* со слабым ответом на терапию ЭТЦ [66].

7. Размер генома

Опубликована только одна работа, посвященная роли генома как предиктора эффективности ингибиторов ФНО α [84]. В данном исследовании использовали чип ОНП IlluminaHumanMap 300 у 89 больных РА, получавших ИНФ, ЭТЦ или АДА. Эффективность терапии оценивалась по DAS28 через 14 нед. Множественные ОНП выявили значимые ассоциации, как, например, на локусе, содержащем ген *v-mafmusculoaroneuroticfibrosarcomaoncogenehomologB* (*MAFB*) хромосомы 20; ген ИФН I типа (*IFN κ*) хромосомы 9; locus хромосомы 7, содержащий ген параоксоназы I (*PON 1*). Также в данной когорте выявлена взаимосвязь ОНП *IL10* и эффективности терапии.

H.G. Rateman и соавт. [85], отметили, что 40% пациентов, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α , плохо отвечают на лечение РТМ. У таких больных изучался профиль экспрессии генов в периферической крови с использованием чипа IlluminaHumanHT. Установлена группа генов, регулируемых ИФН I типа: *LY6E*, *HERC5*, *IFI44L*, *MxA*, *MxB*, *EPSTL1*, *RSAD2*. Эффективность терапии оценивалась по DAS28 через 6 мес. Данные гены были ассоциированы с рефрактерностью к терапии РТМ.

Биопсия синовиальной оболочки

Интересны данные, собранные в двух исследовательских центрах Голландии и Англии, о роли биопсии синовии и возможном выделении различных видов макрофагов у больных РА, получавших ингибиторы ФНО α (табл. 5).

1. Экспрессия ФНО α

Наибольшее количество исследований направлено на изучение экспрессии ФНО α до того, как ингибиторы ФНО α попадают в синовиальную оболочку. Так, британские ученые при иммуногистохимическом исследовании выявили экспрессию ФНО α в синовии у пациентов с РА до введения ИНФ в дозе 10 мг/кг. Была описана взаимосвязь уровня экспрессии ФНО α до перфузии с ответом по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) через 2 нед

после начала терапии [86]. При использовании ИНФ в обычной дозе (3 мг/кг) исходная экспрессия ФНО α также была ассоциирована с клиническим ответом на терапию [87]. Однако другие авторы не выявили такой взаимосвязи [88]. В работе P. Vanega и соавт. [89] экспрессия ФНО α не отражала нейтрализации ФНО α при введении АДА. Изучалось также прогностическое значение ИЛ1 β , ИЛ1 α , антагониста рецепторов ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ18, но полученные данные носят лишь описательный характер [86–88]. В исследовании A. De Groof и соавт. [90] повышенная экспрессия ФНО α при раннем РА отражала высокую активность заболевания и слабовыраженный ответ на терапию ГИБП.

2. Генетическая экспрессия

При обследовании группы голландских пациентов с РА были выявлены 279 генов у больных с положительным ответом на терапию ИНФ [91]. В другом исследовании у пациентов, получавших АДА, которые плохо отвечали на терапию, отмечена повышенная экспрессия генов, вовлеченных в процесс клеточного деления и регуляции иммунного ответа [92].

В недавней работе бельгийских ученых были исследованы биоптаты синовиальной оболочки 65 пациентов с ранним РА. Повышенная экспрессия гена *GADD45B* (индуцированного в моноцитах посредством ФНО α) и гена *PDE4D* (индуцированного в фибробластоподобных синовиоцитах посредством ФНО α) наблюдалась при недостаточной эффективности ингибиторов ФНО α . Повышенная же экспрессия только гена *GADD45B* описана у пациентов, не ответивших на терапию МТ [93].

Исследование биоптата синовии является одним из наиболее перспективных для поиска предикторов эффективности терапии. Однако требуются унификация метода получения биоптата и стандартизация анализа этого материала.

Другие возможные предикторы

H.P. Brezinschek и соавт. [94] обследовали 52 больных РА, рефрактерных к терапии ингибиторами ФНО α . Методом высокочувствительной проточной цитометрии у них проанализированы пулы В-клеток до и через 2 нед после введения РТМ. Только у 37% пациентов лечение было эффективно: наблюдалось достоверное снижение числа CD95+ нативных В-клеток, плазмобластов и повышение количества IgD-/CD27- до применения РТМ.

В исследовании M. Scarsi и соавт. [95] было оценено число циркулирующих CD28- у больных РА, получавших абатацепт. При обследовании 32 пациентов достоверно показано, что сниженный уровень циркулирующих CD8+CD28- и CD4+CD28- является предиктором положительного ответа на терапию.

Иные перспективные методы лабораторного прогнозирования

Французскими учеными создан новый метод физиологической межмолекулярной модификационной спектроскопии (ФММС), который позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП. Он основан на динамическом молекулярном резонансе белков и макромолекул. ФММС дает возможность исследовать взаимосвязь белок-белок и белок-растворитель в многокомпонентном растворе. Это позволяет в присутствии или отсутствие экзогенных молекул (медикаментозных средств, пептидов или протеинов)

в тканях отслеживать физиологию макромолекулярных комплексов. Полученные данные отражают молекулярную способность ответа на терапию и позволяют выделять подгруппы больных, которым требуется специфическое лечение. В 2014 г. было проведено пилотное исследование ФММС в группах пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. В 96% случаев наблюдалось совпадение предиктивных результатов ФММС и эффективности терапии ингибиторами ФНО α [96]. Планируется проведение подобных исследований у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Не исключено, что ФММС может стать перспективным методом прогнозирования эффективности терапии ГИБП.

Заключение

Разработка методов персонализированного лечения РА является одной из наиболее актуальных задач современной ревматологии. Оптимальный выбор препарата позволяет повысить эффективность лечения, снизить его стоимость и уменьшить риск возникновения НР.

На сегодняшний день не представляется возможным определить достаточно надежный предиктор эффективности ГИБП. Судя по результатам соответствующих исследований, при прогнозировании эффективности лечения целесообразно учитывать ряд параметров, включая факторы окружающей среды, демографические и клинические показатели, биологические маркеры и генетические особенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120–4 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2015-120-124].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 290–2. [Nasonov EL. *Revmatologiya: natsionalnoe rukovodstvo* [Rheumatology. A national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 290–2].
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клиническая медицина. 2005;(6):8–12. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: the 21st century. *Klinicheskaya Meditsina*. 2005;(6):8–12. (In Russ.)].
4. Van Schouwenburg P, Krieckaert CL, Rispens T, et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1680–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202407. Epub 2013 Jan 7.
5. http://www.legeneraliste.fr/layont/Rub_FMC/art.21862
6. Cremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicenter real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):858–62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201456. Epub 2012 Jul 13.
7. Eriksson JK, Wallman JK, Miller H, et al. Infliximab versus conventional combination treatment and 7-year work loss in early RA. Results of the randomized Swefot Trial. *Arthr Care Res (Hoboken)*. March 2016;25.
8. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
9. Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2759–67. doi: 10.1007/s00296-011-2033-5. Epub 2011 Aug 6.
10. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26–37.
11. Marks JL, Holroyd CR, Dimitrov BD, et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(6):746–53. doi: 10.1002/acr.22552.
12. Ornbjerg LM, Ostergaard M, Boyesen P, et al. Which factors influence radiographic progression during treatment with tumor necrosis factor inhibitors in clinical practice? Results from 930 patients with rheumatoid arthritis in the nationwide Danish DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2014 Dec;41(12):2352–60. doi: 10.3899/jrheum.131299. Epub 2014 Oct 1.
13. Saevardottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohort. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):26–36. doi: 10.1002/art.27758.
14. Soderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol*. 2012 Feb;41(1):1–9. doi: 10.3109/03009742.2011.599073. Epub 2011 Nov 28.
15. Savioli C, Silva CA, Ching LH, et al. Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Jun;59(3):93–8. Epub 2004 Jul 28.
16. Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jun;18(4):180–4. doi: 10.1097/RHU.0b013e31825828be.
17. Iannone F, Fanizzi R, Notarnicola A, et al. Obesity reduces the drug survival of second line biological drugs following a first TNF- α inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *J Joint Bone Spine*. 2015 May;82(3):187–91. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.12.006. Epub 2015 Jan 22.
18. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems W, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C-reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):704–7. Epub 2004 Oct 14.
19. Maini R, Taylor P, Paleolog E, et al. Anti-tumor necrosis antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58 suppl1:56–60.
20. Hyrich KL, Watson KD, Silman A, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
21. Lequerre T, Jouen F, Brazier M, et al. Autoantibodies, metalloproteinases and bone markers in rheumatoid arthritis patients are unable to predict their responses to infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Mar;46(3):446–53. Epub 2006 Aug 9.
22. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, et al. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):42–8.
23. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis

- Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):495-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken002. Epub 2008 Mar 3.
24. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):302-7. Epub 2006 Nov 1.
25. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Mar;33(3):497-500.
26. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715. Epub 2008 Mar 28.
27. Canhao H, Rodriguez AM, Mourao AF, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2020-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes184. Epub 2012 Jul 28.
28. Klassen R, Cantaert T, Wijbrandts CA, et al. The value of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibodies as predictors of response to infliximab in rheumatoid arthritis: an exploratory study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1487-93. doi: 10.1093/rheumatology/ker010. Epub 2011 Mar 30.
29. Hodkinson B, Musenge E, Ally M, et al. Response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs in indigent South Africans with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):613-9. doi: 10.1007/s10067-011-1900-5.
30. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF-alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1218-21.
31. Chen HA, Lin KC, Chen CH, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jan;65(1):35-9. Epub 2005 Jun 23.
32. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442. eCollection 2014.
33. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, et al. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 April;65(4):648-52. Doi: 10.1002/acr.21865. 34. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09925945/23/465>
35. Gardette A, Ottaviani S, Tubach F, et al. High anti-CCP antibody titres predict good response to rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):416-20. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.06.001. Epub 2014 Jul 3.
36. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759. Epub 2011 May 12.
37. Drynda S, Kuhne C, Kekow J. Soluble tumor necrosis factor receptor treatment does not affect raised transforming growth factor beta levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):254-6.
38. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):353-7. Epub 2007 Jul 20.
39. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.
40. Marotte H, Gineys E, Miossec P, et al. Effects of infliximab therapy on biological markers of synovium activity and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1197-200. doi: 10.1136/ard.2008.096057. Epub 2008 Aug 19.
41. Александрова ЕН, Авдеева АС, Лукина ГВ и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;(50) 1:14-21. [Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(50)1:14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-498
42. Авдеева АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Клиническая и лабораторная диагностика. 2014;(3): 48-52. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Novikov AA, et al. The immunologic predictors of effect anti-B-cell therapy under rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2014;(3):48-52 (In Russ.)].
43. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4): 241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.
44. Cuchanovich M, Soto I, Edwardes M, et al. Tumour necrosis factor (TNF) alpha-308G/G promoter polymorphism and TNFalpha levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;35(6):435-40.
45. Marotte H, Arnaud B, Diasparra J, et al. Association between the level of circulating bioactive tumor necrosis factor alpha and tumor necrosis factor alpha gene polymorphism at 308 in patients with rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1258-63. doi: 10.1002/art.23430.
46. Gavrilu BL, Ciofu C, Stoica V, et al. The efficiency of biologic therapy in a group of patients with rheumatoid arthritis. *J Med Life*. 2015 Jan-Mar;8(1):79-84.
47. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, et al. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken083. Epub 2008 Apr 3.
48. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1675-8. Epub 2007 Jul 31.
49. Marotte H, Maslinski W, Miossec P. Circulating tumour necrosis factor-alpha bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1): R149-55. Epub 2004 Dec 1.
50. Trocme C, Marotte H, Baillet A, et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1328-33. doi: 10.1136/ard.2008.093153. Epub 2008 Jul 29.
51. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, et al. Protein biochip array technology for cytokine profiles predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2008 Aug;153(2):188-95. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03691.x. Epub 2008 Jun 18.
52. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R76. doi: 10.1186/ar2706. Epub 2009 May 21.
53. Chen S, Deng C, Hu C, et al. Association of MCP-1-2518A/G polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1169-79. doi: 10.1007/s10067-015-3060-5. Epub 2015 Aug 29.

54. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715. Epub 2008 Mar 28.
55. Smeets TJ, Kraan MC, van Loon ME, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2155-62.
56. Wang I, Chen WZ, Wu MP. Apolipoprotein A-I inhibits chemotaxis, adhesion, activation of THP-1 cells and improves the plasma HDL inflammatory index. *Cytokine*. 2010 Feb;49(2):194-200. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.008. Epub 2009 Oct 12.
57. Lequerre T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R105.
58. Koczan D, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R50. doi: 10.1186/ar2419. Epub 2008 May 2.
59. Pachot A, Arnaud B, Marrote H, et al. Increased tumor necrosis factor-alpha mRNA expression in whole blood from patients with rheumatoid arthritis: reduction after infliximab treatment does not predict response. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2158-61. Epub 2007 Sep 15.
60. Ostwald M, Curran ME, Lamberth SL, et al. Modular analysis of peripheral blood gene expression in rheumatoid arthritis captures reproducible gene expression changes in tumor necrosis factor responders. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):344-51. doi: 10.1002/art.38947.
61. Kawashima M, Miossec P. Effect of treatment of rheumatoid arthritis with infliximab on IFN gamma, IL4, T-bet. And GATA-3 expression: link with improvement of systemic inflammation and disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):415-8. Epub 2004 Jul 29.
62. Toh ML, Marotte H, Blond JL, et al. Overexpression of synoviolin in peripheral blood and synoviocytes from rheumatoid arthritis patients and continued elevation in nonresponders to infliximab treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2109-18.
63. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2750-6.
64. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, et al. The shared epitope is a marker of severity associated with selection for, but not with response to infliximab in a large rheumatoid arthritis population. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):342-7. Epub 2005 Aug 11.
65. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, et al. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor alpha gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):547-52. Epub 2005 Feb 3.
66. Padyukov I, Lampa J, Heimburger M, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):526-9.
67. Martinez A, Salido M, Bonilla G, et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1077-82.
68. Pinto JA, Rego I, Rodriguez-Gomez M, et al. Polymorphisms in genes encoding tumour necrosis factor-alpha and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):177-8.
69. Miceli-Ricard C, Comets E, Verduyft C, et al. A single tumor necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):478-84. Epub 2007 Aug 2.
70. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, et al. Polymorphism at position -308 of the tumour necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jul;48(7):1849-52.
71. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, et al. Association of the tumour necrosis factor -308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet*. 2008 Nov 15;17(22):3532-8. doi: 10.1093/hmg/ddn245. Epub 2008 Aug 19.
72. Fonseca JE, Carvalho T, Cruz M, et al. Polymorphism at position -308 of the tumour necrosis factor alpha gene and rheumatoid arthritis pharmacogenetics. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):793-4.
73. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumour necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.
74. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):93-6. Epub 2006 May 23.
75. Criswell LA, Lum RF, Turner K, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2750-6.
76. Balog A, Klauss G Gal J, et al. Investigation of the prognostic value of THF-alpha gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF-alpha production and apoptosis. *Pathobiology*. 2004; 71(5):274-80.
77. Chatzikyriakidou A, Gergiou I, Voulgari PV, et al. Combined tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):1034-5. Epub 2007 Apr 4.
78. Constantin A, Dieude P, Lauwers-Cances V, et al. Tumor necrosis factor receptor II gene polymorphism and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar; 50(3):742-7.
79. Fabris M, Tolusso B, Di Poi E, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor II polymorphism in patients from southern Europe with mild-moderate and severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1847-50.
80. Rooryck C, Barnette T, Richez C, et al. Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):340-2.
81. Toonen EJ, Coenen MJ, Kievit W, et al. The tumor necrosis factor receptor superfamily member 1b 676T>G polymorphism in relation to response to infliximab and adalimumab treatment and disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1174-7. doi: 10.1136/ard.2008.088138. Epub 2008 Apr 2.
82. Canete JD, Suarez B, Hernandez MV, et al. Influence of variants of Fc gamma receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1547-52. doi: 10.1136/ard.2008.096982. Epub 2008 Oct 17.
83. Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, et al. FC-gamma receptor type IIIA polymorphism influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumour necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2693-6.
84. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):302-7. Epub 2006 Nov 1.
85. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
86. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis

- down-regulates synovial tumour necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2391-6.
87. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1139-44. Epub 2007 Nov 29.
88. Buch MH, Reece RJ, Quinn MA, et al. The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab). *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47(10):1469-75. doi: 10.1093/rheumatology/ken261. Epub 2008 Jul 26.
89. Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, et al. Effects of treatment with fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the focal and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):660-9.
90. De Groof A, Ducreux J, Humby F, et al. Higher expression of TNF α -induced genes in the synovium of patients with early rheumatoid arthritis correlates with disease activity, and predicts absence of response to first line therapy. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 20;18:19. doi: 10.1186/s13075-016-0919-z.
91. Lindberg J, af Klint E, Catrina AI, et al. Effect of infliximab on mRNA expression profiles in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(6):R179.
92. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R57. doi: 10.1186/ar2678. Epub 2009 Apr 23.
93. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Oct;38(10):2105-11. doi: 10.3899/jrheum.110386. Epub 2011 Aug 1.
94. Brezinschek HP, Rainer F, Brickmann K, et al. B lymphocyte-typing for prediction of clinical response to rituximab. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jul 6;14(4):R161. doi: 10.1186/ar3901.
95. Scarsi M, Zanotti C, Chiarini M, et al. Reduction of peripheral blood T cells producing IFN- γ and IL-17 after therapy with abatacept for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Mar-Apr;32(2):204-10. Epub 2014 Jan 14.
96. Eftekhari P, Glaubitz L, Breidert M, et al. Physiological intermolecular modification spectroscopy for the prediction of response to anti-tumour necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32(4):446-54. doi: 10.1159/000358151. Epub 2014 Jun 23.
97. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, van Baarsen LG, et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:563-6.
98. Schotte H, Schuter B, Willeke P, et al. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine-secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:960-4.

Поступила 17.11.2016

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.

Микотические инфекции в ревматологии

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

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

Проблема инвазивных микозов становится все более актуальной в современной ревматологии. Отмечаются сложности прижизненной диагностики и трудности терапии микозов у больных с ревматическими заболеваниями. Значимость данного вопроса существенно повышается в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов. В статье представлены основные данные о клинике, диагностике и терапии наиболее часто встречающихся микозов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; микозы; кандидоз; аспергиллез; гистоплазмоз; пневмоцистоз; диагностика; лечение.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Микотические инфекции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(2):18–24.

Mycotic infections in rheumatology

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

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

Invasive mycoses are becoming a more relevant problem in modern rheumatology. There are difficulties in the lifetime diagnosis and treatment of mycoses in patients with rheumatic diseases. The significance of this issue increases considerably due to the active clinical introduction of biological agents. The paper provides general information on the clinical presentation, diagnosis, and therapy of the most common mycoses.

Keywords: rheumatic diseases; mycoses; candidiasis; aspergillosis; histoplasmosis; pneumocystosis; diagnosis; treatment.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Mycotic infections in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):18–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-18-24>.

В современной ревматологии вопросы инфекционной патологии по-прежнему актуальны. Коморбидные инфекции различной природы и локализации нередко отягощают течение ряда ревматических заболеваний (РЗ) и являются одной из наиболее частых причин летальных исходов.

Важной клинической проблемой за последние десятилетия стали инфекции, обусловленные микроскопическими грибами, — микозы. Дрожжевые и плесневые грибы входят в первую десятку патогенов, которые наиболее часто выявляют в клиниках. Они также становятся причиной около 7% лихорадок неясного генеза. В течение первого десятилетия XXI в. частота кандидемии в европейских странах составила 0,59 на 10 тыс. населения и 11 на 10 тыс. госпитализированных больных. Даже при своевременной начатой антимикотической терапии инвазивного кандидоза больничная летальность достигает 43%. Среди пациентов с инвазивным аспергиллезом, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, показатели смертности колеблются от 45 до 95% [1, 2].

В последнее время нередко публикуются сообщения о развитии коморбидных микозов у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, в первую очередь с системной красной волчанкой (СКВ). Частота инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у этих пациентов составляет 0,29–3,24%. Как правило, ИГИ развиваются в первые 2 года после начала болезни (39% — в течение первого года) на

фоне высокой активности процесса (индекс SLEDAI=11). На момент начала ИГИ поражение почек имелось у 87% больных СКВ, ЦНС — у 19%, легких — у 34%, гематологические и иммунологические нарушения — у 67 и 90% соответственно. 90% больных получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 30 мг/сут в пересчете на преднизолон (из них 34% — в дозе ≥ 60 мг/сут). У 21% больных в ближайшем анамнезе фигурировала пульс-терапия ГК. Более чем у половины больных проводилась терапия цитотоксическими препаратами, включая азатиоприн, циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил и др. Показатели летальности колебались от 25 до 70% [3].

В публикации японских авторов подчеркиваются диагностические трудности, возникающие у пациентов, страдающих аллергическим бронхолегочным аспергиллезом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [4]. Помимо этого, ревматологи могут столкнуться с рядом «подводных камней» при установлении своевременного и правильного диагноза, а также назначении рациональной терапии у больных с микотическим септическим артритом или инфекционным эндокардитом (ИЭ) грибковой этиологии, протекающим с поражением как нативных (естественных), так и протезированных сердечных клапанов.

Значимость проблемы микозов в ревматологии существенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некро-

Л Е К Ц И Я

за опухоли α (иФНО α). Применение этих средств ассоциировалось с повышением риска развития оппортунистических инфекций, в том числе грибковых [5].

Цель настоящей статьи – ознакомить ревматологов с актуальной информацией, касающейся клинической картины, диагностики и подходов к рациональной терапии некоторых наиболее часто встречающихся микозов.

Кандидоз

В современных условиях грибы рода *Candida* являются наиболее частыми возбудителями микотических инфекций. Они способны вызывать широкий диапазон поражений – от безобидных заболеваний кожи и слизистых оболочек до инвазивных процессов с поражением практически любого органа и развитием клинической ситуации, угрожающей жизни.

Нарастание числа инвазивных методов обследования и лечения, особенно с длительным пребыванием инородных предметов в кровяном русле, а также все более широкое применение иммуносупрессивных средств, в том числе у пациентов с РЗ, привело к тому, что грибы рода *Candida* стали одним из основных оппортунистических микроорганизмов, вызывающих госпитальные инфекции. По сути «инвазивный кандидоз – это болезнь медицинского прогресса» [6].

Об актуальности проблемы кандидоза в ревматологии свидетельствуют, в частности, данные испанского регистра

Общепринятая классификация рассматриваемой патологии отсутствует. С точки зрения клинициста, принципиально важно различать поверхностный (кожа и слизистые оболочки) и глубокий (кандидемия, острая и хроническая диссеминированные формы, моноорганный поражение) кандидоз. Локальные проявления кандидоза, например, кожно-слизистые, эзофагит и кандидурия, как правило, не представляют угрозы для жизни и не прогрессируют до стадии гематогенной диссеминации. Тем не менее присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза.

При кандидозном остеомиелите в процесс вовлекаются преимущественно поясничные позвонки, значительно реже – трубчатые кости. Поражение суставов (чаще коленного или тазобедренного) протекает по типу классического септического артрита с типичными изменениями синовиальной жидкости (мутная, густая, серовато-желтого или кровянистого цвета, большой аморфный осадок, лейкоцитоз $\geq 100\,000/\text{мм}^3$ с нейтрофилезом $\geq 85\%$, низкое содержание глюкозы и высокий уровень лактатов). Кандидозную этиологию артрита верифицируют при высевах возбудителя из синовиальной жидкости.

В структуре грибковых возбудителей ИЭ на долю *Candida spp.* приходится 53–68% случаев. Определен ряд значимых факторов риска для кандидозного ИЭ (табл. 1).

Таблица 1. Сопоставление ИЭ, вызванного *Candida* и иными возбудителями, в ходе проспективного когортного исследования [9]

Показатель	Кандидозный ИЭ, %	Негрибковый ИЭ, %	p
Клапанные протезы	48,5	19,6	0,0005
Катетеры центральных вен	21,2	4,4	<0,0001
ИЭ, связанный с оказанием медицинской помощи	51,5	25,8	0,0009
ИЭ в анамнезе	21,2	7,8	0,005
Показания для хирургического лечения:			
абсцесс миокарда	46,7	22,2	0,026
риск эмболии	40	19,7	0,05
стойко позитивная гемокультура	33,3	9,9	0,003
Госпитальная летальность	30,3	17,1	0,046

биологических препаратов BIOBADASER, в соответствии с которыми частота грибковых инфекций у больных ревматоидным артритом (РА), принимавших иФНО α , составила 6,2%, из них 70% случаев были обусловлены грибами рода *Candida* [7].

В настоящее время в качестве одного из перспективных подходов к лечению иммуновоспалительных заболеваний рассматривается ингибирование биологических эффектов интерлейкина 17 (ИЛ17). Разработаны, проходят клинические испытания и активно внедряются в клиническую практику несколько моноклональных антител к данному цитокину (секукинумаб, бродалумаб, икзекизумаб). Однако 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 этих препаратов может повлечь за собой увеличение числа кандидозных инфекций [8].

При грибковом ИЭ аортальный клапан поражается в 44% случаев, митральный – в 26%, трикуспидальный – в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3:1. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные диагностические трудности. Характерной особенностью грибкового ИЭ является высокая частота развития артериальных эмболий с преимущественным поражением мозговых и бедренных артерий. В подобных ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев. При эхокардиографии (ЭхоКГ), как правило, выявляют крупные рыхлые гетерогенные вегетации диаметром 2 см и более. Наличие гиперэхогенных гетерогенных паравальвулярных очагов в сочетании с клапанными вегетациями с наибольшей вероятностью свидетельствует о формировании миокардиального

Л Е К Ц И Я

абсцесса и является дополнительным аргументом в пользу диагноза кандидозного ИЭ.

Лабораторная диагностика инвазивного кандидоза базируется на обнаружении дрожжевых клеток в биоптатах или аспиратах либо в культуре из стерильного в норме очага. Выделение *Candida spp.* с кожи или слизистых оболочек значительно чаще свидетельствует о колонизации.

Несмотря на большое число исследований по валидации и пригодности использования серологических маркеров для оценки риска кандидемии и инвазивного кандидоза, их место в рутинной практике до конца не определено. Это связано с умеренной чувствительностью указанных методик, гетерогенностью популяций в проведенных исследованиях, проблемами с определением пограничных значений, вариабельностью результатов при разных видах возбудителя и т. д. Среди методов быстрой серологической диагностики, так называемых ранних диагностических тестов, выделяют определение антигена маннана и антител к маннану, а также β -D-глюкана и антител к ростовым трубкам *Candida albicans* [10].

Лечение кандидемии у больных без нейтропении начинают с удаления всех венозных катетеров. В соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2016 г. выбор антифунгального препарата должен проводиться с учетом применения азолов или эхинокандинов в ближайшем анамнезе, сведений о непереносимости антимикотиков, доминирующих видах *Candida* в данном регионе и конкретном клиническом учреждении, тяжести заболевания, сопутствующей патологии, наличия признаков вовлечения в процесс ЦНС, сердечных клапанов и/или других внутренних органов. Решающее значение имеет раннее начало противогрибковой терапии, поскольку задержка лечения сопряжена с более высокими показателями летальности. Препараты выбора – эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), альтернативное средство – вориконазол. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием флуконазола при наличии чувствительности возбудителя к препарату. Амфотерицин В (АмВ) назначают при непереносимости или недоступности других препаратов. Антифунгальную терапию при кандидемии продолжают по меньшей мере в течение 2 нед после ликвидации клинических признаков сепсиса и от момента выявления последней *Candida*-положительной гемокультуры [11].

Развитие кандидемии и инвазивного кандидоза при РЗ является несомненным показанием для прерывания лечения ГИБП (в первую очередь иФНО α) и цитотоксиками (ЦФ, метотрексат – МТ и т. д.). Доза ГК по возможности должна быть снижена до поддерживающей. Пациентам с РЗ, протекающими без нейтропении, эмпирическая противогрибковая терапия показана при сочетании следующих признаков:

а) лихорадка неясного генеза длительностью более 4–6 дней, резистентная к антибиотикам широкого спектра действия;

б) распространенная (>1 локализации) поверхностная колонизация *Candida spp.*;

в) наличие ≥ 2 факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза (длительно стоящий венозный катетер, хирургические вмешательства на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, лечение ГК или иммуносупрессорами).

Основа лечения кандидозного остеомиелита – сочетание хирургической санации инфекционного очага с назначением флуконазола (400 мг/сут) в течение 6–12 мес. Адекватный дренаж является важным для успешного лечения кандидозного артрита. Поражение тазобедренного сустава требует открытого дренирования. Схемы лечения: а) флуконазол 400 мг/сут; б) эхинокандины (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин) в первые 2 нед с дальнейшим переходом на пероральный прием флуконазола. Учитывая достаточные концентрации этих препаратов в синовиальной жидкости при парентеральном применении, их внутрисуставное введение нецелесообразно. Использование липосомальной формы АмВ рассматривается в качестве менее привлекательной альтернативы. Длительность лечения – не менее 6 нед. Кандидозное поражение суставного протеза, как правило, требует репротезирования после ликвидации очага инфекции и очищения полости сустава.

Схемы выбора для лечения кандидозного ИЭ – липосомальная форма АмВ (3–5 мг/кг/сут) в сочетании с флуцитозинном (100 мг/сут в 4 введения) или эхинокандины в высоких дозах (каспофунгин 150 мг/сут или микафунгин 150 мг/сут или анидулафунгин 200 мг/сут) с последующим переходом на пероральный прием флуконазола (400–800 мг/сут). При возбудителях, устойчивых к флуконазолу, переходят на пероральный прием вориконазола (200–300 мг дважды в сутки) или позаконазола 300 мг/сут. При этом, учитывая высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений (эмболия магистральных артерий, абсцесс миокарда, прогрессирующая недостаточность кровообращения), в ранние сроки требуется хирургическое вмешательство – протезирование пораженного сердечного клапана. В послеоперационном периоде продолжают терапию стартовым препаратом или назначают флуконазол в суточной дозе 400–800 мг внутрь. Длительность лечения после операции должна составлять не менее 6 нед. Однако в связи с высокой частотой как ранних, так и поздних рецидивов заболевания, достигающей 30% (особенно при ИЭ, обусловленном *C. albicans*), в считается целесообразным длительный прием флуконазола в течение 2–2,5 лет с периодическим проведением контрольных микробиологических и серологических исследований [12].

В отличие от «противогрибковой профилактики», применяемой достаточно широко, а нередко бессистемно и безосновательно, предупреждающая (pre-emptive) терапия при высоком индексе колонизации *Candida spp.* у пациентов без нейтропении и признаков системной инфекции в значительной степени ограничивает круг больных, действительно нуждающихся в применении антимикотиков, препятствуя распространению резистентных штаммов. Подобный подход в ревматологии вполне оправдан. В настоящее время с учетом повышенной склонности к развитию кандидоза при лечении ингибиторами ИЛ17 рекомендуется проведение предварительного скринингового обследования пациентов-кандидатов в отношении инфицирования *Candida spp.* и при необходимости – курса местного или системного лечения противогрибковыми препаратами. В последнем случае средством выбора является флуконазол (табл. 2).

Аспергиллез

Основные возбудители инвазивного аспергиллеза – *Aspergillus fumigatus* (около 90%), *Aspergillus flavus* (около 10%)

ЛЕКЦИЯ

Таблица 2. Схемы превентивного лечения поверхностных форм кандидоза [8, 11]

Локализация кандидоза	Доза флуконазола	Режим терапии
Ротоглоточный	100–200 мг/сут	7–14 дней
Пищеводный: острый рецидивирующий	200–400 мг/сут 100–200 мг	3 раза в неделю
Вульвовагинальный: острый острый выраженный рецидивирующий	150 мг 150 мг 150 мг	Однократно Каждые 72 ч (всего 2–3 дозы) Индукционная местная терапия (миконазол, клотримазол) 10–14 дней или флуконазол 150 мг внутрь каждые 72 ч (всего 3 дозы), затем флуконазол 150 мг внутрь еженедельно в течение 6 мес

и *Aspergillus niger* (около 1–2%). Выраженность и тяжесть заболевания зависят от степени иммуносупрессии. При инвазивном аспергиллезе у 90% больных первично поражаются легкие, у 5–10 – придаточные пазухи носа. Вследствие гематогенной диссеминации могут вовлекаться любые органы, включая головной мозг (7–20%), глаза, кожу, почки. При поражении опорно-двигательного аппарата наиболее частыми очагами аспергиллеза являются позвонки (34%), длинные трубчатые кости и преимущественно коленные суставы (17%) [13]. Имеются описания случаев изолированного аспергиллезного моноартрита с сопутствующим остеомиелитом. *Aspergillus spp.* являются причиной 20–25% случаев грибкового ИЭ. Диагноз ставят на основании рентгенологических признаков инвазивного микоза, а также данных ЭхоКГ, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения. Важную роль в диагностике играет определение галактоманнанового антигена. Галактоманнан является полисахаридным компонентом клеточной стенки и высвобождается во время роста *Aspergillus*. В сыворотке галактоманнан может быть обнаружен за 5–8 дней до появления первых клинических симптомов, изменений на рентгенограммах органов грудной клетки или получения положительных результатов культуральных исследований.

Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол, назначаемый в дозе 6 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 12 ч в течение первых суток, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 ч или 200 мг 2 раза в сутки *per os*. В качестве альтернативы у клинически стабильных пациентов может быть применен итраконазол 600 мг/сут в течение 4 дней, затем по 400 мг/сут (эта же схема используется для профилактики инвазивного аспергиллеза). При неэффективности или непереносимости перечисленных антимикотиков назначают каспофунгин 70 мг в первые сутки, затем по 50 мг/сут. Терапию продолжают в течение 2–6 мес до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования рентгенологических признаков. При аспергиллезном артрите наряду с медикаментозной терапией активно применяют хирургическое лечение (дебридмент, дренирование). При инфицировании суставных имплантатов проводят замену суставно-

го протеза. В плане первичной профилактики предполагается назначение антимикотических препаратов больным, у которых признаки грибковой инфекции отсутствуют, но эпидемиологический профиль указывает на высокую вероятность инвазивного аспергиллеза. Применительно к ревматологии сюда могут быть отнесены больные, получающие ГК в высоких дозах (1 мг/кг преднизолона в сутки не менее 2–3 нед), цитотоксики и иФНОα, но рекомендации, касающиеся конкретных доз и схем, на сегодняшний день отсутствуют. Как подчеркивают эксперты IDSA, выделение групп пациентов, у которых профилактика была бы наиболее эффективной, является одним из важнейших направлений будущих исследований в данной области [14].

Кокцидиоидомикоз

Возбудители – эндемичные диморфные грибы *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*. В ретроспективном исследовании, проведенном в эндемичном по кокцидиоидомикозу юго-западном регионе США, было выявлено 44 случая этой инфекции у пациентов с РЗ. При этом у 33 из них был РА, у 4 – анкилозирующий спондилит, у 3 – псоритический артрит, у 4 – прочие РЗ. На момент диагностики кокцидиоидоза 11 больных получали ГИБП, 8 – синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), 25 – ГИБП + сБПВП. При этом инфликсимаб (ИНФ) использовал 21 пациент, адалимумаб (АДА) – 8, этанерцепт (ЭТЦ) – 6, абатацепт – 1. Среди сБПВП чаще назначали МТ (26 случаев), реже – азатиоприн (5) и лефлуномид (2). Наиболее частой комбинированной схемой лечения было сочетание ИНФ с МТ (11 случаев) [15].

Инфицирование обычно происходит при вдыхании спор. Через 1–3 нед после инфицирования в 30% случаев наблюдается первичный легочный кокцидиоидоз, сопровождающийся повышением температуры тела, продуктивным кашлем, развитием многоформной или узловой эритемы на конечностях и туловище. Характерны симметричные артралгии с преимущественным вовлечением суставов кистей и стоп. Указанная симптоматика в большинстве случаев купируется без лечения. У 5–10% больных развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать внелегочные проявления заболевания. Поражения кожи в виде язв или веррукозных изменений чаще отмечаются на лице. Встречаются крупные подкожные абсцессы различной локализации. В 25–40% случаев наблюдается остеомиелит (нередко бессимптомный) с преимущественным поражением позвонков, ребер, костей черепа. Возможно развитие септического артрита, обычно коленного сустава. Менингит – основной и наиболее тяжелый вариант поражения ЦНС. Диагноз ставят на основании клинических или рентгенологических (КТ, МРТ и др.) признаков локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. immitis* или *C. posadasii* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или с помощью серологических методов. При бессимптомном течении

Л Е К Ц И Я

антимикотики не показаны. При осложненном течении применяют итраконазол 400 мг/сут или флуконазол 400–800 мг/сут. В качестве первичной профилактики у больных с РЗ, проживающих в эндемичных регионах, рекомендуется проведение серологических исследований на кокцидиоз перед назначением ГИБП (в частности, иФНО α) с дальнейшим клиническим и, при необходимости, лабораторным мониторингом [16].

Гистоплазмоз

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Histoplasma capsulatum*. Заболевание широко распространено в Африке и отдельных регионах Северной Америки (особенно в штате Огайо и долине реки Миссисипи). Описано более 100 случаев развития этой инфекции у больных с РЗ на фоне лечения ИНФ, АДА и ЭТЦ [17, 18].

Как правило, симптомы инфекции появлялись в первые 6 мес после начала терапии иФНО α и включали лихорадку, слабость, кашель, быстрое снижение массы тела, одышку, тромбоцитопению, нейтропению и рентгенологические признаки диффузного интерстициального пневмонита. У 5–15% больных, преимущественно женщин, отмечаются артралгии/артриты, а также узловая или полиморфная эритема. В 70% случаев наблюдается диссеминированная форма гистоплазмоза, на фоне которого возможно развитие панникулита и очагового миозита. Американскими авторами описано 14 случаев гистоплазмозного ИЭ, для которого были характерны преобладание больных мужского пола (100%), высокая частота фоновой сердечной патологии (в том числе протез аортального клапана — у 71% больных) и необходимости кардиохирургического лечения (у 79%) [19].

Диагноз верифицируют на основании клинических и/или рентгенологических (КТ, МРТ и др.) признаков легочной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микотическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительных результатов серологического исследования. При прогрессирующем остром легочном гистоплазмозе назначают АмВ по 0,5–0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5–2,5 г или итраконазол по 200–400 мг/сут в течение 6–12 нед; при хронических формах сроки лечения итраконазолом увеличиваются до 12–24 мес.

Криптококкоз

Возбудителями являются дрожжевые грибы *Cryptococcus spp.*, в подавляющем большинстве случаев — *C. neoformans*. Абсолютное большинство описанных случаев развития этой инфекции у больных РА связано с назначением ИНФ, АДА и ЭТЦ [20, 21]. Наиболее распространенные клинические варианты криптококкоза — пневмония (заражение обычно происходит ингаляционным путем) и менингит. Клинические проявления криптококковой инфекции неспецифичны, ее диагностируют редко. Для криптококкового менингита характерно подострое прогрессирующее течение. Критериями диагностики инфекции при менингите служат выявление *Cryptococcus spp.* при микроскопии или посевах спинномозговой жидкости (СМЖ) или определение антигена *Cryptococcus spp.* в СМЖ; при пневмонии — рентгенологические или КТ-признаки микоза легких в сочетании с выявлением *Cryptococcus spp.* при микологическом исследовании мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, биоптата из очага поражения или обнаружение антигена *Cryptococcus*

spp. в сыворотке крови. Люмбальную пункцию с определением давления СМЖ проводят при любом клиническом варианте криптококкоза. Важно отметить, что у больных РА с инвазивной криптококковой инфекцией тесты на определение грибкового антигена могут быть отрицательными. В то же время описаны случаи ложнопозитивных результатов данного теста при наличии ревматоидного фактора.

Лечение криптококковой пневмонии проводят флуконазолом 200–400 мг/сут или итраконазолом 200–400 мг/сут. Продолжительность терапии зависит от выраженности симптомов заболевания. При развитии криптококкового менингита назначают АмВ по 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 8–10 нед.

Пневмоцистоз

Возбудитель — *Pneumocystis jirovesi* (ранее — *P. carinii*) — длительное время относили к простейшим, однако в последние годы установлена принадлежность этих микроорганизмов к дрожжеподобным грибам. В подавляющем большинстве случаев данной инфекции развивается картина пневмонии, внелегочные поражения встречаются крайне редко. По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных с РЗ, частота развития пневмоцистной пневмонии (ПП) у пациентов, страдавших гранулематозом с полиангиитом, составила 12%, дерматомиозитом/полимиозитом — 6%, СКВ — 5%, РА — 1% [22]. У больных РА возникновение ПП, в том числе с летальным исходом, ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, включая МТ и иФНО α . Также имеются описания случаев ПП у больных гранулематозом с полиангиитом и РА при лечении ритуксимабом [23, 24]. Характерны лихорадка, одышка, сухой непродуктивный кашель при скудности данных физикального исследования. Диагноз верифицируют при помощи рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovesi* при микроскопии или гистологическом исследовании биопсийного материала или с помощью полимеразной цепной реакции.

Препаратом выбора при ПП является ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). При непереносимости сульфаниламидных препаратов возможно назначение дапсона, атоваквона или пентамидина (в виде ингаляций).

Госпитальная летальность при ПП среди больных РА составляет 30,8% [25]. Подчеркивается, что в целом летальность от ПП у ВИЧ-негативных пациентов втрое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно) [26, 27]. В связи с этим крайне необходима разработка международного консенсуса по профилактике ПП с четким определением показаний и лекарственных схем [28]. Однако, по мнению других авторов, данные о распространенности ПП у больных в США и Европе, получающих иФНО α , свидетельствуют о том, что эти пациенты не нуждаются в рутинной профилактике, которая может принести больше вреда, чем пользы. Важное значение придается улучшению диагностических тестов, созданию соответствующих рекомендаций по диагностике и дальнейшим исследованиям проблемы естественного течения пневмоцистной колонизации макроорганизма [29].

Споротрихоз

Споротрихоз — подострый или хронический микоз, вызываемый диморфным грибом *Sporothrix schenckii*, который распространен повсеместно, обитает в почве, часто

Л Е К Ц И Я

обнаруживается на растениях, влажной древесине и пр. Обычно инфицирование происходит при травматической имплантации возбудителя, значительно реже — при ингаляции. Чаще всего поражаются кожа и подкожная клетчатка с возможным лимфатическим распространением процесса (около 70% всех случаев споротрихоза). Эта форма встречается преимущественно у садоводов, шахтеров, плотников и других работников, часто контактирующих с источниками возбудителя (почва, растения и пр.). Первые признаки заболевания — безболезненные подвижные подкожные узелки размером 3–10 мм — появляются через 1–4 нед после травмы. Постепенно размеры подкожных узелков увеличиваются, кожа над ними становится гиперемизированной, появляется болезненность при пальпации. Далее узелки размягчаются с образованием незаживающих язв с неровными отечными краями и серозным или гнойным отделяемым. Через несколько недель по ходу лимфатических сосудов в направлении регионарных лимфатических узлов появляются новые подкожные узелки, которые превращаются в язвы. Примерно у 25% больных лимфатического распространения процесса не происходит. Диссеминированные формы возникают преимущественно у иммунокомпрометированных больных и протекают с поражением любых органов и систем, включая опорно-двигательный аппарат, легкие и головной мозг. В отличие от других микозов для споротрихоза характерен как моно-, так и олиго-/полиартрит с преимущественным поражением коленных (64%), лучезапястных (50%), локтевых (24%) и голеностопных (20%) суставов [30]. При этом рентгенологические проявления варьируют от околосуставного ос-

теопороза до выраженных изменений по типу «симптома пробойника».

Диагностика основана на выявлении возбудителя в материале из очага поражения. Серологические методы не разработаны.

Препарат выбора: итраконазол — 0,1–0,2 г/сут в течение 3–6 мес (при кожной форме) или 0,2–0,4 г/сут в течение 12–16 мес (при артрите и/или остеомиелите). Альтернативные средства — флуконазол и АмВ. Специфические методы профилактики отсутствуют.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, проблема микозов сохраняет свое значение, как в ревматологии, так и в других разделах клинической медицины. Следует подчеркнуть, что клинические симптомы микозов часто бывают неспецифическими, особенно у пациентов с РЗ и другими иммунными нарушениями. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, в то время как многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением [31]. В связи с этим для раннего распознавания и эффективного лечения микозов ревматологи должны не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь правильно оценить полученные результаты с привлечением, по мере необходимости, специалистов соответствующего профиля.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14281. doi: 10.4414/smw.2016.14281
- Gregg KS, Kauffman CA. Invasive Aspergillosis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(5):662–72. doi: 10.1055/s-0035-1562893.
- Wang LR, Barber CE, Johnson AS, Barnabe C. Invasive fungal disease in systemic lupus erythematosus: A systematic review of disease characteristics, risk factors, and prognosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):325–330. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.001.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Takaku Y, et al. Combined Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Three Cases and a Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55(7):793–7. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5431
- Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1
- McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):103–24. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.013
- Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533–40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032.
- 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 Aug 31. doi: 10.1111/bjd.15015. [Epub ahead of print].
- Tattevin P, Revest M, Lefort A, et al. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(4):290–4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.003
- Веселов АВ, Козлов РС. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов (в вопросах и ответах). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18 (Прил 2):1–103. [Veselov AV, Kozlov RS. Invasive candidiasis: modern aspects of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention in different categories of patients (questions and answers). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2016;18 (Suupl 2):1–103. (In Russ.)].
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1–50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1435–86. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296
- Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Aspergillosis of bones and joints — a review from 2002 until today. *Mycoses*. 2014 Jun;57(6):323–35. doi: 10.1111/myc.12165. Epub 2014 Jan 8.
- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60. doi: 10.1093/cid/ciw326
- Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR, et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs.

Л Е К Ц И Я

- Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1903-9. doi: 10.1002/acr.21784.
16. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):e112-46. doi: 10.1093/cid/ciw360
17. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis*. 2011 May 23;11:145. doi: 10.1186/1471-2334-11-145.
18. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):409-17. doi: 10.1093/cid/civ299
19. Riddell J, Kauffman CA, Smith JA, et al. Histoplasma capsulatum endocarditis: multi-center case series with review of current diagnostic techniques and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(5):186-93. doi: 10.1097/MD.0000000000000034
20. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):181-94.
21. Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(9):815.e1-815.e3. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.030
22. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):663-70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9
23. Hugel B, Solomon M, Harvey E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia following Rituximab treatment in Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov;62(11):1661-4. doi: 10.1002/acr.20279. Epub 2010 Jun 25.
24. Teichmann LL, Woencckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
25. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):780-9.
26. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1098-107.
27. Gerrard JG. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust*. 1995;162(5):233-5.
28. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426.
29. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(10):445. doi: 10.1007/s11926-014-0445-4.
30. Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EM, et al. Sporothrix schenckii infection presented as monoarthritis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):926-8.
31. Васильева НВ, Клишко НН, Цинзерлинг ВА. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник СПб МАПО. 2010;2(4):5-18. [Vasil'eva NV, Klimko NN, Tsinzerling VA. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: current recommendations. *Vestnik SPb MAPO*. 2010;2(4):5-18. (In Russ.)].

Поступила 15.02.2017

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.

Сравнение нескольких альтернативных режимов применения таргетных противоревматических препаратов в монотерапии раннего ревматоидного артрита

Шаталова О.В., Горбатенко В.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Цель исследования — оценить сравнительную эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) и тофацитиниба (ТОФА) у пациентов с тяжелым и среднетяжелым ревматоидным артритом (РА), которые ранее не получали метотрексат (МТ).

Материал и методы. Выполнен систематический поиск исследований, посвященных оценке эффективности тоцилизумаба (ТЦЗ) и тофацитиниба (ТОФА), в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)». Проведено не прямое сравнение двух рандомизированных клинических исследований — Function и ORAL Start — по методике H.C. Buchera. Исследования сопоставимы по дизайну и исходным характеристикам пациентов. Проанализирована эффективность фармакотерапии раннего РА по критериям ответа ACR20/50/70 у «МТ-наивных» пациентов, проведена оценка по трем конечным точкам.

Результаты. Непрямое сравнение ТОФА и ТЦЗ (общий контроль — МТ) после 52 нед терапии у «МТ-наивных» пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА показало, что при использовании ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг не наблюдается разницы в частоте достижения ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70. Тем не менее прослеживается тенденция к большей эффективности ТОФА (5 мг 2 раза в сутки) по сравнению с ТЦЗ (8 мг/кг). При не прямом сравнении ТОФА (10 мг 2 раза в сутки) и ТЦЗ (8 мг/кг) установлено, что терапия ТЦЗ ассоциирована с более низкой частотой ответа по критериям ACR50 (на 37%): относительный риск (ОР) — 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,44—0,90 и ACR70 (на 51%): ОР — 0,49; 95% ДИ — 0,29—0,83 по сравнению ТОФА.

Выводы. Результаты не прямого сравнения подтвердили, что более выраженным противовоспалительным эффектом монотерапии характеризуется ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ТЦЗ у пациентов с ранним (до 1 года) тяжелым и среднетяжелым РА, не получавших ранее МТ. Статистически значимых различий в эффективности ответа по критериям ACR между ТОФА (5 мг 2 раза в сутки) и ТЦЗ (8 мг/кг) не выявлено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; не прямое сравнение; метотрексат; тоцилизумаб; тофацитиниб.

Контакты: Ольга Викторовна Шаталова; shov_med@mail.ru

Для ссылки: Шаталова ОВ, Горбатенко ВС. Сравнение нескольких альтернативных режимов применения таргетных противоревматических препаратов в монотерапии раннего ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(2):25–29.

Comparison of several alternative uses of targeted antirheumatic drugs in monotherapy for early rheumatoid arthritis

Shatalova O.V., Gorbatenko V.S.

Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia
1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131

Objective: to evaluate the efficacy of tocilizumab (TCZ) versus tofacitinib (TOFA) in patients with severe and moderate rheumatoid arthritis (RA) who have not previously received methotrexate (MTX).

Material and methods. A systematic search for studies dealing with the evaluation of the efficacy of TCZ and TOFA was made in accordance with the provisions of the instruction «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)». Indirect comparison of two Function and ORAL Start randomized clinical trials was done, as described by H.C. Buchera. The trials were comparable in their design and in the baseline characteristics of patients. The efficiency of pharmacotherapy for early RA was evaluated based on the ACR20/50/70 response rates in MTX-naïve patients from three endpoints.

Results. The indirect comparison of TOFA and TCZ (A MTX general control) after 52 weeks of treatment in MT-naïve patients with severe and moderate RA indicated that the use of TOFA 5 mg twice daily and TCZ 8 mg/kg showed no difference in ACR20, ACR50, and ACR70 response rates. Nevertheless, there was a tendency to the greater efficiency of TOFA (5 mg twice daily) than that of TCZ (8 mg/kg). The indirect comparison of TOFA (10 mg twice daily) and TCZ (8 mg/kg) established that TCZ therapy was associated with the lower response rate for ACR50 (by 37%): the relative risk (RR) was 0.63; 95% confidence interval (CI), 0.44–0.90 and for ACR70 (by 51%): RR, 0.49; 95% CI, 0.29–0.83 as compared with TOFA therapy.

Conclusion. The indirect comparisons confirmed that monotherapy with TOFA (10 mg twice daily) produced a more pronounced antiinflammatory effect than that with TCZ in MTX-naïve patients with early severe and moderate RA of less than one year's duration. There were no statistically significant differences in ACR response rates between the TOFA (5 mg twice daily) and TCZ (8 mg/kg) groups.

Keywords: rheumatoid arthritis; indirect comparison; methotrexate; tocilizumab; tofacitinib.

Contact: Olga Viktorovna Shatalova; shov_med@mail.ru

For reference: Shatalova OV, Gorbatenko VS. Comparison of several alternative uses of targeted antirheumatic drugs in monotherapy for early rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(2):25–29.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-25-29>

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки сустава и поражением внутренних органов, что приводит к инвалидизации, снижению трудоспособности и продолжительности жизни.

В последние годы произошло внедрение в клиническую практику концепции «Лечение до достижения цели», фокусирующей внимание на раннем назначении активной терапии для скорейшего достижения ремиссии. Данная стратегия основана на ранней диагностике РА и назначении тщательно контролируемой терапии (tight control) в самом начале заболевания («окно возможностей») [1–3].

Данная стратегия позволяет улучшить качество жизни пациентов путем повышения контроля над симптомами заболевания, предотвращения необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, функциональной недостаточности, осложнений со стороны внутренних органов, сохранения трудоспособности и социальной активности [4].

Ведущую роль в данной стратегии играет метотрексат (МТ), который должен назначаться как можно раньше, в дебюте заболевания, в высоких дозах. При недостаточной эффективности монотерапии МТ применяется комбинированная терапия МТ и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или МТ и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [2, 5, 6].

ГИБП наиболее эффективны в комбинированной терапии с МТ. В то же время монотерапия ГИБП не превосходит по эффективности монотерапию МТ, исключением являются тоцилизумаб (ТЦЗ) и тофациитиниб (ТОФА), которые в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы показали большую эффективность в сравнении с МТ у пациентов с активным тяжелым и среднетяжелым РА.

Цель исследования – оценка сравнительной эффективности ТЦЗ и ТОФА у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА, которые ранее не получали МТ.

Материал и методы. На предварительном этапе исследования проведен анализ данных литературы, при этом не найдено опубликованных результатов прямых сравнительных РКИ ТОФА и ТЦЗ при РА. Был выполнен систематический поиск исследований, посвященных оценке эффективности ТЦЗ и ТОФА в сравнении с общим контролем. В поисковых системах Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Кокрановская библиотека (<http://www.cochranelibrary.com/>) был осуществлен поиск по ключевым словам: tocilizumab rheumatoid arthritis, tofacitinib rheumatoid arthritis. Поскольку наиболее объективные и надежные данные об эффективности и безопасности лекарственных препаратов получают в РКИ, проводился поиск исследований именно с этим дизайном. Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения: 17.01 2017 г. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

Оценка методологического качества публикаций

Для оценки рисков возникновения систематической ошибки (СО) в отдельных исследованиях применялся адаптированный вопросник Кокрановского сотрудничества [7].

Критерии эффективности

Клиническая эффективность оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Определяли количество пациентов, достигших 20, 50 и 70% улучшения. Эти показатели использовались для оценки сравнительной эффективности терапии [8].

Извлечение данных и непрямо сравнение

Для непрямого сравнения отбирались плацебоконтролируемые двойные слепые РКИ продолжительностью минимум 24 нед. Проводилась оценка сопоставимости по следующим исходным характеристикам: пол, возраст, раса, длительность заболевания; *критериям включения*: активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных факторов, как >3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах либо положительный тест на ревматоидный фактор (РФ) или антицитруллиновые антитела (АЦА), >6 болезненных и >6 припухших суставов. *Критерием исключения* была терапия МТ в анамнезе, допускалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), низких доз глюкокортикоидов (ГК).

Оценка эффективности по ACR – это дихотомическая переменная (улучшение есть или его нет), поэтому результаты исследования представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет произведен на основании опубликованных данных в отобранных публикациях. Для непрямого сравнения использовалась методология, предложенная Н.С. Vucher и соавт. [9]. Схема, проведенного непрямого сравнения представлена на рис. 1.

Результаты. Данные, полученные при систематическом поиске и отборе публикаций с указанием причин исключения представлены на рис. 2. Методология проведения данного этапа исследования соответствовала положениям инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)» [10]. Было отобрано 2 РКИ, сопоставимых по дизайну и исходным характеристикам пациентов, в которых оценивалась эффективность фармакотерапии раннего РА по критериям ACR 20/50/70 у «МТ-наивных» пациентов.

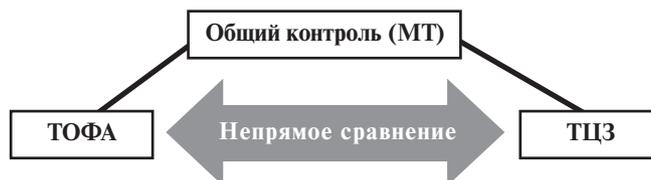


Рис. 1. Схема непрямого сравнения эффективности ТОФА и ТЦЗ при лечении РА.

Сплошные линии – прямые сравнения между ТОФА и МТ, ТЦЗ и МТ

Отобранные исследования имели схожий дизайн, соответствующий критериям поиска. Исследование Function – многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность внутривенной терапии ТЦЗ в сравнении с МТ. Пациенты были распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1. Применение НПВП или ГК в дозе не более 10 мг преднизолона или его эквивалента было возможным [11]. В двойном слепом РКИ ORAL Start изучались эффек-

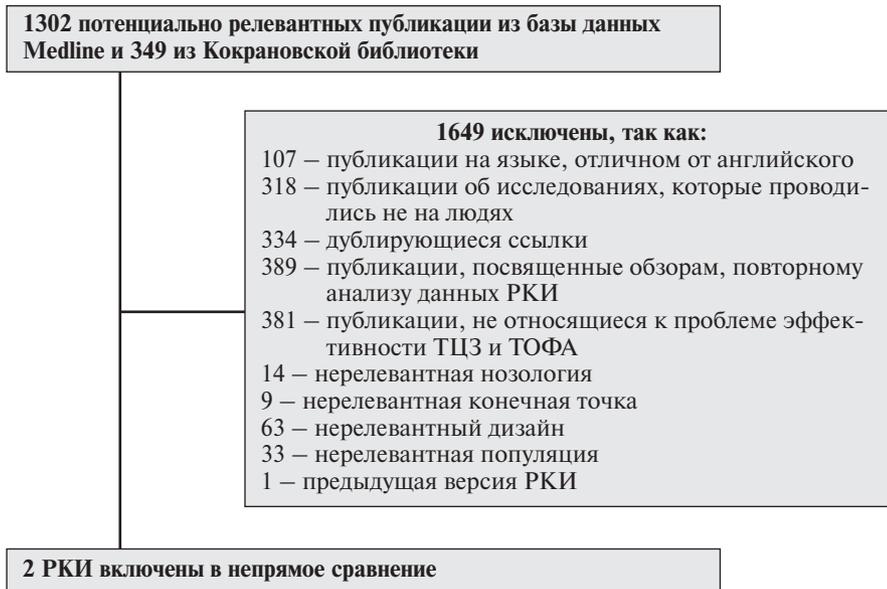


Рис. 2. Блок-схема PRISMA данного исследования

Таблица 1. Оценка уровня риска СО в сравниваемых РКИ (0 – низкий риск, 1 – неопределенный, 2 – высокий), итоговые оценки риска (А, В, С) в соответствии с Кокрановскими критериями

Параметр	ТЦЗ [11]	ТОФА [13]
Метод рандомизации	0	0
Соккрытие рандомизации	0	0
«Ослепление» пациентов и медицинского персонала	0	0
«Ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0
Пропуск данных в исходах	0	0
Представление результатов исследования	0	0
Конфликт интересов	2	2
Общая оценка	С	С

тивность и безопасность пероральной формы ТОФА, в качестве контроля применялся МТ. Пациентам могла назначаться сопутствующая симптоматическая терапия НПВП и ГК в невысоких дозах. Было найдено две версии публикации, посвященные данному РКИ, в первоначальной версии нет деления на подгруппы в зависимости от длительности заболевания [12]. Мы использовали для анализа данные более поздней работы R.M. Fleischmann и соавт. [13], поскольку в ней были отдельно представлены данные о «МТ-наивных» пациентах с ранним РА (до 1 года) и развернутым РА (более 1 года).

В отобранных исследованиях была проведена оценка риска возникновения СО с использованием специального вопросника, разработанного Кокрановским сотрудничеством. При анализе по шести доменам было установлено, что данные исследования стоит рассматривать как имеющие низкий риск возникновения СО (А). При адаптации и валидации этого вопросника в нашей стране О.Ю. Ребровой и соавт. [7] внесено предложение дополнить его

седьмым доменом, в котором бы проводилась оценка конфликта интересов. Если при публикации результатов РКИ в статье в качестве авторов работы указаны сотрудники компании-производителя или автор получал персональные гранты от производителя препарата, то возникший конфликт интересов должен рассматриваться как дополнительный источник СО и по этому домену риск СО оценивается как высокий. Оценив конфликт интересов во включенных в анализ исследованиях, мы изменили итоговую оценку риска возникновения СО. В исследовании ТОФА ORAL Start в качестве соавторов публикации были указаны сотрудники компании, спонсировавшей исследование. В исследовании ТЦЗ Function авторы публикации получали персональные гранты от компании-спонсора, кроме того, два автора были сотрудниками компании-производителя. Итоговые оценки приведены в табл. 1, уровень оценки был понижен до С, что подразумевает высокий риск СО в данных работах.

Для проведения непрямого сравнения были использованы данные об эффективности двух групп лечения из РКИ Function: ТЦЗ 8 мг/кг + плацебо и МТ + плацебо, а из РКИ ORAL Start трех подгрупп: ТОФА 10 мг 2 раза в день + плацебо; ТОФА 5 мг 2 раза в день + плацебо и МТ + плацебо. В табл. 2 представлены данные об исходных характеристиках пациентов, включенных в не прямое сравнение. Часть исходных характеристик не удалось сравнить, поскольку они отсутствовали в опубликованных результатах

одного из РКИ. В исследовании ТЦЗ не были указаны данные о расовой принадлежности пациентов в сравниваемых группах. В работе R.M. Fleischmann и соавт. [13] отсутствует информация об исходном уровне СОЭ в разных группах пациентов.

При проведении непрямого сравнения в качестве критерия эффективности использовалась доля пациентов, у которых спустя 52 нед исследования наблюдалась положительная динамика в соответствии с критериями ACR 20/50/70. Необходимо отметить, что монотерапия обоими препаратами продемонстрировала превосходство над монотерапией МТ. Данные об эффективности, полученные в РКИ, представлены в табл. 3.

Результаты непрямого сравнения ТОФА и ТЦЗ (общий контроль – МТ) после 52 нед терапии у «МТ-наивных» пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА представлены в табл. 4. Частота достижения ACR50 и ACR70 была статистически меньшей у пациентов, принимавших ТЦЗ, в сравнении с пациентами, получавшими ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Не

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

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в РКИ, отобранных для сравнения

Параметр	G.R. Burmester и соавт. [11]		R.M. Fleischmann и соавт. [13]		
	ТЦЗ	МТ	5 мг	10 мг	МТ
Женский пол, %	75	80	73,1	78,3	81,3
Возраст, годы	49,9	49,6	48,1	48,1	47,9
Длительность заболевания, годы	0,5	0,4	0,32	0,31	0,35
Число болезненных суставов (из 68)	28,7	27,4	26,0	25,2	24,7
Число припухших суставов (из 66)	16,5	16,2	15,9	16,0	17,8
РФ+, %	90	89	82,6	80,2	83,2
АЦА+, %	86	86	85,1	82,6	79,4
СРБ, мг/дл	24,8	23,1	22,7	21,0	24,9

Примечание. Данные представлены в виде среднего (Me), если не указано иначе.

Таблица 3. Данные об эффективности ТЦЗ и ТОФА и общего контроля (МТ) после 52 нед фармакотерапии

Улучшение по критериям ACR	G.R. Burmester и соавт. [11]		R.M. Fleischmann и соавт. [13]		
	ТЦЗ (n=292)	МТ (n=229)	5 мг (n=201)	10 мг (n=207)	МТ (n=107)
ACR20	65,4	58,5	70,41	71,43	49,06
ACR50	50,7	41,5	52,04	58,13	30,19
ACR70	37,0	29,3	33,67	40,39	16,04

Таблица 4. Непрямое сравнение эффективности ТЦЗ и ТОФА

Сравнение	ОР (95% ДИ)		
	ACR20	ACR50	ACR70
ТЦЗ/ТОФА 5 мг	0,79 (0,62; 1,01)	0,71 (0,49; 1,02)	0,49 (0,35; 1,00)
ТЦЗ/ТОФА 10 мг	0,78 (0,61; 1,00)	0,63 (0,44; 0,90)	0,49 (0,29; 0,83)

выявлено статистически значимой разницы в достижении ответа по ACR20/50/70 между ТОФА 5 мг и ТЦЗ 8 мг/кг.

Обсуждение. Результаты всех отобранных РКИ показали, что применение ТЦЗ и ТОФА по сравнению с МТ ведет к более высокой частоте ответа по критериям ACR20/50/70. Однако риск возникновения систематической ошибки в обоих исследованиях достаточно высокий. Необходимо понимать, если мы подвергаем сомнению достоверность результатов РКИ, дискуссионным остается вопрос о выраженности эффекта, а не об отсутствии разницы между препаратом и контролем.

При прямом сравнении ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг не выявлено разницы в частоте достижения ответа по критериям ACR20, 50 и 70. Тем не менее наблюдается статистически не подтвержденная тенденция к тому, что ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в сутки эффективнее, чем ТЦЗ в дозе 8 мг/кг.

Результаты непрямого сравнения ТОФА 10 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг показали, что терапия ТЦЗ ассоциирована с более низкой частотой ответа по критериям ACR50 (на 37%): ОР – 0,63; 95% ДИ – 0,44–0,90 и ACR70 (на 51%):

ОР – 0,49; 95% ДИ – 0,29–0,83 по сравнению с таковой ТОФА. При отсутствии прямых сравнительных исследований между этими препаратами проведенный нами анализ является единственным инструментом, позволяющим сравнить эффективность ТЦЗ и ТОФА у «МТ-наивных» пациентов с ранним тяжелым и среднетяжелым РА.

Наши данные не совпадают с результатами работы F. Buckley и соавт. [14]. Эти авторы провели сетевой мета-анализ 28 исследований, в которых оценивалась эффективность ТЦЗ, ингибиторов фактора некроза опухоли α и ТОФА в режиме монотерапии и комбинированной терапии у пациентов с РА, не отвечающих на стандартные БПВП. Соответственно, исследование F. Buckley и соавт. было направлено на выявление предпочтительного препарата второй линии. Мы же сфокусировали внимание на определении наиболее эффективного препарата первой линии.

Ограничением нашего исследования является использование данных РКИ, которые финансировались компанией-производителем, что связано с высоким риском СО. Кроме того, непонятно, какова будет эффектив-

ность ТЦЗ при длительном применении. В результате анализа данных регистра CORRONA отмечены снижение эффективности терапии и высокая частота прерывания лечения ГИБП [15].

Для уточнения данных полученных в нашей работе требуются как дополнительные прямые сравнительные исследования, так и анализ данных из регистров.

Выводы. Полученные в ходе непрямого сравнения данные свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном

эффекте монотерапии ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ТЦЗ 8 мг/кг/сут у пациентов с ранним (до 1 года) тяжелым и среднетяжелым РА, не получавших ранее МТ. В то же время не выявлено статистически значимых различий в эффективности по критериям АСР между ТОФА 5 мг 2 раза в сутки и ТЦЗ 8 мг/кг. Единственной альтернативой представленным доказательствам данного исследования является проведение прямого сравнительного РКИ этих препаратов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Nies JA, Gaujoux-Viala C, Tsonaka R, et al. When does the therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis close? A study in two early RA cohorts. *EULAR 2014: Scientific Abstracts 2014*;73(Suppl 2). doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5266.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
3. 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
4. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
5. 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
6. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):4–12. [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(5):4–12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582
7. Реброва ОЮ, Федяева ВК, Хачатрян ГР. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015;(1):9–17. [Rebrova OYu, Fedyeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the questionnaire for the assessment of risk of bias in randomized controlled trials. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2015;(1):9–17. (In Russ.)].
8. Горайнов СВ, Авксентьева МВ, Омеляновский ВВ. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: непрямоe сравнение. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;(4):9–17. [Gorainov SV, Avksent'eva MV, Omel'yanovskii VV. The clinical efficacy of biologic drugs for juvenile rheumatoid arthritis: indirect comparison. *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2011;(4):9–17. (In Russ.)].
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683–91.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336–41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007. Epub 2010 Feb 18.
11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1081–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628. Epub 2015 Oct 28.
12. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2377–86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
13. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016 Jul 26;2(2):e000262. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000262. eCollection 2016.
14. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, et al. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 May;21(5):409–23.
15. Strand V, Williams S, Miller PS, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):OP0064.

Поступила 13.02 2017

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

Изменение концепции спондилоартритов: особенности преподавания в условиях смены парадигмы в отдельной области медицинских знаний

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

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

Цель статьи – на примере развития концепции спондилоартритов (SpA) показать особенности преподавания этого раздела клинической медицины в условиях появления новых знаний и наметить пути внедрения новых данных в практику преподавания.

Материал и методы. На первом этапе исследования с помощью электронных ресурсов PubMed, MedLine, e-library выполнен поиск статей, соответствующих теме исследования, опубликованных с января 1951 г. по январь 2017 г., по ключевым словам: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реабилитационная помощь, болезнь Бехтерева. Оценены основополагающие моменты патогенеза, диагностики, лечения SpA, нуждающиеся во внедрении в педагогический процесс.

На втором этапе на основе проанализированных данных разработаны предложения, позволяющие оптимизировать преподавание концепции SpA в клинике внутренних болезней.

Результаты. Анализ данных литературы позволил определить основные положения новой концепции SpA и пути ее внедрения в практику преподавания в медицинских вузах и на этапе последипломного усовершенствования врачей.

Ключевые слова: спондилоартриты; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; преподавание; изменение парадигмы.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Сергеева ВА, Ребров АП. Изменение концепции спондилоартритов: особенности преподавания в условиях смены парадигмы в отдельной области медицинских знаний. Современная ревматология. 2017;11(2):30–33.

Changing the concept of spondyloarthritis: Characteristics of teaching when changing the paradigm in a particular area of medical knowledge
Gaydukova I.Z., Sergeeva V.A., Rebrov A.P.

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

Objective: to show the characteristics of teaching this area of clinical medicine in the context of new knowledge and to identify ways of introducing new data into teaching practice by the example of development of the concept of spondyloarthritis (SpA).

Material and methods. At Stage 1, by using the keywords: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, rehabilitation care, and Bechterew's disease, the articles published in January 1951 to January 2017 were sought in the electronic resources PubMed, MedLine, and e-library. The fundamental aspects of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of SpA, which need to be introduced into a pedagogical process, were assessed. At Stage 2, by using the analyzed data, the authors proposed to optimize the teaching of the SpA concept in the clinical presentations of visceral diseases.

Results. Analysis of the data available in the literature could determine the key points of the new concept of SpA and the ways of its introduction into teaching practice at medical universities and during postgraduate training of physicians.

Keywords: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; teaching; changing the paradigm.

Contact: Inna Zurabievna Gaydukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaydukova IZ, Sergeeva VA, Rebrov AP. Changing the concept of spondyloarthritis: Characteristics of teaching when changing the paradigm in a particular area of medical knowledge. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):30–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-30-33>

Клиническая медицина является постоянно обновляющейся областью знаний, поэтому и медицинское образование – непрерывный процесс и врач должен совершенствовать свои знания на протяжении всего периода работы [1]. Изменение знаний в рамках различных разделов клинической медицины может происходить эволюционно или носить революционный характер. В ходе эволюционного накопления знаний новая информация дополняет уже имею-

щиеся знания, при этом основа знаний остается неизменной или подвергается незначительным изменениям.

Система преподавания в клинической медицине адаптирована к эволюционным изменениям знаний – новая информация постоянно включается в программы дипломного и последипломного обучения, и в течение 5–6 лет соответствующие группы студентов и врачей получают информацию о произошедших изменениях.

Революционное изменение знаний приводит к глобальному пересмотру основных взглядов на проблему, происходит смена концепции (парадигмы) [1–3]. В качестве примера можно привести радикальное обновление представлений о бронхиальной астме, произошедшее в 1992 г. после опубликования Глобальной инициативы по диагностике и лечению этого заболевания (GINA). В течение 5–6 лет полностью менялись подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы и параллельно – программы обучения студентов и врачей различных специальностей, после чего наступил этап очередного эволюционного накопления знаний.

Революционное изменение взглядов на заболевания позвоночника происходило дважды за последнее столетие. Первое изменение парадигмы относится к концу XIX – началу XX вв., когда среди больных остеохондрозом В.М. Бехтерев, А. Штрюмпель и П. Мари независимо друг от друга выделили пациентов с анкилозирующим спондилитом – АС (болезнь Бехтерева–Штрюмпеля–Мари) [4]. Второй раз концепция была пересмотрена в конце XX – начале XXI вв., когда стало очевидным, что АС – не единственный спондилоартрит, а частный случай аутовоспалительных заболеваний позвоночника (СпА). Это открытие привело к глобальному пересмотру взглядов на патогенез СпА, подходы к их диагностике и лечению.

Цель исследования – на примере СпА изучить особенности преподавания отдельного раздела клинической медицины в условиях изменения парадигмы и наметить пути внедрения новых данных в практику преподавания.

Материал и методы. На первом этапе исследования с помощью электронных ресурсов PubMed, MedLine, e-library выполнен поиск статей, соответствующих теме исследования (включены статьи с января 1951 г. по январь 2017 г.), по ключевым словам: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реабилитационная помощь, болезнь Бехтерева. Оценены основополагающие положения патогенеза, диагностики, лечения СпА, нуждающиеся во внедрении в педагогический процесс.

На втором этапе на основе проанализированных данных разработаны предложения, позволяющие оптимизировать процесс преподавания концепции СпА в клинике внутренних болезней.

Результаты. Найдены ссылки на 16 562 работы, из которых в анализ включена 531 статья на русском и английском языках. Статьи, не отвечающие требованиям запроса, неполные статьи были исключены из анализа.

Установлено, что с 1990 г. произошли следующие *кардинальные изменения*:

1. Получены новые данные о патогенезе СпА, изучены механизмы ремоделирования опорно-двигательного аппарата, характерные только для этой группы заболеваний, и их взаимосвязь с изменением работы сигнальных молекул костного ремоделирования, интерлейкинов, молекул межклеточного взаимодействия [5–11].

2. Разработана новая концепция СпА, включающая понятие «аксиальная форма» и «периферические формы», внедрено новое понятие «нерентгенологический спондилоартрит» [5–11].

3. Разработаны классификационные критерии СпА, включающие понятие «воспалительная боль в спине» и новые методы визуализации (магнитно-резонансная томография – МРТ), генетические методы (типирование носитель-

ства В27-локуса комплекса гистосовместимости человека – HLA-B27) [5–11].

4. Разработана стратегия лечения до достижения цели (Treat to target), в которой впервые в качестве цели лечения СпА обозначена ремиссия или, при невозможности ее достижения, низкая активность заболевания [12, 13].

5. Определены новые подходы к назначению ранее применявшихся препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и принципы назначения новых лекарственных молекул, действие которых направлено на основные звенья патогенеза СпА (ингибиторы фактора некроза опухоли α – иФНО α , ингибиторы интерлейкинов и др.) [12–13].

После обозначения основных изменившихся положений стала очевидной необходимость их включения в программы обучения в медицинских вузах, а также в программы постдипломной подготовки ревматологов, терапевтов, неврологов и других специалистов, участвующих в ведении пациента с хронической болью в спине. Вместе с тем понятно, что обозначенные положения не вытекают из ранее существовавших представлений о болезни, а во многом замещают их. Это определяет необходимость выделения положений, не соответствующих современным представлениям о СпА, и исключения их из современной практики.

К таким положениям относятся:

1. Понятие о преобладании среди больных СпА мужчин.
2. Понятие об обязательном носительстве HLA-B27-антигена при СпА.
3. Понятие об обязательном ограничении подвижности позвоночника и формировании его специфической деформации (поза «просителя», плоская спина) при АС.
4. Понятие о назначении НПВП только коротким курсом.
5. Понятие о недостижимости ремиссии при СпА.

Очевидны *направления дальнейшего развития концепции СпА*:

1. Разработка диагностических критериев СпА.
2. Создание методики оценки риска неблагоприятного прогноза и структурного прогрессирования при СпА, в том числе применимой на ранних стадиях болезни.
3. Совершенствование диагностических процедур, направленных на раннюю диагностику СпА (например, определение структурных изменений при МРТ, характерных для сакроилиита).
4. Оптимизация схем ведения пациентов для достижения максимальной эффективности и безопасности лечения [14–16].

5. Четкое определение понятия «ремиссия» для аксиальных и периферических СпА [13].

6. Определение особенностей оценки кардиоваскулярного, желудочно-кишечного риска у больных СпА и тактики ведения пациентов с коморбидностью.

Все эти направления уже разрабатываются, они будут изменяться эволюционно, не входя в противоречие с существующими подходами.

Учитывая глобальный характер произошедших изменений концепции СпА, *для оптимизации процесса преподавания этого раздела медицины необходимы следующие меры*:

1. Утверждение и одобрение основных положений новой концепции профессиональными сообществами, в пер-

вую очередь Ассоциацией ревматологов России и Российским научным медицинским обществом терапевтов. Привлечение членов Российского кардиологического общества, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества нефрологов России, обществ по изучению боли и других медицинских организаций для согласования вопросов коморбидности и безопасности лечения.

2. На основе подготовленных и утвержденных документов создание обучающего материала в печатном и электронном виде (методические пособия, учебники, симуляционные средства, тренажеры, средства контроля знаний и др.).

3. Распространение информации об изменении концепции среди профессорско-преподавательского состава и студентов медицинских вузов, врачей соответствующих специальностей и предоставление им методического материала.

Целесообразно обсудить вопрос о выборе специалистов, в первую очередь нуждающихся в получении новой информации. Важно также определить объем информации, необходимой для предоставления врачам различных специальностей. Очевидно, что полный объем информации должны получить ревматологи, именно они обязаны владеть всеми навыками диагностики и лечения СпА. Ревматолог должен уметь оценить текущую активность болезни, эффективность и безопасность терапии, определить необходимость ее изменения и частоту мониторинга состояния больного. В то же время терапевты, семейные врачи, неврологи должны владеть терминологией СпА [9], навыками распознавания боли в спине воспалительного характера [5–7] и других стигм СпА [5–9] для своевременного направления больного на консультацию к ревматологу и ранней диагностики болезни. Кроме того, эти специалисты должны обеспечить безопасность лечения (своевременное выявление нежелательных явлений лекарственных препаратов и коррекция терапии), что входит в задачи также врачей смежных терапевтических специальностей.

Врачи лучевой диагностики должны иметь информацию о МРТ-признаках активного сакроилиита и рентгенологических стадиях сакроилиита, что важно для постановки диагноза аксиального СпА [5–6]. Требует обсуждения необходимость обучения ревматологов навыкам распознавания сакроилиита по данным МРТ, стандартной и компьютерной томографии.

Обсуждение. Развитие науки происходит неравномерно — периоды постепенного накопления и дополнения знаний в рамках общепринятой концепции сменяются ее коренными изменениями [1]. Процесс изменения базовых знаний имеет ряд особенностей, определяющих сложности их восприятия и как следствие — трудности преподавания. Во-первых, смена концепции происходит не за один день, ее формирование и внедрение требуют определенного времени. Сначала появляется новая информация, которая не объясняется существующими знаниями и плохо укладывается в принятые представления — «головомломка», по определению Т.С. Куп [1–3]. В этот момент новые знания имеют много противников, даже среди экспертов в изучаемой области, так как давно знакомая концепция проще и понятней, а новая идея, как правило, имеет недостаточно доказательств и т. д. В этот период распространение новых знаний в широкой аудитории представляется не вполне целесообразным,

так как она еще не готова их воспринять. Преждевременное представление не окрепшей, не имеющей достаточного количества доказательств концепции может привести к обратному эффекту — отказу от нее на долгое время. Разумно продолжать деятельность в рамках существующих убеждений, параллельно собирая новую информацию и предпринимая попытки объяснить новые данные в рамках прежней парадигмы. Новые данные могут вписаться в нее в качестве уточнения/пояснения, и развитие изучаемого вопроса продолжится эволюционно. Но может получиться и так, что новые данные не будут укладываться в рамки существующей концепции, будут дополнены достаточным объемом новой информации и послужат формированию новой парадигмы, способной заменить старую. На этом этапе происходит активное обсуждение новой информации экспертами, ее переосмысление и формирование новой концепции. В течение некоторого времени эта новая концепция нестабильна, в нее вносятся изменения и дополнения. И пока новые взгляды постепенно приходят на смену старым, информация о происходящих изменениях частично (через печатные и устные источники) доводится до медицинской общественности. Наконец, наступает момент, когда достаточно устойчивая новая парадигма показывает свою жизнеспособность, становится понятно, что новые подходы могут оптимизировать лечение и ведение пациентов, улучшить качество их жизни, — тогда подавляющее большинство экспертов и специалистов, занимающихся этой проблемой, принимают новую парадигму и начинают использовать ее в своей практике.

Формирование новой концепции СпА проходило с 2006 по 2016 г. И сегодня учение о СпА находится на таком этапе, когда большая часть врачей, в том числе смежных специальностей, студентов вузов еще не знакомы или знакомы частично с произошедшими изменениями. Безусловно, такое положение создает ряд неудобств. Во-первых, пациенты и студенты получают разноречивую, порой противоположную информацию из разных источников (медицинская пресса, лекции, книги и др.), от врачей и преподавателей, что снижает приверженность лечению и учебе. Во-вторых, остается проблема максимально быстрого и одновременно ознакомления врачей и преподавателей с новыми знаниями в условиях продолжающегося формирования и, следовательно, изменения некоторых положений концепции. На фоне одномоментного существования прежних и новых взглядов на концепцию СпА невозможен или крайне затруднен адекватный контроль качества знаний медицинского специалиста по изучаемой проблеме. В связи с этим представляется разумным формирование версии новой концепции профессиональными сообществами. Только такой подход будет залогом будущего единообразия получаемых знаний и позволит контролировать их качество. Особое внимание на данном этапе следует уделить устаревшим положениям, потому что только изменение приверженности врача определенным позициям может привести к изменению его поведения в отношении больного. Так, врач никогда не поставит диагноз АС женщине, пока убежден в том, что этой болезнью страдают исключительно мужчины.

Еще одной проблемой является отставание некоторых положений, регламентирующих документов от развития медицинской мысли. Например, действия врача, назначающего НПВП на длительный срок согласно новым представ-

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

лениям, противоречат аннотации лекарственного средства. Возникают сложности с присвоением кодов болезни в рамках МКБ, так как пересмотры МКБ отстают от современных реалий. Указанные проблемы являются уже темой отдельного обсуждения.

Выводы. Изменение концепции СПА является примером смены парадигмы в отдельной области медицинских знаний, потребовавшей внесения соответствующих изменений в процесс преподавания указанного раздела.

С учетом быстрого (революционного) характера изменения существующих представлений о СПА для обеспечения единообразия преподавания и контроля знаний основы новой концепции должны быть одобрены профессиональными ассоциациями. После этого может быть реализован полный комплекс мер по внедрению изменений в учебный процесс (додипломный и последипломный этапы подготовки и усовершенствования врачей).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Kun TC, editor. The Structure of Scientific Revolutions. Chicago: University of Chicago Press; 1962.
2. Popper KR, editor. The Logic of Scientific Discovery. Ninth impression. London: Hutchinson; 1966.
3. Feysrabend PK, Maxwell G, editors. A Theorem on Truth-Content. In: Mind, Matter, and Method. London: Hutchinson; 1966. P. 343-53.
4. Lenoх F. History of Struempell-Bechterev-Pierre Marie's ankylopoietic spondyloarthritis. *Reumatismo*. 1964 Sep-Oct;16:373-5.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landew OR, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
8. 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;27(4):361-8. doi:10.1002/art.1780270401.
9. Эрдес ШФ, Бадюкин 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. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
10. Гайдюкова ИЗ, Акулова АИ, Апаркина АВ, Ребров АП. Диагностика спондилоартритов: нужны ли нам новые критерии? Современная ревматология. 2015;9(1):24-30. [Gaidukova IZ, Akulova AI, Aparkina AV, Rebrov AP. Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):24-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-24-30
11. Ребров АП, Гайдюкова ИЗ. Ответ на «Комментарии к статье «Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?»», опубликованные в журнале «Современная ревматология». Современная ревматология. 2015;9(4):106-7. [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Reply to «Comments to the paper «Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria?»» published in the journal «Sovremennaya Revmatologiya». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):106-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-106-107
12. Schoels MM, Braun J, Dougados M, et al. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203860.
13. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Шувалова АА. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы. Современная ревматология. 2016;10(1):48-51. [Gaidukova 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
14. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций 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(Suppl. 1):67-74. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74
15. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин 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(Suppl. 1):75-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79
16. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Мухина РГ, Салихов ИГ. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):183-6. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Mukhina RG, Salikhov IG. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):183-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-183-186.

Поступила 1.02.2017

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.

Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра)

Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.

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

Представлен опыт ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» по выявлению и ведению пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой – ССЛ (*Familial Mediterranean Fever, FMF*).

Цель исследования – описать особенности течения заболевания у пациентов с ССЛ в России и сопоставить их с данными, полученными при изучении турецкой и армянской популяций, в которых наблюдается высокая частота этого заболевания.

Пациенты и методы. В исследование включено 23 пациента с достоверным диагнозом ССЛ, удовлетворявших турецким педиатрическим критериям (F. Yalcinkaya и соавт.) и/или критериям A. Livnech и соавт. и имевших две одинаковые мутации (гомозиготность) или две разные мутации (компаунд-гетерозиготность) гена MEFV. Пациентов мужского пола было 9, женского пола – 14. Возраст больных на момент обращения составил от 4,5 до 36 лет. Возраст дебюта ССЛ – от 2 мес до 15 лет (в среднем – $3,2 \pm 2,3$ года).

Результаты. При обследовании установлено, что 18 (78,3%) пациентов были армянами, 3 – представителями народов Северного Кавказа (1 – даргинка, 1 – аварец, 1 – ингуш/кабардинец), 1 – грек/грузин и 1 – русская, имевшая предков армян и евреев.

Самым частым проявлением ССЛ были повторяющиеся эпизоды лихорадки – 22 (95,7%) пациента, второе место занимала сопровождавшая лихорадку боль в животе – 19 (82,6%), далее следовали боль в грудной клетке – 11 (47,8%), поражение опорно-двигательного аппарата – 16 (69,6%), поражение кожи – 7 (30,4%). У всех пациентов атаки сопровождались повышением уровня острофазовых показателей. Отмечена высокая доля пациентов, у которых ССЛ сочеталась с другими ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями (ювенильным хроническим артритом, хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом, острой ревматической лихорадкой) – 7 (30,4%).

22 (95,6%) пациента получали колхицин. 2 (8,7%) больным с коморбидной патологией был назначен ингибитор фактора некроза опухоли этанерцепт, отмечался выраженный терапевтический эффект.

Выводы. Хотя большинство наших пациентов были армяне, заболевание выявлено также у лиц, относящихся к народам Северного Кавказа и Закавказья, и 1 русской пациентки. В целом наблюдалась достаточно типичная картина заболевания. Обращали на себя внимание значительная частота поражения суставов и высокая доля пациентов с коморбидной ревматической патологией. Важным с диагностической точки зрения является повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки заболевания, что в сочетании с клинической картиной и этнической характеристикой пациентов позволяет заподозрить диагноз ССЛ.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; особенности течения; российская популяция; диагностика; лечение.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017;11(2):34–40.

Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center

Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper gives the experience of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in identifying and managing patients with familial Mediterranean fever (FMF).

Objective: *to describe the features of the disease in patients with FMF in Russia and to compare them with the data obtained in the study of Turkish and Armenian populations with a high incidence of this disease.*

Patients and methods. *The investigation enrolled 23 patients with a documented diagnosis of FMF who met the Turkish pediatric criteria (F. Yalcinkaya et al.) and/or the criteria described by A. Livnech et al. and had two identical mutations (homozygosity) or two different mutations (compound heterozygosity) in the MEFV gene. Among the patients there were 9 men and 14 women. The age of the patients at the time of treatment was 4.5 to 36 years. Their age at onset of FMF was 2 months to 15 years (mean age, 3.2 ± 2.3 years).*

Results. *The examination established that 18 (78.3%) patients were Armenians, 3 were representatives of the North Caucasus peoples (a Darghin woman, an Avar man, and an Ingush/Kabardian man), a man from mixed (Greek/Georgian) marriage, and a Russian woman whose ancestors were Armenian and Jewish.*

The most common manifestation of FMF were recurrent episodes of fever (22; 95.7%); abdominal pain with fever ranked second (19; 82.6%), followed by chest pain (11; 47.8%), locomotor apparatus lesion (16; 69.6%), and skin lesions (7; 30.4%). The episodes were accompanied by increased

levels of acute phase markers in 100% of the patients. There were a high proportion of patients, in whom FMF was concurrent with other rheumatic and autoinflammatory diseases (juvenile chronic arthritis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, and acute rheumatic fever) (7; 30.4%). Twenty-two (95.6%) patients received colchicine; the tumor necrosis factor inhibitor etanercept was prescribed in 2 (8.7%) patients with comorbidity; there was a pronounced therapeutic effect.

Conclusion. Although the majority of our patients were Armenians, the disease was also identified in those belonging to the peoples of the North Caucasus and Transcaucasia and in one Russian female patient. There has generally been a fairly typical picture of the disease. The considerable frequency of joint damage and the high proportion of patients with comorbid rheumatic diseases have engaged our attention. From a diagnostic point of view, of importance is the elevated level of acute phase markers during a disease attack, which in combination with the clinical and ethnic characteristics of patients allows the diagnosis of FMF to be suspected.

Keywords: familial Mediterranean fever; peculiarities of the course; Russian population; diagnosis; treatment.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):34–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-34-40>

В настоящее время во всем мире растет интерес к новому разделу внутренней медицины — аутовоспалительным заболеваниям (АВЗ), в основе которых лежит патология системы естественного (врожденного) иммунитета. АВЗ — гетерогенная группа редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Среди АВЗ первой была описана семейная средиземноморская лихорадка — ССЛ (Familial Mediterranean Fever, FMF). Другое название данной нозологии, ранее принятое в отечественной литературе, — «периодическая болезнь». Также для ССЛ была выявлена генетическая причина и, таким образом, установлена ее моногенная природа [2–5]. Именно ССЛ послужила моделью для изучения и понимания АВЗ.

ССЛ представляет собой наследственное моногенное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и обусловленное мутацией гена *MEFV* (расположен на коротком плече 16-й пары хромосом). Характеризуется периодически повторяющимися атаками фебрильной лихорадки и сильной болью в животе, грудной клетке, артритом, кожными симптомами и другими более редкими системными проявлениями [4, 5]. Атаки заболевания сопровождаются значительным подъемом уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Вне атак пациенты чувствуют себя здоровыми. Основным осложнением ССЛ, определяющим прогноз, является АА-амилоидоз почек [6–9].

Как и при других классических АВЗ, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы, TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome), ведущую роль в механизмах нарушения цитокиновой регуляции при ССЛ играет гиперпродукция интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) [10, 11]. Кроме того, у пациентов с ССЛ во время атак отмечается нарастание уровня фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, ИЛ8 [12, 13]. Эти сведения имеют принципиальное значение для понимания таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у пациентов с ССЛ.

Если АВЗ считается редким заболеванием, то к ССЛ такая характеристика наименее применима. И с этим связана еще одна особенность ССЛ: эта болезнь распространена преимущественно в определенных этносах. Так, в турецкой

популяции частота ССЛ варьирует от 1/400 до 1/1000. В Турции число таких больных составляет около 100 тыс. на 70 млн жителей, в Армении — 1 на 500 жителей [14, 15]. Другими популяциями с высокой встречаемостью ССЛ являются евреи-сефарды и арабы [16–18]. Однако распространенность ССЛ не ограничивается только этими этносами. Во многом благодаря многовековой миграции населения с мутацией гена *MEFV* болезнь распространилась по всему миру и сегодня нередко встречается в европейских странах: Греции, Италии (преимущественно Южной), Испании, Франции, Германии [19, 20]. Имеются сообщения о случаях ССЛ в таком удаленном от Средиземноморья регионе, как Дальний Восток (Япония) [21]. Накопление эпидемиологических данных позволило скорректировать оценку числа больных ССЛ в мире: заболеванием страдает около 200 тыс. пациентов [22].

Несомненно, проблема ССЛ актуальна для российской медицины, поскольку население России формировалось как полиэтничное сообщество. Около двух столетий в состав России входила Армения, и множество армян проживает в нашей стране в настоящее время. Более двух столетий продолжает входить в состав России Северный Кавказ, среди жителей нашей страны, особенно ее южных регионов, немало греков. На протяжении веков происходило смешение этносов. Поэтому представляет интерес изучение ССЛ в российской популяции, в частности, таких ее аспектов, как региональные особенности клинической картины и течения, возраст дебюта, этнический состав пациентов. Почти у 75–89% пациентов ССЛ возникает в возрасте до 20 лет, и эта проблема также нуждается в тщательном исследовании, что особенно важно для специалистов педиатрического профиля [6, 7, 9].

Подробно патогенез и клиническая картина ССЛ рассмотрены в наших предыдущих публикациях [8, 9]. В настоящей работе изложены собственные данные.

Цель исследования — описать особенности течения заболевания у пациентов в России и сопоставить их с данными, полученными в популяциях со значительным распространением ССЛ (турецкой и армянской).

Пациенты и методы. В исследование включено 23 пациента с достоверным диагнозом ССЛ, удовлетворявших турецким педиатрическим критериям (F. Yalcinkaya и соавт.) [23] и/или критериям A. Livnech и соавт. [24] и имевших два мутантных гена *MEFV* (гомозиготность или компаунд-гете-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

розиготность). 9 (39%) пациентов были мужского пола и 14 (61%) – женского. Возраст больных на момент обращения составил от 4,5 до 36 лет. Возраст дебюта ССЛ – от 2 мес до 15 лет (в среднем – $3,2 \pm 2,3$ года). В возрасте до 1 года заболевание началось у 1 (4,3%) пациента, от 1 до 5 лет – у 13 (56,5%), от 5 до 12 лет – у 5 (21,7%) и от 12 до 18 лет – у 4 (17,4%). Интервал между началом заболевания и установлением диагноза достигал 4 мес – 31 года. Этнический состав пациентов представлен в табл. 1.

Результаты. У 22 (95,6%) пациентов имела место периодически повторяющаяся лихорадка от $38,0$ до $40,5$ °С. У 1 пациента атаки сопровождались субфебрильной температурой ($>37,0$ °С). Продолжительность лихорадочных атак – от 3 ч до 5 дней. В «классический» интервал (12–72 ч) продолжительность лихорадочных эпизодов укладывалась у 17 (73,9%) пациентов. Интервалы между атаками значительно варьировали, составляя от 2 нед до 6 мес. У многих пациентов в процессе заболевания, до назначения терапии, интервалы между атаками также менялись. Интенсивная боль в животе во время атак имела место у 19 (82,6%) пациентов, боль в грудной клетке – у 11 (47,8%), при этом у 8 (34,8%) обследованных отмечалось сочетание боли в животе и боли в грудной клетке (смешанная торакоабдоминальная форма ССЛ). У наших пациентов часто диагностировалось поражение опорно-двигательного аппарата (у 16/69,6%), которое было представлено артритами у 15 (65,2%) больных и арталгиями у 1 (4,3%). Кроме того, у 2 (8,7%) пациентов с артритами имели место миалгии. Продолжительность артрита, который мог сохраняться до 1 мес, значительно превышала длительность атаки ССЛ. Чаще всего наблюдался олигоартрит – у 14 (60,8%) пациентов, из них у 1 был моноартрит, еще у 1 – полиартрит. Практически у всех пациентов (за исключением 3/13%) имелось поражение суставов нижних конечностей.

Поражение кожи выявлено у 7 (30,4%) пациентов и было представлено эризепоид-подобной сыпью на тыльной поверхности голени и стоп (у 5 пациентов), геморрагической сыпью (у 1) и узловатой эритемой (у 1).

Кроме указанных проявлений у 2 (8,7%) больных выявлено увеличение печени, у 1 из них – селезенки, у 1 мальчика некоторые атаки сопровождались интенсивной головной болью и орхитом.

По данным литературы, пациенты с абдоминальной формой ССЛ, которую необходимо дифференцировать с аппендицитом, нередко подвергаются необоснованной аппендэктомии, которая, разумеется, не ведет к прекра-

Таблица 1. Этнический состав пациентов с ССЛ ($n=23$)

Этнос	Количество пациентов, n (%)
Армяне	18 (78,3)
Аварцы	1 (4,3)
Даргинцы	1 (4,3)
Ингуши/кабардинцы	1 (4,3)
Греки/грузины	1 (4,3)
Русские	1 (4,3)

шению приступов [20, 21]. Так, аппендэктомия во время атаки ССЛ до установления диагноза выполнена 4 (17,4%) пациентам.

Повышение уровня острофазовых маркеров во время атаки зафиксировано у всех пациентов: СОЭ – от 29 до 63 мм/ч (в среднем – до $50,7 \pm 10,5$ мм/ч), СРБ – от 24 до 167 мг/л (в среднем – до 73,5 мг/л) при норме – до 5 мг/л. Значительно реже в наших наблюдениях отмечался лейкоцитоз: уровень лейкоцитов составлял от 6,0 до $19,1 \cdot 10^9$ /л, его повышение до $\geq 9,0 \cdot 10^9$ /л отмечено у 10 (43,5%) пациентов.

ССЛ – генетическое заболевание, поэтому интересно проследить наследственный анамнез. Он был отягощен по ССЛ у 5 (21,7%) пациентов, в том числе у 3 родственников 1-й степени родства: матери и двух сыновей, при этом диагноз матери и старшему сыну был поставлен уже после выявления ССЛ у младшего ребенка. Критерием включения в исследование было молекулярно-генетическое подтверждение диагноза, все пациенты имели мутации гена *MEFV* в гомозиготном (две одинаковые мутации) или компаунд-гетерозиготном (две разные мутации) состоянии.

Отмечена значительная частота коморбидной ревматической патологии – она выявлена в 9 (39,1%) случаях. Чаще всего вторым диагнозом был ювенильный хронический артрит/ювенильный ревматоидный артрит (ЮХА/ЮРА) – у 7 (30,4%) пациентов, в 1 наблюдении установлен ювенильный анкилозирующий спондилит, еще в 1 – острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца и в 1 – два сопутствующих заболевания: олигоартикулярный HLA-B27-ассоциированный ЮХА и хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО).

Таблица 2. Сопоставление симптомов ССЛ у пациентов (в %) в российской популяции с данными, полученными в Армении, Турции и Израиле [7, 25]

Симптомы	Российская популяция (Российская Федерация; $n=23$)	Армяне (Армения; $n=715$)	Турки (Турция; $n=110$)	Евреи (Израиль; $n=101$)
Абдоминалгии	82,6	92,4	88	90
Торакалгии	47,8	81,7	35	23
Артрит	65,2	56,5	19	61
Кожные проявления	30,4	13,4	11	13
Орхит	4,3	3,6	–	8
Миалгии	8,7	37,5	–	11

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 3. *Диагностические критерии Тель-Хашомер*

Большие критерии	Малые критерии
Эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит)	Рецидивирующие атаки лихорадки
АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания	Рожеподобная эритема на коже
Терапевтический ответ на колхицин	Наличие ССЛ среди родственников 1-й линии родства
Определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого + 2 малых критериев	
Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критериев	

Во всех случаях после установления диагноза был назначен колхицин, который регулярно принимали 22 пациента (1 больной не получал препарат по организационным причинам). Для купирования атак заболевания использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наличие коморбидной патологии служило основанием для назначения также и базисных противовоспалительных препаратов: 3 (13%) пациента получали сульфасалазин, у 2 (8,7%) – метотрексат. 2 пациентам в связи с неэффективностью стандартной противовоспалительной терапии назначены ГИБП. Эти пациенты имели коморбидную патологию: 1 пациентка – полиартикулярный ЮРА и 1 пациент – ЮХА, HLA-B27-ассоциированный в сочетании с ХРМО. Именно сопутствующая ревматическая патология служила основанием для назначения

ГИБП – ингибитора фактора некроза опухоли этанерцепта, терапия которым привела к полному купированию активности как коморбидной патологии, так и ССЛ.

Ни в одном случае, возможно, в связи с малым сроком наблюдения и небольшим размером выборки, не отмечено клинических признаков амилоидоза почек и других органов.

Обсуждение. Большая часть пациентов были армяне (73,9%), остальные – представителями народов Северного Кавказа (Дагестана, Ингушетии) и Закавказья. 2 пациента родились от смешанных браков (ингушский/кабардинский и грузинский/греческий). Эти результаты были ожидаемы в силу распространенности среди этих народов ССЛ. Среди пациентов была 1 русская пациентка, у которой диагноз представлял определенные сложности. Именно это наблюдение нам хотелось бы привести.

Пациентка М., 12 лет, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на периодически возникающую (1–2 раза в месяц) боль в грудной и межлопаточной области. 2-й ребенок в семье, родители русские. Однако при углубленном изучении генеалогического анамнеза установлено, что дед по отцовской линии – армянин, а по материнской – еврей. В семье случаев повторяющейся лихорадки и диагностированной ССЛ не было. У старшей сестры – рецидивирующий афтозный стоматит.

Таблица 4. *Диагностические критерии А. Livnech и соавт. 1997 г. [24]*

большие (основные)	Критерии диагностики	
	малые (дополнительные)	поддерживающие (вспомогательные)
1. Типичные рецидивирующие атаки (≥3 сходных эпизодов), фебрильная ректальная температура ≥38,0 °С продолжительностью 12 ч – 3 дня 2. Перитонит (генерализованный) 3. Плеврит (односторонний) или перикардит 4. Моноартрит (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов) 5. Изолированная лихорадка	1. Неполные атаки с ≥1 из следующих признаков: а) температура тела нормальная или ниже 38,0 °С; б) атаки продолжительнее или короче типичных, но не менее 6 ч и не более 1 нед; в) не выявляются признаки перитонита во время абдоминальной боли; г) локализованная абдоминальная боль; е) артриты суставов, кроме тазобедренного, коленного и голеностопного 2. Вовлечение следующих областей: 2.1. Живот 2.2. Грудная клетка 2.3. Суставы 3. Боль напряжения в нижних конечностях 4. Терапевтический ответ на колхицин	1. Семейный анамнез, отягощенный по ССЛ 2. Соответствующая ССЛ национальность 3. Возраст начала болезни <20 лет Особенности атак: 4. Тяжелые приступы, требующие нахождения в постели 5. Спонтанные ремиссии 6. Бессимптомные интервалы 7. Транзиторный воспалительный ответ с ≥1 повышенным лабораторным показателем: количество лейкоцитов; СОЭ; сывороточный амилоид А(SAA) и/или фибриноген 8. Эпизодическая протеинурия/гематурия 9. Непродуктивная лапаротомия или удаление невоспаленного (белого) червеобразного отростка 10. Кровно-родственный брак

Диагноз ССЛ ставится при наличии ≥1 большого критерия, или 2 малых критериев, или ≥1 малых критериев + 4 из 5 поддерживающих критериев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анамнез жизни без особенностей. Анамнез заболевания: в возрасте 3 лет возник артрит левого коленного сустава, продолжавшийся менее 6 нед. В 5-летнем возрасте наблюдался эпизод сильнейшей боли в животе, выполнена аппендэктомия. Удаленный червеобразный отросток — без выраженного воспаления. После этого отмечались рецидивирующие эпизоды боли в грудной клетке и межлопаточной области, усиливавшейся при вдохе, сопровождавшейся повышением температуры тела до 38,5–39,5 °С и длившейся 2 дня. Во время двух из таких эпизодов зафиксировано повышение уровня СОЭ и СРБ. До 8-летнего возраста частота атак — 2 раза в год. С 8 до 11 лет эпизоды полностью отсутствовали. С 13 лет — возобновление атак с частотой до 1 раза в 1–2 мес. При обращении к врачам разных специальностей диагноз поставлен не был. При молекулярно-генетическом исследовании гена MEFV выявлена мутация M694V/V726A-компаньон гетерозигота. Диагноз поставлен при обращении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, в возрасте 13 лет (через 10 лет после дебюта заболевания). Был назначен колхицин в дозе 1,5 мг/сут, что привело к полному прекращению приступов болезни.

Известно, что у 78,6% пациентов ССЛ дебютирует в возрасте до 5 лет, причем более раннее начало коррелирует с тяжестью заболевания [7], не является исключением появление ССЛ в возрасте до 1 года. Дебют в возрасте до 5 лет отмечен у 60,8% наших пациентов, среди них был только 1 больной, у которого ССЛ развилась в возрасте до 1 года. В то же время у 17,4% пациентов ССЛ возникла в старшем школьном и подростковом возрасте. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, проживающих вне районов относительно массового распространения ССЛ, несколько чаще отмечается более позднее начало заболевания.

В табл. 2 представлены данные, полученные при сопоставлении клинических проявлений ССЛ в российской популяции и в наиболее пораженных этнических группах [7, 25]. При этом наши данные во многом оказались близки к результатам, полученным в крупном исследовании, проведенном в Армении. У наших пациентов существенно реже присутствовала торакалгия, процент больных, имевших указанную симптоматику, приближался к таковому в турецкой популяции. Существенно выше в нашем исследовании оказалось относительное число пациентов с поражением суставов, что вполне объяснимо ревматологическим профилем учреждения, на базе которого проводилось исследование и в которое направляют пациентов с суставной патологией для проведения дифференциально-диагностического поиска. Неожиданно высокой оказалась доля больных с поражением кожи.

Еще раз хочется указать на значительную долю пациентов с коморбидной ревматической патологией в данном исследовании, что не может быть объяснено только спецификой нашего учреждения. Так, в исследовании, проведенном на базе многопрофильного стационара, сопутствующий ЮХА выявлен в 4,7% наблюдений [7]. Высокая частота артритов и другой ревматической патологии у пациентов с ССЛ объясняется общностью патогенеза ССЛ и ЮХА, в ос-

Таблица 5. Турецкие педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. 2009 г. [23]

Критерий	Определение
Лихорадка	Температура в аксиллярной области 38,0 °С в течение 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Боль в животе	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Боль в грудной клетке	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов
Артрит	Продолжительность 6–72 ч, ≥3 эпизодов, олигоартрит
Наличие в семье пациентов с ССЛ	

нове которых лежит воспалительный процесс. И поскольку ССЛ — заболевание с ярко выраженным «воспалительным фенотипом», неудивительно, что оно сочетается с другой ревматической патологией, основу которой также составляет воспаление [26].

Для диагностики заболевания предложен ряд критериев (табл. 3–5). Классическими являются критерии Тель-Хашомер. Однако для российского врача, особенно педиатра, они не представляются оптимальными. Наличие среди критериев предотвратимого осложнения — амилоидоза, который нередко носит фатальный характер, — снижает ценность этого «золотого стандарта» диагностики. Кроме того, эти критерии разработаны для взрослых пациентов из популяций с высокой частотой ССЛ. Критерии А. Livnech и соавт. [24] весьма подробны, но перегружены, что делает их не очень удобными для повседневной практики. Оптимальными мы считаем турецкие педиатрические критерии F. Yalcinkaya и соавт. 2009 г., которые широко используем в своей работе [23].

Хочется обратить внимание на то, что ни одни из приведенных критериев не содержат выявления мутаций гена MEFV, лежащих в основе этого заболевания. Возможно, для популяций с высокой частотой ССЛ такой подход вполне приемлем, хотя бы в силу экономических причин и технической сложности исследования, требующего соответствующего лабораторного оборудования и персонала. В условиях же российской практики необходим поиск мутаций гена MEFV у пациентов с подозрением на ССЛ. Именно этим подходом руководствуемся мы в своей практике.

Наличие критериев не снимает вопроса о том, как в повседневной работе предположить наличие ССЛ. На рисунке представлен предлагаемый нами алгоритм диагностики ССЛ. Здесь очень важны два фактора — этнический анамнез, который должен быть собран со всей тщательностью, и документированное повышение СОЭ и уровня СРБ во время атак заболевания. В то же время необходимо отчетливо понимать, что ССЛ может быть выявлена у пациента любой национальности, но вероятность такого события, когда пациент принадлежит к «нетипичному» этносу, существенно снижается.

Основой лечения пациентов с ССЛ является колхицин [6, 9, 27]. Даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает рецидивов заболевания, он значительно снижает риск развития амилоидоза. Рекомендуются дозы препарата у детей до 5 лет составляют 0,5 мг/сут, от 5 до 10 лет — 1 мг/сут, старше 10 лет — 1,5 мг/сут. Максимальная суточная доза —

ССЛ

Как поставить диагноз?

- Пациент – армянин или представитель народов Северного Кавказа и Закавказья
- Молодой или детский возраст дебюта
- Внезапный подъем температуры до 39,0–40 °С
- Сопровождается сильнейшей болью в животе и симптомами раздражения брюшины
- Значительно повышены СОЭ и уровень СРБ, лейкоцитоз
- В семейном анамнезе имеются случаи смерти от почечной недостаточности или родственники с аналогичными повторяющимися эпизодами



Подозрение на ССЛ

Алгоритм диагностики ССЛ

2 мг/сут [27]. Введение колхицина в клиническую практику в корне изменило прогноз при ССЛ – у пациентов, получающих данный препарат, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [6, 7, 22]. В качестве симптоматического средства во время атак используются НПВП [8, 17].

К сожалению, существуют случаи колхицин-резистентности, а у большого числа пациентов наблюдается его непереносимость. В настоящее время таким пациентам все чаще стали назначать ГИБП. Наиболее эффективны ингибиторы ИЛ1. В Российской Федерации среди этих препаратов доступен канакинумаб, терапия которым дает хорошие результаты при ССЛ [28, 29]. На сегодняшний день канакинумаб – единственный биологический препарат с официально зарегистрированным показанием: ССЛ у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше при наличии противопоказаний/непереносимости терапии колхицином, а также в монотерапии или в комбинации с колхицином при отсутствии адекватного терапевтического ответа при применении максимально переносимой дозы колхицина в монотерапии. Также используются ингибиторы ФНО однако эта группа препаратов постепенно отходит на второй план по сравнению с ингибиторами ИЛ1. Ингибиторы ФНО предпочтительны для пациентов с ССЛ, имеющих поражение опорно-двигательного аппарата (артриты) [30].

Выводы. Таким образом, в настоящее время ССЛ, которая не только существенно ухудшает качество жизни пациентов, но и может привести к тяжелым, смертельным осложнениям в виде амилоидоза почек, успешно лечится. Это делает особенно важным знание клинической картины заболевания и подходов к его диагностике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-9.
2. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23:1-21.
3. Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc.* 1948 Jan 24;136(4):239-44.
4. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997 Sep;17(1):25-31.
5. The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997 Aug 22;90(4):797-807.
6. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007 Oct;65(9):318-24.
7. Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван; 2012. [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Airapetyan AS. *Semeinaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei (periodicheskaya bolezni): klinicheskie i geneticheskie aspekty. Metodicheskoe posobie* [Familial Mediterranean fever in children (periodic disease): clinical and genetic aspects. Methodical manual]. Erevan; 2012].
8. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. *Современная ревматология.* 2012;6(2):49-59. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Autoinflammatory syndromes: What a rheumatologist should know. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2):49-59. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2012-728
9. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. *Современная ревматология.* 2013;7(1):24-30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(1):24-30. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363
10. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1-beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jun 27;103(26):9982-7. Epub 2006 Jun 19.
11. Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner DL. Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibility for the target therapy. *Br J Haematol.* 2009 Sep;146(5):467-78. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07733.x. Epub 2009 May 14.
12. Bagci S, Toy B, Tuzun A, et al. Continue of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2004 Aug;23(4):333-7. Epub 2004 May 1.
13. Schattner A, Lachmi M, Livenh A. Tumor necrosis factor in familial Mediterranean fever. *Am J Med.* 1991 Apr;90(4):434-8.
14. Cobankara V, Fidan G, Turk T, et al. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jul-Aug;22 (4 Suppl 34):S27-30.
15. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, et al. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News.* 2008 Mar;(156):105-11.
16. Daniels N, Shohat T, Brenner-Ullman A, et al. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish population in Israel. *Am J Med Genetic.* 2005; 55:311-314.
17. Medllei-Hashim M, Serre JL, Corbani S, et al. Familial Mediterranean fever(FMF) in Lebanon and Jordan: a population genetic study and report of three novel mutation. *Eur J Med Genet.* 2005 Oct-Dec;48(4):412-20. Epub 2005 Jun 20.
18. Matti H, Joma M, Al-Cheikh S, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation, frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *Eur J Med Genet.* 2006 Nov-Dec;49(6):481-6. Epub 2006 Apr 3.
19. Papandopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. The population genetics of familial Mediterranean fever: meta-analysis study. *Ann Hum Genet.* 2008 Nov;72(Pt 6):752-61. doi: 10.1111/j.1469-1809.2008.00471.x. Epub 2008 Aug 6.
20. Ben-Chetrit E, Toutou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis*

- Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
21. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Nov;91(6):337-43. doi: 10.1097/MD.0b013e318277cf75.
22. La Regina M, Nucera G, Diaco M, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *Eur J Hum Genet.* 2003 Jan;11(1):50-6.
23. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
24. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879-85.
25. Амрян ГГ. Периодическая болезнь у детей: клинико-генетические аспекты и современные подходы к лечению. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ереван; 2010. [Amryan GG Periodic disease in children: clinical and genetic aspects and modern approaches to the treatment. Autoref. diss. doct. med. sci. Erevan; 2010].
26. Ozen S, Bakaloglu A, Yilmaz E, et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol.* 2003 Sep; 30(9):2014-8.
27. Kalinich T, Haffer D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e474-83. Epub 2007 Jan 22.
28. Ozdogan H, Ugurlu S. Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar 31. doi: 10.1080/1744666X.2017.1313116. [Epub ahead of print].
29. Laskari K, Boura P, Dalekos GN, et al. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol.* 2017 Jan;44(1):102-109. doi: 10.3899/jrheum.160518
30. Akglu O, Kilik E, Kilik G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci.* 2013 Aug;346(2):137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b.

Поступила 18.02.2017

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

NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы

Дубко М.Ф.¹, Суспицын Е.Н.^{1,2}, Соколенко А.П.^{1,2}, Имянитов Е.Н.^{1,2,3}, Лихачева Т.С.¹, Казанцева А.Ю.¹,
Калашникова О.В.¹, Часнык В.Г.¹, Костик М.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ²197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
³191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — это группа редких заболеваний, характеризующихся персистирующим или возвратным воспалением, обусловленным гиперактивацией медиаторов и клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов). В статье приводятся описание собственного наблюдения NLRP12-ассоциированного АВЗ, эффективности терапии канакинумабом, а также обзор серии случаев аналогичного заболевания, представленных в литературе.

Ключевые слова: аутовоспаление; NLRP12; инфламасома.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Дубко МФ, Суспицын ЕН, Соколенко АП и др. NLRP12-ассоциированный периодический синдром: описание собственного наблюдения и анализ данных литературы. Современная ревматология. 2017;11(2):41–46.

NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observation and an analysis of literature data
Dubko M.F.¹, Suspitsyn E.N.^{1,2}, Sokolenko A.P.^{1,2}, Imyanitov E.N.^{1,2,3}, Likhacheva T.S.¹, Kazantseva A.Yu.¹, Kalashnikova O.V.¹,
Chasnyk V.G.¹, Kostik M.M.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²68, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758; ³41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a group of rare disorders characterized by persistent or recurrent inflammation caused by the hyperactivation of mediators and innate immune cells (neutrophils, monocytes/macrophages). The paper describes the authors' own case of NLRP12-associated AIDs and the efficiency of canakinumab therapy and reviews a series of cases of the similar disease, which are given in the literature.

Keywords: autoinflammation; NLRP12; inflammasome.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Dubko MF, Suspitsyn EN, Sokolenko AP, et al. NLRP12-associated periodic syndrome: A description of the authors' own observations and an analysis of literature data. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-41-46>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — группа редких заболеваний, характеризующихся персистирующим или возвратным воспалением, обусловленным гиперактивацией медиаторов и клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов). В отличие от аутоиммунных заболеваний при АВЗ вовлечение Т- и В-лимфоцитов возможно только вторично, поэтому нет образования аутоантител и связи с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA II класса [1, 2].

Врожденный иммунитет играет важнейшую роль в неспецифической защите организма от инфекций при помощи системы распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs). Эти рецепторы распознают молекулярные последовательности патогенов и активируют иммунный ответ [3].

Интерлейкин 1β (ИЛ1β) является ключевым провоспалительным цитокином, синтезируемым моноцитами, тканевыми макрофагами и дендритными клетками. Его образование стимулируется влиянием пептидов микробной стенки, цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ18, ИЛ1α и сам ИЛ1β [4]. Аутоиндукция синтеза ИЛ1β является основным патогенетическим звеном аутовоспаления. ИЛ1β синтезируется в неактивной форме в виде молекулы-предшественника проинтерлейкина 1β (про-ИЛ1β), которая активируется при помощи фермента каспаза 1 (конвертаза ИЛ1). Бесконтрольная активация фермента каспаза 1 у пациентов с мутацией в гене *NLRP3* приводит к образованию большого количества активного ИЛ1β, который стимулирует собственную избыточную продукцию.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Этот механизм лежит в основе криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС), характеризующихся стерильным полиорганным воспалением [5]. При АВЗ в отличие от аутоиммунных заболеваний эффективно применение блокаторов ИЛ1, тогда как блокирование других цитокинов не дает результата [6].

КАПС — группа наследственных заболеваний, представленная фенотипами, отличающимися друг от друга клиническими проявлениями и степенью тяжести [7]. Выделяют три формы КАПС: семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells Syndrome, MWS) и неонатальный дебют мультисистемного воспалительного заболевания (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID), также известный как хронический младенческий кожно-неврологический и суставной синдром (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome, CINCA) [8]. Все три заболевания связаны с наличием активирующих мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), который кодирует белок криопирин (ключевой компонент инфламмосомы, активирующей каспазу 1) и определяет скорость продукции ИЛ1β [9–11].

Для всех трех форм заболевания характерно наличие эпизодов повышения температуры, сопровождающихся появлением уртикарноподобной сыпи, болью в суставах и увеличением острофазовых показателей. Самая легкая форма — семейная холодовая крапивница. Этот синдром характеризуется эпизодами лихорадки, уртикарноподобных высыпаний на фоне суставной боли и общего недомогания. Интересно, что для развития приступа у взрослых пациентам с FCAS достаточно оказаться, например, в отделе с охлаждением продуктов в магазине. Как правило, заболевание ухудшает качество жизни, но не влияет существенно на ее продолжительность и развитие необратимых органических изменений.

У пациентов с MWS, помимо описанных проявлений, отмечаются нарушение слуха (сенсоневральная потеря слуха), зрения (увейт, конъюнктивит), риск развития амилоидоза (до 25%), задержка физического и полового развития, а также уменьшение продолжительности жизни. В отличие от FCAS эпизоды повышения температуры зачастую носят спонтанный характер и не имеют строгой связи с переохлаждением, острофазовые показатели остаются, как правило, повышенными даже в дни, когда отсутствуют лихорадка и экзантема [12].

Синдром CINCA/NOMID — наиболее тяжелая форма КАПС, он проявляется практически с момента рождения, либо в грудном возрасте и сопровождается полиорганным поражением, высоким риском амилоидоза, значимым отставанием физического и полового развития, влиянием на качество жизни и существенным сокращением ее продолжительности [13–15]. В клинической картине заболевания постоянно присутствуют лихорадка, уртикарноподобные высыпания, повышенный уровень острофазовых показателей воспаления. Пациенты с синдромом CINCA/NOMID имеют типичные дисморфические изменения лица, поражение костей в виде локальной опухолеподобной гипертрофии [16, 17]. Среди органических проявлений следует отметить наличие хронического менингита, сопровождающегося признаками повышения внутричерепного давления (головная боль, утренная рвота, изменение формы черепа, вентрикуломегалия), а также интеллектуальными нарушениями разной степени выраженности, связанными с атрофией веще-

ства головного мозга [14, 17]. Также значимыми следует считать нарушение слуха (сенсоневральная тугоухость), зрения (увейт, конъюнктивит, папилоедема), вплоть до серьезной потери зрения, если заболевание не диагностировано вовремя и ребенок не получает адекватную терапию [14].

КАПС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, соответственно, аналогичные симптомы или часть из них могут присутствовать у родственников больного. В большинстве случаев у пациентов с типичными признаками КАПС мутации локализованы в 3 экзоне гена *NLRP3*, ответственного за синтез фрагмента белка, необходимого для процесса олигомеризации [18]. Примерно у 16% детей с КАПС мутации носят спорадический характер (*de novo*) и примерно у 60% вообще не выявляются классические мутации. У пациентов с неклассическим течением КАПС (например, без экзантемы) мутации могут локализоваться в 4 или 6 экзоне гена *NLRP3* [19, 20]. До 60% пациентов с классическими фенотипами КАПС не имеют мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger [21]. В настоящее время этот феномен может быть объяснен наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию [22], либо генокопией, когда мутации в разных генах могут проявляться похожей клинической картиной.

Интерес к гену *NLRP12* как причинному фактору лихорадки возник в связи с тем, что у лиц с несомненным синдромом FCAS не обнаруживались мутации в гене *NLRP3*. В 2008 г. I. Jegu и соавт. [23] сообщили о трех случаях *NLRP12*-ассоциированного заболевания у детей. У двух братьев близнецов, заболевших на первом месяце жизни, отмечались эпизоды лихорадки, снижение слуха, артралгии и миалгии, при этом уровень СРБ оставался нормальным. У них выявлена мутация *p.Arg284X* в экзоне 3 гена *NLRP12* в гетерозиготном состоянии. Еще в одном случае, у 9-летней девочки, лихорадка возникла в возрасте 1 года, сопровождалась болью в животе, рвотой, лимфаденопатией и афтозным стоматитом, отмечалось повышение уровня СРБ во время атаки. У больной была выявлена гетерозиготная мутация *c.2072+3insT* в гене *NLRP12*. У нескольких членов одной семьи, особенно чувствительных к холоду, была найдена миссенс-мутация *p.D294E* в гене *NLRP12*. У носителей данной мутации при контакте с холодом развивались миалгии и артралгии, тогда как лихорадка и экзантема отсутствовали [24]. В семье, состоявшей из 18 человек, страдавших очень короткими атаками лихорадки и уртикарноподобной сыпи продолжительностью не более 12–24 ч, была выявлена мутация *p.Trp408X* в гене *NLRP12* [25]. Симптомы купировались самостоятельно, без применения медикаментов. В связи со схожестью клинической картины у пациентов с мутацией в гене *NLRP12* с таковой у пациентов с семейной холодовой крапивницей предложено называть это заболевание семейной холодовой крапивницей II типа.

Приводим описание клинического случая.

Больная А., 5 лет, родилась от первой беременности на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды в срок путем Кесарева сечения (планово). Масса тела при рождении — 2450 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Выписана на 8-й день с диагнозом: задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. С рождения находилась на смешанном вскармливании, прикормы в срок. В гемограммах с раннего возраста определялись

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Таблица 1. Динамика активности заболевания

Возраст	1 мес	1 год	2 года	4 года	4 года 2 мес	4 года 5 мес	4 года 8 мес
Канакинумаб				X	X	X	X
Гемоглобин, г/л	109	83	89	86	106	99	97
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	9,5	14,4	14,9	7,6	6,9	6,8	6,0
СОЭ, мм/ч	4	4	44	20	20	13	31
СРБ, мг/л	—	—	200	96	34	17,9	46
AIDAI	Н. д.	Н. д.	Н. д.	72	10	8	8
Боль в животе	Н. д.	X	X	X	—	—	—
Экзантема	X	X	—	—	—	—	—
Суставной синдром	—	—	—	X	—	—	—

Примечание. Н. д. — нет данных; X — наличие симптома; (—) — отсутствие симптома.

низкий уровень гемоглобина, умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом. Со 2-го года жизни — частые эпизоды лихорадки без катарального синдрома, в среднем 1 раз в 2 нед, длительностью 2–3 дня с хорошим ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), без экзантемы и артралгий, сопровождавшиеся повышением уровня СРБ >200 мг/л (норма — до 5 мг/л). Курсы антибактериальной терапии по месту жительства отчетливого эффекта не дали. У матери — анемия неясной этиологии, бывают эпизоды фебрилитета.

В возрасте 2 лет девочка была госпитализирована в гематологическое отделение одного из стационаров, где проводилось исследование костного мозга, компьютерная томография грудной и брюшной полости, органов средостения, малого таза, фиброколоноскопия, патологии не выявлено. Данных в пользу системного заболевания крови нет. В последующем появились лихорадка с экзантемой, продолжавшаяся 4–5 дней, с короткими интервалами без температуры, боль в животе, совпадавшая по времени с началом лихорадки. Отмечались высокая лабораторная активность (СРБ — до 226 мг/л, СОЭ — 44 мм/ч), гепатоспленомегалия. Зафиксировано снижение массы тела, аппетита. Проведен курс лечения противовирусными препаратами, сорбентами. Обращали на себя внимание урежение и меньшая степень выраженности приступов в летнее время, особенно при пребывании на юге, тогда как в холодное время года число приступов существенно увеличивалось. Было заподозрено АВЗ, проведено молекулярно-генетическое типирование, в горячих точках генов MVK и CIAS1 мутаций не обнаружено. В возрасте 3 лет при повторном обследовании были исключены заболевания крови, онкологические, инфекционные процессы и воспалительные заболевания кишечника. В этом же возрасте у девочки изменился характер приступов лихорадки, эпизоды которой беспокоили 1 раз в месяц (до 38,5 °С), продолжались до 1 сут, самостоятельно купировались, не наблюдалось сыпи и катаральных явлений. В анализах крови сохранялась высокая лабораторная активность. Участились и усилились боли в животе на фоне эпизодов повышения температуры. В возрасте 4 лет появилась боль в тазобедренных, лучезапястных, голеностопных суставах, купировавшаяся однократным приемом НПВП.

Тогда же во время обследования была зафиксирована постоянная воспалительная активность в анализах крови, не связанная с эпизодами лихорадки, чего не наблюдалось ранее.

Проведено определение уровня иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, существенных отклонений не обнаружено. При УЗИ выявлена гепатоспленомегалия. Таким образом, у пациентки имелся симптомокомплекс, включавший эпизоды лихорадки, анемию, воспалительную активность с дебютом в раннем возрасте, абдоминальный синдром, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию по данным УЗИ, суставной синдром, непостоянную экзантему в дебюте, задержку физического развития. Обращало на себя внимание наличие персистирующей воспалительной активности, не связанной с эпизодами лихорадки. Заболевание расценено как один из вариантов аутовоспалительного синдрома, однако по клинической картине не представлялось возможным установить точный диагноз. В связи с этим было проведено высокопроизводительное таргетное секвенирование, направленное на выявление мутаций в 302 генах, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов и аутовоспалительных синдромов. Обогащение по целевым последовательностям осуществлялось с помощью набора SeqCapEZ System (Roche); секвенирование — на приборе MiSeq (Illumina). Среднее покрытие составило 70–90X, а глубина прочтения была достаточной в 98,8% исследованных регионов. При отборе потенциально патогенных вариантов учитывались следующие параметры: качество секвенирования, популяционная частота варианта в доступных базах данных (не более 3%), наличие сведений о патогенности в литературе или базах данных, а также данные *in silico* предиктивных программ (Polyphen-2, SIFT, MutationTaster и т. д.). У пациентки выявлена гетерозиготная мутация в гене NLRP12 с.1054C>T (p.Arg352Cys).

В возрасте 4 лет пациентке по решению врачебной комиссии был назначен блокатор ИЛ1β канакинумаб в дозе 4 мг/кг 1 раз в месяц. Основанием для назначения генно-инженерной терапии были: наличие персистирующего воспаления, которое приводило к задержке физического развития, а также высокий риск развития амилоидоза. За 6 мес терапии у пациентки увеличилась масса тела на 3 кг и рост на 5 см. Эпизоды субфебрильной лихорадки повторяются не чаще 1 раза в месяц, как правило, перед очередным введением канакинумаба и не требуют приема жаропонижающих препаратов. Боль в животе купировалась.

Для оценки статуса текущей воспалительной активности у нашей пациентки использовали клинический индекс AIDAI. Данный метод представляет собой обычный дневник, в

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

который родители вносят данные о наличии или отсутствии следующих симптомов: лихорадки, головной боли, артралгий или миалгий, глазных симптомов и кожных высыпаний на протяжении 1 мес (31 день). Дневник заполнялся за 1 мес до старта терапии канакинумабом и через 6 мес. Подсчет вели упрощенным методом, оценивали все имеющиеся симптомы, входящие в индекс AIDA1. Динамика активности заболевания до назначения канакинумаба и на фоне терапии представлена в табл. 1.

Обсуждение. Семейная холодовая крапивница – гетерогенный симптомокомплекс, который может реализовываться в результате мутаций в нескольких генах – *NLRP3*, *NLRC4*, *NLRP12* и *PLCG2* [9, 23, 26, 27]. *NLRP12*-ассоциированный периодический синдром является, пожалуй, второй по распространенности причиной развития симптомокомплекса семейной холодовой крапивницы после мутаций в гене *NLRP3*. Это сравнительно редкое, но, как правило, нетяжелое АВЗ. Патогенез и молекулярные механизмы заболевания до конца не изучены. Ген *NLRP12* (синонимы *NALP12*, или *MONARCH-1*) кодирует протеины, относящийся к семейству NLRP-белков (Nucleotid-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing). Эти белки имеют внутриклеточную локализацию и участвуют в формировании иммунного воспаления. Белок NLRP12 имеет пириновый домен, при помощи которого он связывается с аналогичным пириновым доменом белка ASC (Apoptosis associated speck-like protein containing), что приводит к активации фермента каспаза 1 (конвертаза ИЛ1β), превращающего неактивную молекулу проИЛ1β в активную форму [28, 29]. Исходя из этой концепции, с точки зрения молекулярной биологии, белок NLRP12 является типичным провоспалительным протеином, активирующим каспазу 1, подобно белку NLRP3, нарушения функциональной активности которого приводят к развитию КАПС [20]. Мутация, выявленная у нашей пациентки, была описана ранее у двух пациентов (армянского и итальянского происхождения) с синдромом периодических лихорадок [30]. Авторами проведены функциональные эксперименты на клеточных линиях, которые продемонстрировали, что вариант *p.Arg352Cys* является мутацией типа *gain-of-function* в отношении активации каспазы 1, что свидетельствует о причастности данной мутации к развитию *NLRP12*-ассоциированных периодических синдромов [30].

В опубликованном в 2016 г. исследовании рассматривается несколько иной механизм патогенеза этого заболевания. Авторы считают, что белок NLRP12, синтезируемый макрофагами/моноцитами и гранулоцитами, в норме является ингибитором воспалительного процесса, подавляя канонический и неканонический пути активации белка NF-κB, участвующего во многих сигнальных цепочках [30, 31]. Мутации в гене, приводящие к отсутствию белка или его низкой функциональной активности, вызывают снижение ингибирующей способности белка NLRP12 в отношении пути, связанного с эффектами провоспалительного белка NF-κB. Сниженная ингибирующая способность белка NLRP12 приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ1β, что обуславливает клинические проявления заболевания [24, 25]. При проведении функциональных тестов *in vitro* показано, что некоторые мутации (*p.R284X* и *2072+3insT*) снижают ингибирующую способность белка NLRP12 [25]. Вероятно, у пациентов могут быть задействованы в разной степени оба патогенетических механизма.

В международной базе данных Infefers существуют указания на наличие 34 выявленных мутаций в гене *NLRP12*, однако причинно значимыми следует считать лишь некоторые мутации, локализованные в интроне 3 и экзоне 3 данного гена [32]. В табл. 2 суммированы данные литературы о клинической картине и причинно значимых мутациях в гене *NLRP12*. Учитывая редкость данного заболевания, исследования корреляции генотипа и фенотипа практически отсутствуют. Однако при сравнении клинической картины у носителей разных мутаций обращает на себя внимание то, что носители мутации *p.Arg284X* имели более тяжелые проявления заболевания по сравнению с остальными пациентами: продолжительные эпизоды лихорадки (до 15 дней), развитие сенсоневраль-

Таблица 2. Сравнительная характеристика случаев *NLRP12*-ассоциированного периодического синдрома (данные литературы)

Источник	Мутация	Всего пациентов, n	Пациенты, имеющие симптом, n				повышение уровня СРБ		
			экзантема	лихорадка	потеря слуха	головная боль			
M. Shen и соавт., 2016 [33]	<i>F402L</i>	3	3	3	0	3	2	3	
I. Jegu и соавт., 2008 [23]	<i>p.Arg284X</i>	3	0	3 (3–15 дней)	2	3	2	1	2
I. Jegu и соавт., 2011 [30]	<i>p.Arg352Cys</i>	2	1	2 (1–3 дня)	0	2	2	1	1
Наблюдение авторов	<i>p.Arg352Cys</i>	1	1	1 (1–3 дня)	0	1	1	1	1
S. Borghini и соавт., 2011 [24]	<i>p.D294E</i>	4	4	4	0	1	1	0	2
X. Xia и соавт., 2016 [25]	<i>p.Trp408X</i>	4	4	4 (<24 ч)	0	2	0	0	4
I. Jegu и соавт., 2011 [30]	<i>p.Val635ThrfsX12</i>	1	0	1 (7 дней)	0	1	0	1	1
M. Rusmini и соавт., 2016 [34]	<i>p.H304Y</i>	1	1	1	0	1	1	0	1

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

ной тугоухости и головной боли, что делало их больше похожими на больных с MWS, чем на пациентов с семейной холодовой крапивницей. У нашей больной имеются клинические черты аутовоспалительного синдрома, что проявляется лихорадкой и экзантемой (в дебюте заболевания). Следует отметить роль холодовой экспозиции: летом девочка всегда чувствует себя лучше, урежаются лихорадочные приступы. Однако в отличие от пациентов, описанных в литературе, у нее имеется более серьезная симптоматика: упорная средней тяжести анемия, абдоминальный синдром, задержка физического развития и высокая воспалительная активность, которая создает риск развития амилоидоза. Получен ответ на терапию канакинумабом, индекс AIADI=8, что соответствует клинической ремиссии, однако сохраняется лабораторная воспалительная активность. Выбор 4-недельного интервала между инъекциями канакинумаба обусловлен нарастанием уровня СРБ: отмечался прирост уровня СРБ к 21-му дню после первой инъекции по сравнению с уровнем, зафиксированным на 7-й день.

В большинстве случаев у пациентов с *NLRP12*-ассоциированным синдромом достаточно эффективны

НПВП и короткие курсы терапии глюкокортикоидами. В литературе мы встретили описание одного случая, когда ребенок с семейной холодовой крапивницей, не имевший мутации в гене *NLRP3*, получал терапию анакинрой для купирования приступов в холодное время года. У нашей пациентки заболевание сопровождалось задержкой физического развития, которое было устранено на фоне применения блокатора ИЛ1 β канакинумаба, что указывает на значимое влияние системного воспаления на организм ребенка.

Заключение. В одних случаях *NLRP12*-периодический синдром по клинической картине напоминает семейную холодовую крапивницу, при наличии определенных мутаций – MWS. В других случаях он имеет черты недифференцированного аутовоспалительного синдрома. Поиск мутаций в гене *NLRP12* следует проводить у пациентов с клинической картиной семейной холодовой крапивницы и синдрома MWS, не имеющих мутаций в гене *NLRP3*, а также во всех остальных случаях неклассического течения АВЗ.

Работа поддержана грантом РФФ 15–15–00079.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- Gattorno M, Martini A. Beyond the NLRP3 inflammasome: autoinflammatory diseases reach adolescence. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1137-47. doi: 10.1002/art.37882.
- Motta V, Soares F, Sun T, et al. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):149-78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.
- Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol*. 1987 Sep 15;139(6):1902-10.
- Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2012 Mar;167(3):382-90. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04535.x.
- Dinarello CA. Anti-inflammatory agents: present and future. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):935-50. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.043.
- Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1203-17. doi: 10.1002/eji.201141550.
- Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec;46(12):3340-8.
- Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):615-20.
- Agostini L, Martinon F, Burns K, et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004 Mar;20(3):319-25.
- Goldbach-Mansky R. Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Apr;13(2):123-31. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607-12.
- Prieur AM, Griselli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981 Jul;99(1):79-83.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):581-92.
- Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr*. 2010 Aug;157(2):310-315.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040. Epub 2010 May 15.
- Козлова АЛ, Мамзерова ЕС, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014;13(3):42-8. [Kozlova AL, Mamzerova ES, Novichkova GA, Shcherbina AYU. Clinical manifestations and therapy of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2014;13(3):42-8. (In Russ.)].
- Kitley JL, Lachmann HJ, Pinto A, et al. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010 Apr 20;74(16):1267-70. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed69.
- Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infervers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat*. 2008 Jun;29(6):803-8. doi: 10.1002/humu.20720.
- Jesus AA, Silva C, Segundo G, et al. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol*. 2008 Mar;28(2):134-8. Epub 2007 Dec 15.
- Jeru I, Marlin S, Le Borgne G, et al. Functional consequences of a germline mutation in the leucine-rich repeat domain of NLRP3 identified in an atypical autoinflammatory disorder. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):1176-85. doi: 10.1002/art.27326.
- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
- Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome:

- results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov;63(11):3625-32. doi: 10.1002/art.30512.
23. Jeru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, et al. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 5;105(5):1614-9. doi: 10.1073/pnas.0708616105. Epub 2008 Jan 29.
24. Borghini S, Tassi S, Chiesa S, et al. Clinical presentation and pathogenesis of cold-induced autoinflammatory disease in a family with recurrence of an NLRP12 mutation. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):830-9. doi: 10.1002/art.30170.
25. Xia X, Dai C, Zhu X, et al. Identification of a Novel NLRP12 Nonsense Mutation (Trp408X) in the Extremely Rare Disease FCAS by Exome Sequencing. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156981. doi: 10.1371/journal.pone.0156981. eCollection 2016.
26. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, et al. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med.* 2014 Nov 17;211(12):2385-96. doi: 10.1084/jem.20141091. Epub 2014 Nov 10.
27. Tunca M, Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005 Feb;4(1):77-80.
28. Wang L, Manji GA, Grenier JM, et al. PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF-kappa B and caspase-1-dependent cytokine processing. *J Biol Chem.* 2002 Aug 16;277(33):29874-80. Epub 2002 May 17.
29. Williams KL, Lich JD, Duncan JA, et al. The CATERPILLER protein monarch-1 is an antagonist of toll-like receptor-, tumor necrosis factor alpha-, and Mycobacterium tuberculosis-induced pro-inflammatory signals. *J Biol Chem.* 2005 Dec 2;280(48):39914-24. Epub 2005 Oct 3.
30. Jeru I, Le Borgne G, Cochet E, et al. Identification and functional consequences of a recurrent NLRP12 missense mutation in periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum.* 2011 May;63(5):1459-64. doi: 10.1002/art.30241.
31. Lich JD, Williams KL, Moore CB, et al. Monarch-1 suppresses non-canonical NF-kappaB activation and p52-dependent chemokine expression in monocytes. *J Immunol.* 2007 Feb 1;178(3):1256-60.
32. <http://www.fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/search.php?n=9>
33. Shen M, Tang L, Shi X, et al. NLRP12 autoinflammatory disease: a Chinese case series and literature review. *Clin Rheumatol.* 2016 Sep 16. [Epub ahead of print].
34. Rusmini M, Federici S, Caroli F, et al. Next-generation sequencing and its initial applications for molecular diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1550-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207701. Epub 2015 Sep 17.

Поступила 10.02.2017

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.

Ревматические проявления гипотиреоза

Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А.

ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23

Ревматические проявления эндокринных заболеваний хорошо известны. Эндокринная система оказывает сложное влияние на структуру и функции костно-мышечных тканей. Часто в клинической картине эндокринного заболевания симптомы поражения опорно-двигательного аппарата выступают на первый план. Поэтому важно в круг дифференциальных диагнозов поражения костно-мышечной системы включать эндокринные, в том числе гипотиреоидные, артропатии, миопатии и др. Следует помнить, что при адекватной и длительной компенсации эндокринных расстройств, изменения со стороны опорно-двигательного аппарата способны частично или полностью регрессировать.

Описано клиническое наблюдение, в котором, несмотря на очевидную разноплановость типичной клинической картины гипотиреоза, основной жалобой была боль в суставах и мышцах. В связи с этим вначале пациентке был установлен неверный диагноз. Этого можно было избежать при настороженности в плане эндокринных артропатий и миопатий.

Ключевые слова: гипотиреоз; субклинический гипотиреоз; ревматические синдромы; артропатия; миопатия.

Контакты: Теплова Людмила Валерьевна; teploval@mail.ru

Для ссылки: Теплова ЛВ, Еремеева АВ, Байкова ОА, Суворова НА. Ревматические проявления гипотиреоза. Современная ревматология. 2017;11(2):47–53.

Rheumatic manifestations of hypothyroidism

Teplova L.V., Ereemeeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A.

O.M. Filatov City Clinical Hospital Fifteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia 23, Veshnyakovskaya St. Moscow 111539

The rheumatic manifestations of endocrine diseases are well-known. The endocrine system has a complex effect on the structure and function of musculoskeletal tissues. The symptoms of locomotor apparatus injuries often come to the forefront in the clinical picture of an endocrine disease. It is therefore important to put endocrine diseases, including hypothyroidism, arthropathy, myopathy, etc., in a range of differential diagnoses of musculoskeletal system lesions. It should be remembered that changes in the locomotor system are able to partially or completely regress when endocrine disorders are adequately and long compensated for.

The paper describes a clinical case in which, despite an obvious diversity of the typical clinical presentations of hypothyroidism, the main complaint was pain in the joints and muscles. In this connection, the female patient was initially misdiagnosed. This could be avoided if there was alertness to endocrine arthropathies and myopathies.

Keywords: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; rheumatic syndromes; arthropathy; myopathy.

Contact: Lyudmila Valeryevna Teplova; teploval@mail.ru

For reference: Teplova LV, Ereemeeva AV, Baykova OA, Suvorova NA. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):47–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>

Ревматические проявления эндокринных заболеваний хорошо известны. Эндокринная система оказывает сложное влияние на структуру и функции костно-мышечных тканей. Часто в клинической картине эндокринного заболевания симптомы поражения опорно-двигательного аппарата выступают на первый план. Поэтому важно в круг дифференциальных диагнозов поражения костно-мышечной системы включать эндокринные артропатии, миопатии и др. Следует помнить, что при адекватной и длительной компенсации эндокринных расстройств изменения со стороны опорно-двигательного аппарата могут частично или полностью регрессировать [1, 2].

Патология щитовидной железы является одной из самых распространенных в структуре эндокринных заболеваний [3]. В щитовидной железе синтезируются йод-содержащие гормоны: трийодтиронин (Т₃) и тироксин (Т₄), регулирующие процессы роста, развития, дифференцировки тканей и активирующие обмен веществ в организме. Для син-

теза Т₃ и Т₄ необходимы йодиды, которые поступают в организм с пищей. Йодиды поглощаются фолликулярными клетками (тироцитами) за счет активного транспорта. Йодирование тиреоглобулина приводит к образованию тиреоидных гормонов. Этот процесс контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ). В фолликулах щитовидной железы синтезируется около 20% Т₃, остальное его количество образуется в периферических тканях из Т₄ (путем отщепления йода от его молекулы). Таким образом, Т₄ является основным предшественником Т₃. Высвобождение Т₃ и Т₄ фолликулами щитовидной железы регулируется по принципу обратной связи: при снижении уровня Т₃ и Т₄ в крови увеличивается выделение ТТГ из передней доли гипофиза. Тиреотропин-релизинг-гормон синтезируется в гипоталамусе и транспортируется по капиллярам гипофизарной портальной венозной системы в гипофиз, где стимулирует синтез и высвобождение ТТГ. Механизм действия тиреоидных гормонов полностью не изучен. Известно, что гормоны щито-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

видной железы обладают высоким сродством к рецепторам ядра клеток, митохондрий и цитоплазматических мембран. Активированные тиреоидные рецепторы взаимодействуют с молекулами ДНК. В результате изменяются процессы транскрипции генов, что приводит к развитию различных эффектов. Тиреоидные гормоны оказывают выраженное влияние на органы и ткани (гипофиз, сердце, скелетные мышцы, суставы, легкие, кишечник и др.), клетки которых содержат большое количество рецепторов, регулируя в них многие метаболические процессы [4].

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный гипофункцией щитовидной железы и характеризующийся сниженным содержанием тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Это наиболее частое нарушение функции щитовидной железы, причиной развития которого является снижение образования и секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой при одновременном повышении уровня ТТГ в сыворотке крови больных.

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что общая распространенность манифестного (клинически явного) гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%, субклинического (СГ) 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. У женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза может достигать 12% и более [5]. По уровню поражения системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа — ткани-мишени различают первичный (в результате врожденных или приобретенных нарушений функции щитовидной железы), вторичный (вследствие заболеваний аденогипофиза), третичный (в результате поражения гипоталамуса) и тканевый (транспортный, периферический) гипотиреоз. Несмотря на различные причины и механизмы развития гипотиреоза, у 95–98% больных он является следствием первичного и лишь у 2–5% — вторичного и третичного гипотиреоза. Наиболее часто первичный гипотиреоз является исходом аутоиммунного тиреоидита, реже — результатом лечения синдрома тиреотоксикоза, хотя возможен и спонтанный исход диффузного токсического зоба в гипотиреоз. При крайне тяжелом дефиците йода (потребление йода <25 мкг/сут в течение длительного времени) может развиваться йод-дефицитный гипотиреоз. Нарушать функцию щитовидной железы могут многие лекарственные средства и химические вещества. Например, гипотиреоз, обусловленный амиодароном, чаще всего имеет транзиторный характер. В редких случаях (при саркоидозе, цистицеркозе, амилоидозе и др.) первичный гипотиреоз является следствием замещения патологическим процессом большей части ткани щитовидной железы. Тем не менее снижение секреции и дефицит тиреотропных гормонов в организме сопровождаются клинической картиной, которая практически идентична при различных видах гипотиреоза [6].

Длительный дефицит специфического действия тиреоидных гормонов на органы-мишени приводит к снижению скорости окислительно-восстановительных реакций, активности анаболических и катаболических процессов, накоплению продуктов обмена и как следствие — к функциональным и органическим нарушениям сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной, пищеварительной и других систем. Для гипотиреоза характерен слизистый (микседематозный) отек, наиболее выраженный в соединительной ткани [7]. В некоторых случаях термины «гипотиреоз» и «микседема» используют как синонимы, че-

го следует избегать, так как они отражают различные патологические состояния. Микседема — это слизистый или муцинозный отек, который развивается вследствие накопления в подкожных и других интерстициальных тканях большого количества избыточного количества глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, обладающих выраженной гидрофильностью, что сопровождается задержкой жидкости. Обычно такой слизистый отек (микседема) развивается при длительно нелеченом гипотиреозе, что редко встречается в настоящее время [3].

Гипотиреоз — одно из немногих заболеваний, в диагностике которых клинические проявления могут иметь меньшее значение, чем лабораторный скрининг. К сожалению, нет четких патогномоничных синдромов, позволяющих с высокой вероятностью заподозрить гипотиреоз (даже клинический). Данная патология может дебютировать большим количеством синдромов, выраженность и сочетание которых вариабельны. Кроме того, нередко пациенты даже с клиническим гипотиреозом могут не предъявлять жалоб и, наоборот, при минимальной гормональной дисфункции может развиваться четкая клиническая картина. Именно поэтому пациент может обратиться за помощью к врачу любой специальности. При этом даже эндокринологи часто недооценивают связь патологии щитовидной железы (особенно при незначительных гормональных нарушениях) и поражения других органов [8]. В связи с этим гипотиреоз нередко диагностируется через месяцы и даже годы после появления его первых симптомов. Ошибочная трактовка неспецифических и многогранных проявлений гипотиреоза отдалает своевременное назначение патогенетической терапии, ухудшая качество жизни пациента и прогноз. Вместе с тем знание возможных клинических «масок» гипотиреоза, системного характера проявлений (гипотиреоз затрагивает все системы и органы) позволяет заподозрить снижение функции щитовидной железы и назначить необходимое обследование [9–11].

Основные синдромы гипотиреоза представлены в таблице. У многих больных течение гипотиреоза может сопровождаться развитием ряда *ревматических синдромов*, которые могут предшествовать появлению типичных симптомов гипотиреоза со стороны других органов и систем.

Синдром Рейно (СР) — мультифакторный феномен, который представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоконстрикции дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса. СР наиболее часто отмечается у больных с системными ревматическими заболеваниями, однако также бывает проявлением или предвестником некоторых аутоиммунных, гематологических, эндокринных, неопластических и иных заболеваний [12]. СР встречается у 6% больных гипотиреозом и может быть ключом к ранней диагностике заболевания [13–16].

Артропатия развивается у 20–25% больных гипотиреозом. В типичных случаях отмечается симметричное поражение коленных суставов, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов [17, 18]. Проявления гипотиреоидного артрита обычно неспецифичны: боль и припухлость суставов, отечность периартикулярных тканей, ограничение объема движений, скованность, нестабильность связочного аппарата, утолщение синовиальной оболочки, скопление выпота в

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Основные синдромы гипотиреоза [6]

Синдромы гипотиреоза	Проявления
Гипотермически-обменный синдром	Ожирение, сниженные температуры тела, повышение уровня триглицеридов и ЛПНП
Гипотиреоидная дермопатия и синдром эктодермальных нарушений	Микседематозный отек лица и конечностей, периорбитальный отек, желтушность кожных покровов (вследствие гиперкаротинемии), ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей, голове, возможны гнездная плешивость и алопеция
Синдром поражения органов чувств	Затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой оболочки носа), нарушение слуха (вследствие отека слуховой трубы и среднего уха), охриплость голоса (вследствие отека и утолщения голосовых связок), нарушение ночного зрения
Синдром поражения центральной и периферической нервной системы	Сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полиневропатия. Возможно развитие депрессии, делирия, редко – типичные пароксизмы панических атак (с приступами тахикардии)
Синдром поражения сердечно-сосудистой системы	«Микседематозное сердце» – признаки сердечной недостаточности, характерные изменения при ЭКГ (брадикардия, низкий вольтаж комплекса QRS, отрицательный зубец T). Типичны АГ, выпот в плевральную, перикардальную, брюшную полости
Синдром поражения пищеварительной системы	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, нарушение моторики толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка
Анемический синдром	Нормохромная нормоцитарная, или гипохромная железодефицитная, или макроцитарная В ₁₂ -дефицитная анемия. Характерное для гипотиреоза поражение тромбоцитарного ростка ведет к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением уровня в плазме факторов VIII и IX, а также повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость
Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма	Олигоопсоменорея или аменорея, галакторея, вторичный поликистоз яичников
Обструктивно-гипоксемический синдром	Синдром апноэ во сне (вследствие микседематозной инфильтрации слизистых оболочек и снижения чувствительности дыхательного центра), микседематозное поражение дыхательной мускулатуры с уменьшением дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляцией (приводит к гиперкапнии вплоть до развития гипотиреоидной комы)

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЭКГ – электрокардиография; АГ – артериальная гипертензия.

полости сустава, имеющего невоспалительный характер. Чаще всего на рентгенограммах патологических изменений нет. В некоторых случаях имеется деструктивная артропатия. Подобное поражение в основном затрагивает коленные, межфаланговые и (реже) дистальные межфаланговые суставы кистей, возможно, как результат инфильтрации костной ткани гиалуронатом [19–21]. При биопсии выявляется утолщение синовиальной оболочки без признаков воспаления. Синовиальная жидкость характеризуется высокой вязкостью (симптом «нити» достигает 30–60 см при норме 2,5–5 см), нормальным содержанием белка, низким уровнем лейкоцитов (<1000 в 1 мм³), высоким уровнем гиалуроновой кислоты [22]. Нередко в синовиальной жидкости обнаруживаются кристаллы пирофосфата кальция, не вызывающие, как правило, развития приступов псевдоподагры, что объясняется снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов [23]. Назначение же заместительной терапии тиреоидными гормонами может провоцировать развитие псевдоподагрического артрита. Несмотря на нередкое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных гипотиреозом (до 30% случаев), в синовиальной жидкости кристаллы мочевой кислоты обычно не обнаруживаются. Лабораторные признаки воспаления не выражены, возможно небольшое увеличение СОЭ [3].

Болевой синдром в кистях также может быть связан с наличием *стенозирующего теносиновита* («щелкающий палец»). Этот синдром возникает вследствие развития тендовагинита поверхностных сгибателей и стенозирующего ли-

гаментита кольцевидных связок пальцев. Сущность его заключается в сужении связочных каналов пальцев, по которым проходят сухожилия поверхностных сгибателей, обусловленном поражением самих сухожилий, их влагалищ и кольцевидных связок. Основным клиническим симптомом является боль у основания чаще всего I–II и IV пальцев (одного или нескольких) на их ладонной поверхности. Подобные изменения наблюдались у 4% пациентов с гипотиреозом [17, 24].

Часто выявляется *синдром карпального канала*, развивающийся из-за сдавления срединного нерва связкой сгибателей в области лучезапястного сустава вследствие свойственного гипотиреозу отека и уплотнения тканей, что проявляется болью, особенно в ночное время, в области иннервации срединного нерва (I, II, III пальцы кисти). По данным разных авторов, синдром запястного канала обнаруживается у 6–35% больных гипотиреозом. *Считается, что выявление у пациента синдрома запястного канала является показанием для исследования функции щитовидной железы* [25–27].

Туннельные невропатии другой локализации, в том числе *синдром тарзального канала*, встречаются гораздо реже [28]. *Контрактура Дюпюитрена* – безболевого поражение ладонного апоневроза с прогрессирующими фиброзно-рубцовыми изменениями – развивается у 22% больных гипотиреозом [24]. У некоторых пациентов отмечается также *адгезивный капсулит*, в основе которого лежит утолщение и сморщивание капсулы плечевого сустава, что значительно огра-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ничивает подвижность плеча и сопровождается болью, усиливающейся при движениях в плечевом суставе [20].

Гипотиреодная миопатия составляет около 5% всех приобретенных миопатий. У больных первичным гипотиреозом этот синдром встречается в 25–60% случаев. Характерно поражение проксимальных групп мышц, в редких случаях в патологический процесс может быть вовлечена дистальная и бульбарная мускулатура, отмечается нарушение функции лицевых мышц [29]. Наиболее общие проявления гипотиреодной миопатии – мышечная боль, скованность, особенно по утрам, уменьшение мышечной силы и повышение мышечной утомляемости, судороги, замедление мышечного сокращения и расслабления (псевдомиотония), снижение сухожильных рефлексов (как следствие повреждения сократительного механизма миоцитов) [17, 29]. Феномен двигательной задержки считается патогномичным для гипотиреоза и, в отличие от миотонии Томсена, не уменьшается, а сохраняется при повторных движениях. Выраженная мышечная слабость встречается редко, нарастает при низкой температуре. В сыворотке крови у больных гипотиреодной миопатией может выявляться повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК), однако корреляции между повышением уровня этого фермента и выраженностью мышечной слабости не отмечено [30, 31]. *Таким образом, при неясном повышении уровня сывороточной КФК необходимо исследовать функцию щитовидной железы, даже если нет клинических признаков гипотиреоза.* В ряде публикаций сообщается о пациентах с рабдомиолизом, причиной которого был вовремя не диагностированный гипотиреоз [3]. Клиническая картина гипотиреодной миопатии может напоминать таковую полимиозита, ревматической полимиалгии, фибромиалгии, что также может вести к диагностическим ошибкам, если не исследовать уровень тиреоидных гормонов [32–34].

Гистопатологические изменения в мышцах при гипотиреодной миопатии неспецифичны. Выявляются области некроза мышечных волокон, их дегенерация с накоплением гликогена и липидов, разрушением митохондрий. Развивается заместительный склероз, нарушение микроциркуляции. Характерной особенностью являются уменьшение и атрофия мышечных волокон 2-го типа, что сопровождается развитием гипертрофии волокон 1-го типа [3, 29]. При электромиографии (ЭМГ) также определяются неспецифические изменения [35]. Б.М. Гехт и соавт. [36] редко обнаруживали ЭМГ-признаки миопатии у пациентов с гипотиреозом. В некоторых случаях отмечалось уменьшение длительности потенциалов двигательных единиц, не сопровождавшееся полифазией и спонтанной активностью. Необходимо понимать, что метаболические нарушения, вызванные гипотиреозом, могут приводить к сочетанным поражениям нервно-мышечной системы, что отражается и на ЭМГ-характеристиках двигательных единиц, которые могут быть нейрогенными, миогенными или смешанными [29].

Редкое клиническое проявление миопатии при тяжелом гипотиреозе – синдром Хоффмана, которому свойственно развитие тяжелой мышечной слабости, болезненные судороги, увеличение объема мышц и их плотности, что сопровождается высоким уровнем КФК. Чаще всего вовлекаются мышцы – дельтовидные, трапециевидная, икроножные. Мышечная гипертрофия связана с увеличением мышечных волокон вследствие отложения в них протеоглика-

нов. Наблюдаемое при этом увеличение количества мышечной ткани не сопровождается повышением мышечной силы, поэтому часто данное состояние описывается как псевдогипертрофия. Несмотря на прогресс в диагностике и лечении гипотиреоза, синдром Хоффмана встречается и в настоящее время [37].

Диагностика гипотиреоза не вызывает затруднений. Для первичного манифестного (явного) гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ и снижение уровня свободного Т₄, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о СГ.

Значительно большей проблемой представляется определение показаний для проведения исследования функции щитовидной железы, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже «явные симптомы» могут не найти подтверждения при гормональном исследовании. Наряду с этим явный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно. Возникает закономерный вопрос о целесообразности широкого использования гормонального исследования у лиц, не предъявляющих жалоб, т. е. о скрининге гипотиреоза у взрослых. Учитывая значительную распространенность и хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья различных нарушений функции щитовидной железы и вместе с тем наличие эффективных методов лечения как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза, Американская тиреологическая ассоциация (2000) рекомендует проводить скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых старше 35 лет с интервалом в 5 лет [38, 39].

Приводим клиническое наблюдение.

Большая Ш., 73 лет, находилась на обследовании и лечении в ревматологическом отделении ГКБ №15 г. Москвы с предварительным диагнозом «ревматоидный артрит» (РА). При поступлении предъявляла жалобы на общую слабость, боль воспалительного характера во всех группах суставов, припухлость мелких суставов кистей, боль в мышцах конечностей, одутловатость лица, отеки голеней и стоп, головокружение, шаткость походки, одышку при умеренной физической нагрузке.

В настоящее время находится на пенсии. В прошлом – оператор вычислительных машин. Профессиональные вредности, злоупотребление алкоголем, курение отрицает.

Боль в суставах и мышцах появилась 3 года назад после психоэмоционального стресса (смерть мужа). Постепенно интенсивность болевого синдрома усиливалась. Самостоятельно бесконтрольно принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Последние несколько месяцев заметила наличие одутловатости лица, отечность век, нарастание общей слабости, одышки. Обратилась за медицинской помощью по месту жительства, госпитализирована в ревматологическое отделение с подозрением на РА. Также из анамнеза известно, что в течение длительного времени страдает АГ с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 220/120 мм рт. ст., хорошее самочувствие – при АД 130/80 мм рт. ст., при повышении АД принимает эналаприл. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения отрицает.

При осмотре – состояние средней тяжести. Температура тела – 36,6 °С. Сознание ясное, больная несколько заторможена и апатична, отмечается снижение памяти. Положение активное. Конституция гиперстенческая, рост – 160 см, масса тела – 87 кг, ИМТ – 33 кг/м². Кожные покровы чистые,

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

пониженной влажности. Исчерченность и слоистость ногтей. Краевое выпадение волос бровей. Веки отечные, глазные щели сужены. Специфическая «упругая» отечность в области голени и стоп. Язык увеличен, с отпечатками зубов на боковых поверхностях. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Узелки Гебердена. Положительный симптом попережного сжатия кистей, стоп. Припухлость, боль при пальпации и движениях ряда проксимальных межфаланговых суставов кистей (III пальца слева, III–V пальцев справа). Дефигурация коленных, левого голеностопного суставов за счет экссудативных явлений, боль при пальпации и движениях. Мышечная сила сохранена, тонус мышц физиологической. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, патологических рефлексов нет. Нарушение чувствительности по полиневритическому типу. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная, неоднородная. Глазных симптомов нет. В легких дыхательные везикулярные, ослабленные в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 86 в минуту, АД – 140/80 мм рт. ст. Органы брюшной полости без патологии. В течение нескольких лет отмечается склонность к запорам.

В анализах крови – нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (Hb – 118 г/л, эр. – 3,8 б1012/л), СОЭ по Вестергеру – 35 мм/ч. При биохимическом исследовании крови обнаружены гиперхолестеринемия (10,8 ммоль/л), повышение уровня триглицеридов (4,39 ммоль/л), ЛПНП (6,85 ммоль/л) и КФК (1466 Ед/л), аспартатаминотрансферазы – АСТ (61 Ед/л), аланинаминотрансферазы – АЛТ (44 ед/л), лактатдегидрогеназы – ЛДГ (507 Ед/л). СРБ – 4,2 мг/л (норма до 5,0), ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарные антитела – отрицательный результат. При ЭКГ выявлены синусовая брадикардия с ЧСС 57 в минуту, признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка. Эхокардиография (ЭхоКГ): камеры сердца не расширены, гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение локальной систолической функции левого желудочка и снижение показателей глобальной функции сердца (фракция выброса – 50%). Небольшой перикардальный выпот (разобщение листков перикарда – 6 мм). Допплерография вен нижних конечностей: ЭхоКГ-признаков тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей нет. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозии до 0,2 см покрытые фибрином в антральном отделе желудка. Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено. Рентгенография коленных суставов: умеренное снижение высоты суставных щелей, слабо выраженный субхондральный склероз суставных поверхностей, костно-деструктивных и травматических изменений не выявлено. Рентгенография кистей: остеопороз не выражен. Сужены суставные щели межфаланговых и пястно-фаланговых суставов. Костные разрастания оснований дистальных фаланг.

Заподозрен гипотиреоз, который был подтвержден результатами лабораторных исследований: ТТГ – 59,0 мМЕ/л, Т₄ свободный – <3,9 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе – 129,0 МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину – 216,0 МЕ/мл. УЗИ щитовидной железы: признаки диффузных изменений паренхимы щитовидной железы с общим уменьшением объема (до 8,1 см³).

Заключение эндокринолога: аутоиммунный тиреоидит в фазе декомпенсированного гипотиреоза. Больной назначены L-тироксин в начальной дозе 25 мкг за 30 мин до завтрака, контроль ТТГ, коррекция гипотензивной терапии, дислипиде-

мии. Рекомендовано наблюдение у эндокринолога по месту жительства. Через 1 год пациентка была опрошена по телефону. На фоне лечения L-тироксином (в дозе 100 мкг) самочувствие улучшилось, боль в суставах и мышцах воспалительного характера не беспокоит, отечность лица и конечностей уменьшилась, АД стабилизировалось на уровне 120–130/80 мм рт. ст., лабораторные показатели нормализовались.

Обсуждение. Таким образом, у больной имела место развернутая полисиндромная клиническая картина гипотиреоза: дермопатия (микседематозный отек лица и конечностей, периорбитальный отек), эктодермальные нарушения (ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей), ревматические проявления (гипотиреоидная артропатия, миопатия), поражение нервной системы (полиневропатия), психические нарушения (заторможенность, апатия, снижение памяти), характерные сердечно-сосудистые проявления, запор (вследствие гипокинеза кишечника), изменения лабораторных параметров (нормохромная нормоцитарная анемия, дислипидемия, повышение уровня КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ). Несмотря на очевидную разноплановость типичной клинической картины гипотиреоза, основной жалобой была боль в суставах и мышцах. В связи с этим вначале пациентке был установлен неверный диагноз, чего можно было избежать при настороженности в плане эндокринных артропатий и миопатий.

В последние годы большое внимание уделяется СГ, так как его распространенность значительно выше, чем клинически явного гипотиреоза. По некоторым данным, у пожилых людей она достигает 15%. Также известно, что ежегодно около 5% субклинических форм гипотиреоза трансформируется в манифестный. СГ – лабораторный феномен, при котором определяется нормальный уровень тиреоидных гормонов в сочетании с умеренно повышенным уровнем ТТГ [40].

Хотя само название говорит об отсутствии каких-либо клинических проявлений, СГ может сопровождаться рядом изменений, свойственных более выраженному (клинически явному) гипотиреозу. В основе изменений при СГ лежит недостаток Т₄ для обменных процессов, даже в случае его нормальной концентрации в крови. При этом отражением дефицита Т₄ является только повышение уровня ТТГ [6]. Это обусловлено тем, что даже небольшое, в пределах нормы, снижение уровня Т₄ приводит к многократному (по принципу обратной связи) повышению уровня ТТГ в сыворотке крови [8]. В настоящее время врачи редко связывают соматическую патологию с субклиническим нарушением функции щитовидной железы [40]. Однако у многих больных можно выявить симптомы или физиологические последствия минимальной недостаточности тиреоидных гормонов. В 25–50% случаев при СГ могут выявляться отдельные симптомы, но в силу их неспецифичности о связи с СГ можно говорить только ретроспективно при их регрессировании на фоне заместительной терапии.

Активно обсуждается вопрос о целесообразности заместительной терапии СГ. Однако из-за отсутствия длительных проспективных исследований отдаленного прогноза этот вопрос остается открытым. В качестве одного из аргументов в пользу назначения заместительной терапии L-тироксином рассматривается риск перехода СГ в манифестный, особенно у лиц с циркулирующими антителами к щитовидной железе [41]. Согласно рекомендациям 2013 г. по лечению СГ, у пациентов моложе 65 лет со стойким характером повышения

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ТТГ в течение 3–6 мес (уровень ТТГ < 10,0 мМЕ/мл) и клиническими симптомами, характерными для гипотиреоза, целесообразно обсуждение назначения пробного курса лечения левотироксином. Клинический ответ на терапию стоит ожидать через 3–4 мес после достижения нормальных значений ТТГ. При отсутствии клинического улучшения применение L-тироксина должно быть прекращено [42].

Ряд авторов отмечает, что отдельные ревматические проявления гипотиреоза также могут определяться уже на стадии СГ. По данным V.S. Reuters и соавт. [43] и M.D. Brennan и соавт. [44], такие пациенты часто страдают от общей слабости и боли в мышцах, также у них выявляется снижение мышечной силы. Терапия левотироксином устраняет эти симптомы. С. Baumgartner и соавт. [45] у 10% пациентов с СГ выявили признаки стенозирующего лигаментита. Другой информации о ревматических проявлениях у пациентов с СГ в доступной литературе найти не удалось. Однако логично предположить, что подобные изменения могут быть. Этот важный вопрос, по всей видимости, требует дальнейшего изучения, так как в случае установления патогенетической связи поражения опорно-двигательной системы с СГ, при исключении других причин, согласно рекомендациям 2013 г. по лечению СГ, возможно назначение адекватной терапии.

Разнообразие и полиорганность поражения при гипотиреозе служат источником диагностических ошибок, если рассматривать проявления заболевания посиндромно и не предположить единый механизм их развития. Гипотиреоз может провоцировать развитие различных ревматических синдромов, иногда задолго до очевидных признаков его тя-

желого течения, поэтому гипотиреоз необходимо включать в круг дифференциальных диагнозов большого числа ревматических заболеваний. Многие из этих синдромов могут напоминать хорошо известные системные заболевания соединительной ткани, тем более, что часто можно обнаружить антитела, типичные для этих заболеваний. Это объясняется тем, что первичный гипотиреоз в большинстве случаев развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита. В то же время необходимо помнить, что хронический аутоиммунный тиреоидит часто сочетается с другими аутоиммунными состояниями, в частности, такими ревматическими заболеваниями, как РА, системная красная волчанка, синдром Шёгрена и др. В свою очередь наличие этих заболеваний у пациента должно служить поводом для исследования функции щитовидной железы.

Таким образом, дифференциальный диагноз достаточно труден. Ревматолог должен проявлять настороженность в отношении гипотиреоза, в том числе СГ, особенно у пациентов с ревматическими проявлениями без ясной этиологии, чтобы суметь своевременного заподозрить гипопункцию щитовидной железы, поэтому определение ТТГ должно быть частью обычного ревматологического обследования.

Ревматические симптомы при патологии щитовидной железы подробно описаны при манифестной форме эндокринного заболевания. Однако, учитывая успехи ранней диагностики и лечения гипотиреоза, его широкую распространенность, необходимы дальнейшие исследования ревматических синдромов при СГ, а также в период эутиреоза (компенсации основного эндокринного заболевания).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lockshin MD. Endocrine origins of rheumatic disease. Diagnostic clues to interrelated syndromes. *Postgrad Med.* 2002 Apr; 111(4):87-8, 91-2.
2. Кудрявцева ИВ, Долгалева АА. Ревматические маски эндокринной патологии. [Kudryavtseva IV, Dolgaleva AA. Rheumatic masks of endocrine pathology. (In Russ.)]. <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/endocr.htm>
3. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Кремниевская ВМ. Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство). Москва: Медицина; 2007. 240 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kremniyevskaya VM. *Fundamental'naya i klinicheskaya tireoidologiya (rukovodstvo)* [Basic and clinical thyroidology (manual)]. Moscow: Meditsina; 2007. 240 p.]
4. Ильченко ВА, Лебедева АО, Гордиенко БВ и др. «Маски» гипотиреоза. Альманах клинической медицины. 2014;(35): 116-8. [Il'chenko VA, Lebedeva AO, Gordienko BV, et al. «Masks» of hypothyroidism. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2014;(35):116-8. (In Russ.)].
5. Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Гипотиреоз (руководство для врачей). Москва: РКИ Северо пресс; 2004. 286 с. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. *Gipotireoz (rukovodstvo dlya vrachei)* [Hypothyroidism (manual for doctors)]. Moscow: RKI Severo press; 2004. 286 p.]
6. Дедов ИМ, Мельниченко ГА, Андреева ЕН и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Москва: Литтерра; 2006. С. 311-29. [Dedov IM, Mel'nichenko GA, Andreeva EN, et al. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabolovaniy endokrinnoi sistemy i narushenii obmena veshchestv* [Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders]. Moscow: Litterra; 2006. P. 311-29].
7. Петунина НА, Трухина ЛВ. Гипотиреоз. Русский медицинский журнал. 2013;(5):1-3. [Petunina NA, Trukhina LV. Hypothyroidism. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(5):1-3. (In Russ.)].
8. Никанорова ТЮ, Спирин НН, Касаткина ЕЛ и др. Субклинический гипотиреоз в практике невролога. *Consilium Medicum.* 2008;(2):35-9. [Nikanorova TYu, Spirin NN, Kasatkina EL, et al. Subclinical hypothyroidism in the practice of neurologist. *Consilium Medicum.* 2008;(2):35-9. (In Russ.)].
9. Мохорт ТВ, Карлович НВ. Гипотиреоз: распространенность, клиническая картина, диагностика, современные представления о целесообразности скрининга. Медицинские новости. 2004;(10):50-8. [Mokhort TV, Karlovich NV. Hypothyroidism: prevalence, clinical picture, diagnosis, current understanding of the feasibility of screening. *Meditsinskije novosti.* 2004;(10):50-8. (In Russ.)].
10. Chaabouni L, Ben Hadj Yahia C, Frini S, et al. Rheumatologic manifestations of hypothyroidism. *Tunis Med.* 2004 Jun; 82(6):479-83.
11. Трошина ЕА, Юкина МЮ. Синдром гипотиреоза. Клиницист. 2008;(1):45-9. [roshina EA, Yukina MYu. Hypothyroidism syndrome. *Klinitsist.* 2008;(1):45-9. (In Russ.)].
12. Алекперов РТ. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология. 2014;8(2):48–57. [Alekperev RT. Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(2):48–57. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-48-57
13. Grassi W, De Angelis R, Lapadula G, et al. Clinical diagnosis found in patients with Raynaud's phenomenon: a multicentre study. *Rheumatol Int.* 1998;18(1):17-20.
14. Lateiwish AM, Feher J, Baraczka K, et al. Remission of Raynaud's phenomenon after L-thyroxine therapy in a patient with hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1992 Jan;15(1):49-51.
15. Shagan BP, Friedman SA. Raynaud's phenomenon and thyroid deficiency. *Arch Intern Med.* 1980 Jun;140(6):832-3.
16. Nielsen SL, Parving HH, Hansen JE.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

- Myxoedema and Raynaud's phenomenon. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Sep; 101(1): 32-4.
17. Radu L, Groppa L, Vudu L. Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Apr-Jun; 120(2): 244-51.
18. Bland JH, Frymoyer JW, Newberg AH et al. Rheumatic syndromes in endocrine disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1979 Aug; 9(1): 23-65.
19. Neeck G, Riedel W, Schmidt KL. Neuropathy, myopathy and destructive arthropathy in primary hypothyroidism. *J Rheumatol*. 1990 Dec; 17(12):1697-700.
20. Golding DN. Rheumatism and the thyroid. *J R Soc Med*. 1993 Mar; 86(3):130-2.
21. Gerster JC, Quadri P, Saudan Y. Hypothyroidism presenting as destructive arthropathy of the fingers. *Postgrad Med J*. 1985 Feb; 61(712):157-9.
22. Бунчук НВ, Бурдейный АП, Насонов ЕЛ. Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням. Москва: Медицина; 1997. 474 с. [Bunchuk NV, Burdeinyi AP, Nasonov EL. *Revmaticheskie bolezni: rukovodstvo po vnutrennim bolezniam* [Rheumatic diseases: manual of internal medicine]. Moscow: Meditsina; 1997. 474 p.]
23. Dorwart BB, Schumacher HR. Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism. A clinicopathologic study. *Am J Med*. 1975 Dec; 59(6):780-90.
24. Cakir M, Samanci N, Balci N, et al. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Aug; 59(2):162-7.
25. Shiri R. Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2014 Dec; 50(6):879-83. doi: 10.1002/mus.24453. Epub 2014 Oct 30.
26. Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg*. 2002 Mar; 48(3):269-73.
27. Vashishtha M, Varghese B, Mosley F et al. Screening for thyroid dysfunction and diabetes in patients with carpal tunnel syndrome. *Surgeon*. 2016 Jun; 14(3):147-9.
28. Schwartz MS, Mackworth-Young CG, McKernan RO. The tarsal tunnel syndrome in hypothyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 May; 46(5):440-2.
29. Муравьева ГВ, Девликамова ФИ. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. Практическая медицина. 2013;(1):38-41. [Murav'eva GV, Devlikamova FI. Neuromuscular complications of diseases of the thyroid gland. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;(1):38-41. (In Russ.)].
30. Дамулин ИВ, Оразмурадов ГО. Неврологические нарушения при гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;(3):82-6. [Damulin IV, Orazmuradov GO. Neurological disorders in hypothyroidism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;(3):82-6. (In Russ.)].
31. Duuff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jun; 68(6):750-5.
32. Ciompi ML, Zuccotti M, Bazzichi L, et al. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: report of two cases. *Thyroidology*. 1994 Apr; 6(1): 33-6.
33. Ceccato F, Una C, Regidor M, et al. Conditions mimicking polymyalgia rheumatica. *Reumatol Clin*. 2011 May-Jun; 7(3):156-60.
34. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2012 Feb; 32(2):335-41.
35. Антелова ОА, Касаткина ЛФ, Гуркина ГТ. Дифференциальная диагностика мышечной слабости. Русский медицинский журнал. 2014;(14):854-63. [Antelava OA, Kasatkina LF, Gurkina GT. Differential diagnosis of muscle weakness. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(14):854-63. (In Russ.)].
36. Гехт БМ, Касаткина МИ, Самойлов АГ. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ; 1997. 370 с. [Gekht BM, Kasatkina MI, Samoilo AG. *Elektromiografiya v diagnostike nervno-myshechnykh zabolevanii* [Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases]. Taganrog: Izdatel'stvo TRTU; 1997. 370 p.]
37. Nalini A, Govindaraju C, Kalra P. Hoffmann's syndrome with unusually long duration: Report on clinical, laboratory and muscle imaging findings in two cases. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Apr; 17(2):217-21.
38. Фадеев ВВ. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза. Лечащий врач. 2005;(5):26-9. [Fadeev VV. A professional look at the problem of hypothyroidism. *Lechashchii vrach*. 2005;(5):26-9. (In Russ.)].
39. Фадеев ВВ. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. Земский врач. 2010;(2):13-6. [Fadeev VV. Modern principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Zemskii vrach*. 2010;(2): 13-6. (In Russ.)].
40. Подзолков АВ, Фадеев ВВ. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоко-нормальный уровень ТТГ. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2009; 5(2):4-16. [Podzolkov AV, Fadeev VV. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high and normal TSH level. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2009;5(2): 4-16. (In Russ.)].
41. Сыч ЮП, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Естественное течение субклинического гипотиреоза. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2005;1(1):43-8. [Sysh YuP, Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Natural course of subclinical hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2005;1(1):43-8. (In Russ.)].
42. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec; 2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27.
43. Reuters VS, Teixeira PF, Vigario PS, et al. Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism. *Am J Med Sci*. 2009 Oct; 338(4):259-63. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181af7c7c.
44. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid*. 2006 Apr; 16(4):375-80.
45. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 23; 144:w14058. doi: 10.4414/smw.2014.14058. eCollection 2014.

Поступила 12.02.2017

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

Трудности дифференциальной диагностики узловой эритемы: первичный миелофиброз как этиологический фактор

Абдулганиева Д.И.¹, Файрушина И.Ф.¹, Сухорукова Е.В.², Сердюк И.Л.², Кунст М.А.²,
Абдракипов Р.З.², Афанасьева М.А.²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138

Узловая эритема (УЭ) – наиболее частая форма панникулита, являющегося реактивным процессом, вызванным большим спектром этиологических факторов. Вопросы дифференциальной диагностики данной патологии не потеряли своей актуальности. В статье рассматривается клинический случай возникновения рецидивирующей УЭ в сочетании с иммунологическим феноменом (позитивность по ревматоидному фактору и антителам к митохондриям), длительной бессимптомной спленомегалией и развившимся впоследствии первичным миелофиброзом. Установление причины возникновения вторичной УЭ нередко вызывает трудности в реальной клинической практике.

Ключевые слова: узловая эритема; дифференциальная диагностика; первичный миелофиброз.

Контакты: Ирина Фанзиловна Файрушина; sirenif@mail.ru

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ, Сухорукова ЕВ и др. Трудности дифференциальной диагностики узловой эритемы: первичный миелофиброз как этиологический фактор. Современная ревматология. 2017;11(2):54–56.

Difficulties in the differential diagnosis of erythema nodosum: Primary myelofibrosis as an etiological factor

Abdulganieva D.I.¹, Fayrushina I.F.¹, Sukhorukova E.V.², Serdyuk I.L.², Kunst M.A.², Abdrapikopov R.Z.², Afanasyeva M.A.²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

¹49, Butlerov St., Kazan, 420012; ²138, Orenburgsky Road, Kazan 420064

Erythema nodosum (EN) is the most common form of panniculitis that is a reactive process caused by a wide variety of etiological factors. The problems with the differential diagnosis of this abnormality have not lost its relevance.

The paper deals with a clinical case of recurrent EN concurrent with an immunological phenomenon (positivity for rheumatoid factor and antimitochondrial antibodies), long-lasting asymptomatic splenomegaly, and subsequently developed primary myelofibrosis. To ascertain the cause of secondary EN often causes difficulties in real clinical practice.

Keywords: erythema nodosum; differential diagnosis; primary myelofibrosis.

Contact: Irina Fanzilovna Fayrushina; sirenif@mail.ru.

For reference: Abdulganieva DI, Fayrushina IF, Sukhorukova EV, et al. Difficulties in the differential diagnosis of erythema nodosum: Primary myelofibrosis as an etiological factor. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):54–56.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-54-56>

Узловая эритема (УЭ) является наиболее часто встречающимся клинико-патологическим вариантом панникулита [1]. УЭ рассматривается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может быть вызван широким спектром этиологических факторов [2].

Хотя УЭ встречается нередко и характеризуется яркой клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиологии и патогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии [3].

Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии. К числу наиболее частых причин возникновения УЭ относят саркоидоз, туберкулез, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, ревматические заболевания, паранеопластический процесс, что может привести к поздней диагностике. Почти в 30% случаев причи-

на УЭ остается неуточненной, и она расценивается как идиопатическая [4].

Приводим наблюдение УЭ как одного из ассоциированных симптомов при первичном миелофиброзе (ПМФ).

Пациентка А., 58 лет, считает себя больной с 2011 г., когда впервые при плановом УЗИ органов брюшной полости было выявлено бессимптомное увеличение селезенки (162x66 мм), отмечалась позитивность по ревматоидному фактору – РФ (96 мЕ/мл). Для исключения заболеваний системы крови проведена стерильная пункция (миелокардиоциты – 48 тыс.). Данных, указывающих на заболевание крови, не обнаружено.

Находилась под динамическим наблюдением гематолога. В 2012 г. размеры селезенки не изменились (153x54 мм). Проводилась дифференциальная диагностика спленомегалии с целью исключения цирроза печени. Исследование печени с использова-



УЗИ селезенки пациентки А.

нием аппарата «Фиброскан» фиброза не выявило. Функциональные пробы печени (ФПП) — в пределах нормы.

В 2013 г. впервые обнаружено повышение уровня лактатдегидрогеназы — ЛДГ (438 Ед/л); ФПП без изменений. Повторно была проведена стерильная пункция, признаков онкогематологических заболеваний не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости отмечались явления портальной гипертензии: воротная вена (VP) — 15 мм, селезеночная вена (VL) — 16 мм. Активных жалоб пациентка не предъявляла, оставалась под динамическим врачебным наблюдением.

В июне 2014 г. впервые появилось ускорение СОЭ (51 мм/ч), сохранялась РФ-позитивность (130,9 Ед/л).

В январе 2015 г. для очередного выяснения причины спленомегалии пациентка в плановом порядке госпитализирована в гематологическое отделение. В общем анализе крови наблюдались лимфопения (9%), нормохромная анемия, ускорение СОЭ (50 мм/ч). По-прежнему отмечалась РФ-позитивность. Ввиду 4-летнего доброкачественного течения спленомегалии, а также исключения гематологической патологии был установлен диагноз: тромбофлебитическая селезенка на фоне варикоза сосудов селезенки с явлениями гиперспленизма.

В декабре 2015 г. появились летучие артралгии, сухость во рту, сохранялась РФ-позитивность, антитела к циклическому циркулирующему пептиду (АЦЦП) не обнаружены. Данных в пользу системной красной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шёгрена не получено. Наличие спленомегалии, признаков портальной гипертензии, сухости во рту позволяло предполагать диагноз первичного билиарного цирроза печени, который был исключен. При исследовании крови обнаружены антимитохондриальные антитела (АМА-R2). Таким образом, у пациентки наблюдались лабораторные признаки синдрома иммунных нарушений (РФ- и АМА-R2-позитивность).

В марте 2016 г. впервые на коже обеих голеней появились горячие плотные узелки, болезненные при пальпации, диаметром 1–1,5 см. Заподозрена УЭ.

Наличие УЭ подтверждено результатами УЗИ мягких тканей голеней: визуализировались утолщение подкожной жировой клетчатки до 8,5 мм справа (4,1 мм — слева), гиперэхогенное, с потерей нормальной эхоструктуры, расширенные до 1,8 мм сосуды.

Поскольку у пациентки имелсяотягощенный семейный анамнез по саркоидозу (верифицированный диагноз у сына), проводилась дифференциальная диагностика УЭ с саркоидозом и туберкулезом. При рентгеновской КТ легких эти заболевания не обнаружены.

Ввиду длительной бессимптомной спленомегалии для исключения онкогематологических заболеваний проведено иммунофенотипирование периферической крови методом проточной цитометрии, выявлены нейтрофильный лейкоцитоз с левым ядерным сдвигом нейтрофилов, лимфопения, резкое снижение уровня субпопуляции CD19+ лимфоцитов, повышение содержания субпопуляций CD3+, CD16+56+(NKT)-лимфоцитов. Признаков пролиферативной экспансии субпопуляций лимфоцитов не наблюдалось, как и клеток с aberrантным дифференцировочным фенотипом.

В сентябре 2016 г. зафиксировано увеличение селезенки до 21х78 мм, в октябре 2016 г. — до 23х74 мм (см рисунок), VP — 12 мм, VL — 12 мм. Пациентка впервые отметила появление постоянной ноющей боли в левом подреберье. В ноябре 2016 г. обнаружены бласты (5%) в периферической крови. По рекомендации гематолога проведена молекулярная диагностика крови на наличие JAK2 (V617F) и получен положительный результат. В январе 2017 г. был установлен предварительный диагноз: миелопролиферативное заболевание. ПМФ?

Обсуждение. Учитывая длительное существование бессимптомной спленомегалии, иммунологического феномена (АМА-R2-, РФ-позитивность), УЭ исключали как вторичное проявление при ряде возможных заболеваний — синдроме Шёгрена, саркоидозе, ревматоидном артрите (вследствие появления суставного синдрома, РФ-позитивности), первичном билиарном циррозе печени (АМА-R2-позитивность). Пациентка находилась под постоянным динамическим контролем гематолога, ревматолога, терапевта. Диагноз ПМФ вызывал сомнения. Выдвинуто предположение, что в данном случае УЭ выступает как симптом системной патологии, вероятнее всего, ПМФ.

Следует отметить, что в последние годы возможности диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний расширились благодаря внедрению в практику молекулярных методов исследования. В нашем наблюдении длительное отсутствие бластов в периферической крови, изменений в результатах стерильной пункции, а также несоответствие диагностическим критериям затруднило своевременную диагностику заболевания.

Для постановки диагноза ПМФ ВОЗ были разработаны диагностические критерии (см. таблицу) [5]. Необходимо наличие как минимум 3 больших и 2 малых критериев. У нашей пациентки присутствовали все малые критерии, 2-й и 3-й большие критерии. Для подтверждения наличия 1-го большого критерия и, соответственно, верификации диагноза ПМФ требуется проведение трепанобиопсии костного мозга, однако возникли технические препятствия для выполнения данной манипуляции.

ПМФ — клональная миелопролиферация, проявляющаяся реактивным фиброзом костного мозга, остеосклерозом, ангиогенезом, экстрамедуллярным гемопоэзом и аномальной экспрессией цитокинов. У пациентов с ПМФ выявляются клинические (артрит, васкулит и УЭ) и лабораторные (циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарные и других антитела, положительная проба Кум-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Диагностические критерии ПМФ [5]

Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пролиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ) 2. Отсутствие критериев ИП, <i>BCR-ABL1</i> + ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных заболеваний 3. Наличие мутаций <i>JAK2V617F</i>, <i>MPLW515L</i> или <i>MPLW515K</i>, <i>CALR</i>, а при их отсутствии – исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лейкоэритробластоз 2. Повышение активности ЛДГ 3. Анемия 4. Пальпируемая селезенка

Примечание. ИП – истинная полицитемия; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; *BCR-ABL1* – химерный ген, который несет филадельфийская хромосома при ХМЛ.

бса и др.) признаки иммунологической дисфункции, которая играет важную роль в формировании ПМФ. Механизмы развития состояний, ассоциированных с ПМФ, связаны также с активацией системы комплемента [6]. Патологическая продукция цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ при ПМФ может участвовать в измененном межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [7–9]. При УЭ клинические проявления возникают в результате осаждения иммунных комплексов в венах перегорной подкожной жировой клетчатки, а также выраженной инфильтрации пораженной ткани нейтрофилами [10]. Патогенез УЭ связан также с активацией цитокиновой сети, которая мало изучена при данной патологии [11]. Согласно этим данным, можно предположить, что возникающая при ПМФ иммунологическая дисфунк-

ция может спровоцировать развитие УЭ. Однако данная гипотеза требует более глубокого изучения.

Таким образом, особенностью описанного случая является то, что УЭ является симптомом системной патологии, в частности, гематологического заболевания. На протяжении 5 лет пациентка наблюдалась с бессимптомной спленомегалией без каких-либо проявлений, однако уже через 6 мес после появления УЭ отмечено увеличение исходно измененных размеров селезенки, а еще через некоторое время – выход бластов в периферическую кровь. Наличие синдрома иммунных нарушений лишь подтверждает существование иммунологической дисфункции, характерной для ПМФ, а появление УЭ указывает на то, что эта дисфункция стала критической и привела к повышению активности заболевания (ПМФ).

Описание данного случая представляется важным для диагностического поиска редких причин УЭ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Requena L, Yus SE. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Jun;26(2):114-25.
2. Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia.* 2016;54(2):79-82. doi: 10.5114/reum.2016.60217. Epub 2016 Jun 3.
3. Гришаева ТП, Белов БС. Узловатая эритема. Русский медицинский журнал. 2005;(8):565-9. [Grishaeva TP, Belov BS. Erythema nodosum. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2005;(8):565-9. (In Russ.)].
4. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997, Jul 8;127(27-28):1168-76.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1092-7. Epub 2007 May 8.
6. Gordon BR, Coleman M, Kohan P, Day NK. Immunologic abnormalities in myelofibrosis with activation of the complement system. *Blood.* 1981 Nov;58(5):904-10.
7. Cho SH, Xu M, Roboz J, et al. The effect of CXCL 12 Processing on CD 34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Res.* 2010 Apr 15;70(8):3402-10. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3977. Epub 2010 Apr 13.
8. Schmitt A, Helene J, Josette G, et al. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood.* 2000 Aug 15;96(4):1342-7.
9. Massa M, Rosti V, Ramajoli I, et al. Circulating CD 34+, CD 133+ and Vascular endothelial Growth Factor Receptor-2 Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5688-95.
10. De Simone C, Caldarola G, Scaldaferrri F, et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
11. Llorente L, Richaud-Patin Y, Alvarado C, et al. Elevated Th1 cytokine mRNA in skin biopsies and peripheral circulation in patients with erythema nodosum. *Eur Cytokine Netw.* 1997 Mar;8(1):67-71.

Поступила 12.01.2017

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.

Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера–Крисчена

Ахмеров С.Ф.¹, Нуриахметова Т.Ю.¹, Абдракипов Р.З.², Афанасьева М.А.², Сухорукова Е.В.², Лапшина С.А.¹, Дзамуков Р.А.², Абдулганиева Д.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАЗУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

¹420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138

Болезнь Вебера–Крисчена – редкая форма лобулярного панникулита, характеризующаяся развитием болезненных подкожных узлов на туловище и конечностях часто в сочетании с системными проявлениями и тенденцией к рецидивам. Известны единичные случаи длительного (более 5 лет) наблюдения пациентов с болезнью Вебера–Крисчена. По этой причине в настоящее время не существует прогностических критериев заболевания и доказанного общепринятого метода лечения.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с верифицированным диагнозом кожной формы болезни Вебера–Крисчена, у которой длительное время отмечается субклиническая ремиссия на фоне приема низких доз преднизолона и базисной противорецидивной терапии.

Ключевые слова: идиопатический панникулит; болезнь Вебера–Крисчена; лечение панникулита; клинический случай; длительное наблюдение.

Контакты: Татьяна Юрьевна Нуриахметова; tatiana.afanaseva.ksmu@gmail.com

Для ссылки: Ахмеров СФ, Нуриахметова ТЮ, Абдракипов РЗ и др. Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера–Крисчена. Современная ревматология. 2017;11(2):57–59.

Long-term follow-up of a female patient with Weber–Christian panniculitis

Akhmerov S.F.¹, Nuriakhmetova T.Yu.¹, Abdrakipov R.Z.², Afanasyeva M.A.², Sukhorukova E.V.², Lapshina S.A.¹, Dzamukov R.A.², Abdulganieva D.I.¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

¹49, Butlerov St, Kazan, 420012; ²138, Orenburgsky Road, Kazan 420064

Weber–Christian disease is a rare form of lobular panniculitis characterized by painful subcutaneous nodules on the trunk and limbs commonly concurrent with systemic manifestations and a tendency to relapse. Known are only sporadic cases of a long-term (more than 5-year) follow-up of patients with Weber–Christian disease. For this reason, there are neither prognostic criteria for the disease nor proven conventional treatment option now.

The paper describes a clinical case of a female patient with a verified diagnosis of Weber–Christian disease who has a sustained subclinical remission due to low-dose prednisone use and basic antirecurrent therapy.

Keywords: idiopathic panniculitis; Weber–Christian disease; panniculitis treatment; clinical case; long-term follow-up.

Contact: Tatiana Yuryevna Nuriakhmetova; tatiana.afanaseva.ksmu@gmail.com

For reference: Akhmerov SF, Nuriakhmetova TYu, Abdrakipov RZ, et al. Long-term follow-up of a female patient with Weber–Christian panniculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):57–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-57-59>

Панникулит Вебера–Крисчена – редкая форма панникулита с неясными этиологией и патогенезом, предположительно аутоиммунным механизмом развития, сопровождающаяся повышением в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина 2 и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [1]. При этом заболевании наблюдается лобулярное воспаление жировой ткани с неспецифическими воспалительными инфильтратами, образованными полиморфно-ядерными лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами, в дальнейшем приобретающими форму макрофагов с пенистой цитоплазмой (липофаги), а также липонекрозом и формированием гранулемоподобных структур.

История изучения заболевания началась в 1892 г., когда немецкий врач V. Pfeifer описал «синдром очаговой дистро-

фии» подкожной жировой клетчатки. Это описание было дополнено в 1925 г. F.P. Weber и в 1928 г. H.A. Christian. Первое сообщение об этом панникулите в отечественной литературе появилось в 1961 г. и принадлежит Ю. Постнову и Л. Николаевой. В литературе встречается множество названий этого заболевания: болезнь Вебера–Крисчена, хронический рецидивирующий панникулит, идиопатический лобулярный панникулит, лихорадящий рецидивирующий неагнаивающийся панникулит, спонтанный панникулит. При поиске литературы было выяснено, что часто авторы под понятием «панникулит Вебера–Крисчена» подразумевают совершенно гетерогенные панникулиты, что затрудняет анализ литературных источников.

Частота панникулита Вебера–Крисчена достоверно неизвестна ввиду редкости данной патологии. Наиболее ча-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

сто заболевание поражает женщин среднего возраста с избыточной массой тела [2].

Характерной триадой идиопатического панникулита являются наличие лихорадки, болезненных подкожных узлов на туловище и конечностях и тенденция к рецидивам [3]. Выделяют висцеральную и кожную форму панникулита. Последнюю подразделяют в зависимости от характера кожных проявлений на узловатую, бляшечную и инфильтративную формы. В поздние сроки заболевания развивается атрофия жировой ткани, которая постепенно замещается соединительной тканью, что приводит к появлению характерной втянутости кожи на месте бывшего узла. При висцеральной форме поражаются забрюшинная область и сальник (мезентериальный панникулит), могут развиваться гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, при этом кожная симптоматика в ряде случаев отсутствует [3].

В литературе представлено очень мало данных о прогнозе и выживаемости у пациентов с болезнью Вебера–Крисчена, поскольку известны лишь единичные случаи длительного (более 5 лет) наблюдения [4–7]. В связи с этим в настоящее время не существует прогностических критериев заболевания и предикторов, определяющих характер его течения и степень активности, тяжесть состояния пациентов и риск развития висцеральных поражений.

Известно, что течение идиопатического панникулита вариабельно. У части больных наблюдается его низкая активность с ограниченным поражением и хроническим течением. При этой форме независимо от остроты начала дальнейшее течение заболевания носит благоприятный характер [8]. Данный вариант панникулита не сопровождается системными проявлениями и висцеральными поражениями, а редкие рецидивы, чередующиеся с длительными ремиссиями, не отличаются по тяжести от предыдущих.

У некоторых пациентов развивается тяжелое заболевание с острым и подострым течением, которое сопровождается высокой лихорадкой и выраженными общими проявлениями (длительной, гектического типа лихорадкой, нарастающей слабостью, изменениями в общем анализе крови и печеночных пробах) с постоянными обострениями или отсутствием ремиссии, при этом число узлов на коже обычно увеличивается [9]. В случае острого течения общие симптомы нарастают, развиваются выраженные миалгии, артралгии, оссалгии, изменения в крови, в терминальной стадии возможны нарушения свертывающей системы крови. Ремиссии бывают редкими и очень непродолжительными (1–3 мес), с каждым разом тяжесть рецидивов увеличивается. Отмечаются торпидность, резистентность к различным видам терапии и прогрессивное ухудшение, летальный исход обычно наступает в сроки от 3 мес до 1 года после начала болезни [1, 8]. Наиболее часто (по некоторым данным, до 10% случаев) летальность наблюдается при висцеральной форме поражения. Ранее считалось, что это связано с тем, что висцеральные, особенно мезентериальные, поражения являются

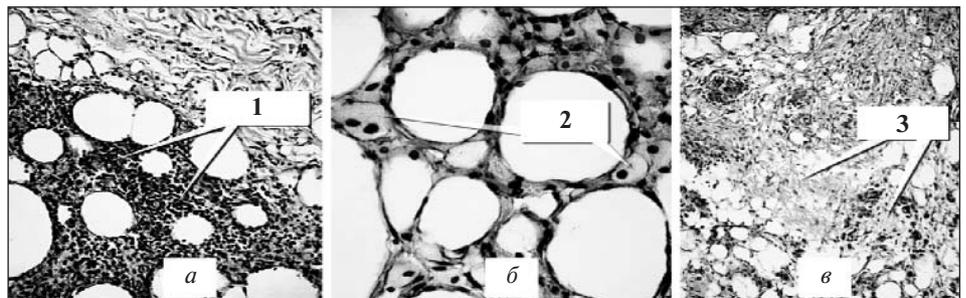
ся предикторами развития злокачественных новообразований, однако в систематическом обзоре S. Halligan и соавт. [10] такая корреляция не подтвердилась. Наиболее частыми причинами смерти являются сепсис, печеночная недостаточность, кровотечения и тромбозы [11, 12].

Доказанного метода лечения панникулита Вебера–Крисчена не существует, что объясняется недостаточным количеством накопленных данных о долгосрочном течении заболевания на фоне лечения тем или иным препаратом и ответе на терапию. В основном применяются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (ГК) в малых дозах, хорошо купирующих обострения, и аминохинолиновые препараты. В литературе имеются описания отдельных случаев успешной терапии панникулита Вебера–Крисчена циклофосфамидом [13], метотрексатом (МТ), азатиоприном (АЗА) [14, 15], циклоспорином А [16, 17], мифефенолата мопетилом [18, 19] и талидомидом [20]. В последние годы появляются данные об успешном применении ингибиторов фактора некроза опухоли α в случае неэффективности перечисленных препаратов [21–24].

Приводим собственное длительное наблюдение панникулита Вебера–Крисчена.

Пациентка Н., 36 лет, с октября 2012 г. стала отмечать подкожные уплотнения в области правого плеча без каких-либо изменений кожи над ними с дальнейшим присоединением субфебрильной температуры и постепенным появлением новых узлов в области грудной клетки, спины, живота. Пациентка наблюдалась у хирурга с диагнозом «липоматоз», затем у терапевта с диагнозом «узловатая эритема». Получала лечение низкими дозами ГК с умеренным положительным эффектом, однако на фоне воздействия неблагоприятных факторов (переохлаждение, острые респираторные заболевания) возникали обострения: узлы увеличивались и становились резко болезненными, появлялись новые уплотнения, гиперемия кожи над ними и лихорадка до 38,5 °С. В августе 2013 г. для исключения онкологического процесса проведена биопсия участка уплотнений, при гистоморфологическом исследовании выявлены признаки хронического воспаления без неопластических изменений. Доза преднизолона была увеличена до 20 мг, однако лихорадка и болезненность узлов сохранялись. Попытки постепенного снижения дозы преднизолона приводили к обострениям.

В сентябре 2013 г. направлена на консультацию к ревматологу. Проведена ревизия биопсийного материала, взятого ранее, выявлены признаки идиопатического лобулярного пан-



Биопсийный материал (собственное наблюдение). Отмечаются выраженная лимфоцитарная инфильтрация подкожной жировой клетчатки (а), активная резорбция погибших жировых клеток тканевыми гистиоцитами (б), поствоспалительный склероз замещением жировой ткани волокнистой соединительной тканью (в).

1 – клетки воспалительного инфильтрата; 2 – «пенистые» клетки – макрофаги с жиром; 3 – склероз на месте погибших липоцитов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

никулита Вебера—Крисчена (см. рисунок). В связи с высокой активностью проведена пульс-терапия преднизолоном, назначены высокие дозы пероральных ГК. На фоне лечения отмечалась нормализация температуры тела, положительная динамика кожной симптоматики — узлы стали безболезненными, появилась втянутость кожи, новые элементы не возникали.

При повторных обращениях осенью 2013 г. ввиду сохранения активности заболевания проводилась пульс-терапия преднизолоном, с целью снижения гормонозависимости назначен АЗА 100 мг/сут, что позволило снизить дозу преднизолона до 10 мг. В январе 2014 г. в связи с плохой переносимостью АЗА пациентка самостоятельно его отменила. Ремиссия на фоне приема малых доз преднизолона сохранялась полтора года. Затем возник рецидив заболевания, возобновлена пульс-терапия ГК. В качестве цитостатической терапии был выбран МТ в дозе 10 мг/нед, что привело к ремиссии и возможности возврата к малым дозам преднизолона.

В настоящее время, спустя полтора года от момента последнего обострения, пациентка получает низкие дозы ГК и МТ в качестве базисной противорецидивной терапии, отмечается длительная субклиническая ремиссия, единичные подкожные узлы появляются раз в 3–6 мес, системные проявления и признаки поражения внутренних органов отсутствуют.

Таким образом, болезнь Вебера—Крисчена, дебютировавшая в виде кожной формы, вследствие частого рецидивирования потребовала назначения сочетания высоких доз преднизолона и цитостатиков с подбором хорошо переносимого препарата. Несмотря на тяжелый дебют, в течение 5 лет наблюдения висцеральная форма заболевания не развилась, что можно объяснить относительно благоприятным его течением. Однако для контроля заболевания необходима комбинированная терапия ГК и цитостатиками.

ЛИТЕРАТУРА

- Iwasaki T, Hamano T, Ogata A, et al. Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med.* 1999 Jul;38(7):612-4.
- Гребенюк ВН, Дударева ЛА, Тогоева ЛТ, Мураков СВ. Рецидивирующий лихорадочный ненагнаивающийся панникулит Вебера—Крисчена. Клиническая дерматология и венерология. 2011;(3):15-8. [Grebenuyuk VN, Dudareva LA, Togoewa LT, Murakov SV. Weber-Christian's relapsing febrile nonsuppurative panniculitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2011;(3):15-8. (In Russ.)].
- Егорова ОН, Белов БС, Карпова ЮА. Спонтанный панникулит: современные подходы к лечению. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):110-4. [Egorova ON, Belov BS, Karpova YuA. Spontaneous panniculitis: modern therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(5):110-4. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1191
- Asauliuk IK, Zagorodnii SI, Karpluk VI. Pfeifer-Weber-Christian disease with a 20-year course. *Lik Sprava.* 1998 Oct-Nov;(7):154-9.
- Wang Y, Zhao J, Ji LL, et al. Weber-Christian disease present with lung nodules dramatically improved with corticosteroid therapy: one case report and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jul 29. doi: 10.1111/1756-185X.12620. [Epub ahead of print]
- Nanke Y, Ishiguro N, Yago T, et al. A case of Weber-Christian disease with later development of rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2011;34(1):49-52.
- Saleh M, Bourcier T, Andreux M, Speeg-Schatz C. Chorioretinitis associated with Weber-Christian disease. *Retin Cases Brief Rep.* 2009 Spring;3(2):207-9. doi: 10.1097/ICB.0b013e31817f2de2.
- Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн.: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. С. 399-410. [Verbenko EV. Spontaneous panniculitis. In: Skripkin YuK, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni: Rukovodstvo dlya vrachei* [Skin and venereal disease: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 1995. P. 399-410].
- Torrel A, Hernandez A. Panniculitis in children. *Dermatol Clin.* 2008 Oct;26(4):491-500. vii. doi: 10.1016/j.det.2008.05.010.
- Halligan S, Plumb A, Taylor S. Mesenteric panniculitis: systematic review of cross-sectional imaging findings and risk of subsequent malignancy. *Eur Radiol.* 2016 Dec;26(12):4531-4537. Epub 2016 Apr 5.
- Miyasaka N. Steroid-resistant Weber-Christian Disease. *Intern Med.* 1999 Jul;38(7):522.
- Aronson IK, West DP, Variakojis D, et al. Fatal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Mar;12(3):535-51.
- Kirch W, Dü hren U, Hoensch H, Ohnhaus E. Cyclophosphamide-induced remission in Weber-Christian panniculitis. *Rheumatol Int.* 1985;5(5):239-40.
- Hotta T, Wakamatsu Y, Matsumura N et al. Azathioprine-induced remission in Weber-Christian disease. *South Med J.* 1981 Feb;74(2):234-7.
- Petry R, Trenkner G, Reichenberger M. The treatment of recurring, febrile, nonsuppurative panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian) using an immunosuppressive agent (azathioprine). *Med Welt.* 1968 Nov 30;48:2658-61.
- Pongratz G, Ehrenstein B, Hartung W, et al. A patient with Pfeifer-Weber-Christian disease—successful therapy with cyclosporin A: case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jan 27;11:18. doi: 10.1186/1471-2474-11-18.
- Hinata M, Someya T, Yoshizaki H, et al. Successful treatment of steroid-resistant Weber-Christian disease with biliary ductopenia using cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jun;44(6):821-3. Epub 2005 Mar 9.
- Baskan EB, Saricaoglu H, Tunali S, Tolunay S. Effective treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Dermatolog Treat.* 2003 Jan;14(1):57-60.
- Enk AH, Knop J. Treatment of relapsing idiopathic nodular panniculitis (Pfeifer-Weber-Christian disease) with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Sep;39(3):508-9.
- Barthel HR, Charrier U, Kramer M, Loch C. Successful treatment of idiopathic febrile panniculitis (Weber-Christian disease) with thalidomide in a patient having failed multiple other medical therapies. *J Clin Rheumatol.* 2002 Oct;8(5):256-9.
- Mavrikakis I, Georgiadis T, Fragiadaki K, Sfikakis PP. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2010 Nov-Dec;55(6):584-9. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.05.001. Epub 2010 Aug 10.
- Miranda-Bautista J, Fernandez-Simon A, Perez-Sanchez I, Menchen L. Weber-Christian disease with ileocolonic involvement successfully treated with infliximab. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5417-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5417.
- Al Naimi F, Clark C, Thorrat A, Burden AD. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol.* 2009 Sep;161(3):691-2. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09295.x. Epub 2009 Jun 9.
- Егорова ОН, Белов БС, Раденска-Лоповок СГ и др. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли- α при идиопатическом панникулите Вебера-Крисчена. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):721-4. [Egorova ON, Belov BS, Radenska-Lopovok SG, et al. The use of tumor necrosis factor α inhibitors in patients with Weber-Christian disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):721-4. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-721-4

Поступила 15.02.2017

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.

Helicobacter pylori как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях

Плахова А.О.¹, Никитина Е.С.¹, Сороцкая В.Н.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

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

¹300012, Тула, проспект Ленина, 92; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Helicobacter pylori — самая распространенная инфекция человека. *H. pylori* известен как причина хронического гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако взаимодействие *H. pylori* и макроорганизма не ограничивается лишь слизистой оболочкой желудка — механизмы, определяющие адаптацию этой бактерии к условиям жизни в человеческом организме, могут вызывать системные нарушения иммунного равновесия, провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций.

В статье рассмотрены исследования, демонстрирующие возможную роль *H. pylori* в качестве пускового или отягощающего фактора при ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), а также синдром и болезнь Шёгрена, системная красная волчанка и прогрессирующий системный склероз. Взаимосвязь между *H. pylori* и развитием аутоиммунных заболеваний подтверждается большей частотой более агрессивных штаммов этого микроорганизма при ревматических заболеваниях. Имеются также клинические исследования, которые показывают позитивное влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*; аутоиммунные заболевания; синдром Шёгрена; болезнь Шёгрена; системная красная волчанка; прогрессирующий системный склероз; ревматоидный артрит; синдром Рейно; активность заболевания; эрадикация.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Плахова АО, Никитина ЕС, Сороцкая ВН, Каратеев АЕ. *Helicobacter pylori* как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2017;11(2):60–67.

Helicobacter pylori as a trigger and aggravating factor in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases

Plakhova A.O.¹, Nikitina E.S.¹, Sorotskaya V.N.¹, Karateev A.E.²

¹Tula State University, Tula, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹92, Lenin Prospect, Tula 300012; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Helicobacter pylori is the most common human infection. *H. pylori* is known to cause chronic gastritis and gastric and duodenal ulcers. However, the *H. pylori*-host interaction is not confined to the gastric mucosa, the mechanism responsible for the adaptation of this bacterium to the living conditions in the human body, can cause systemic immune imbalance, provoking various autoimmune reactions.

The paper considers the investigations demonstrating the possible role of *H. pylori* as a trigger or aggravating factor in rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), Sjögren's syndrome and disease, systemic lupus erythematosus, and progressive systemic sclerosis. The relationship between *H. pylori* and autoimmune diseases is confirmed by the higher frequency of more aggressive strains of this microorganism in rheumatic diseases. There are also clinical trials showing the positive impact of *H. pylori* eradication on RA activity.

Keywords: *Helicobacter pylori*; autoimmune diseases; Sjögren's syndrome; Sjögren's disease; systemic lupus erythematosus; progressive systemic sclerosis; rheumatoid arthritis; Raynaud's syndrome; disease activity; eradication.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Plakhova AO, Nikitina ES, Sorotskaya VN, Karateev AE. *Helicobacter pylori* as a trigger and aggravating factor in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):60–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-60-67>

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное соединительнотканное заболевание с прогрессирующей симметричной деструкцией суставов и внесуставными проявлениями [1]. РА приводит к значительному ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации пациентов [2]. Распространенность РА в развитых странах достигает 0,5–1% [3]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3–4%. По данным Минздрава России, заболеваемость населения РА (на 100 тыс.) в 2010 г. составила 198,5, в 2015 г. —

201,2, а количество больных с впервые установленным диагнозом (на 100 тыс.) в 2010 г. достигло 21,4, в 2015 г. — 23,1 [4].

Вопрос о причине развития РА остается открытым. Большое внимание уделяется изучению роли не только генетических, но и инфекционных факторов, инициирующих иммунное воспаление и запускающих каскад иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза РА.

Одним из патогенов, который рассматривается в качестве триггерного фактора развития иммунопатологического

процесса при РА, является *Helicobacter pylori*. Хотя с момента открытия В.Ж. Marshall и J.R. Warren [5] роли этой бактерии в развитии хронического гастрита прошло более 30 лет, научный интерес к этому микроорганизму остается очень высоким. Это связано с важнейшей ролью, которую *H. pylori* играет в развитии многих заболеваний — как связанных с желудком, так и определяющих поражение других органов и систем. Так, в 2014 г. Американская ассоциация по аутоиммунным заболеваниям и связанным с ними болезням (AARDA) выделила 95 состояний, на развитие и течение которых влияет *H. pylori* [6] (см. таблицу).

H. pylori — микроаэрофильная грамотрицательная подвижная медленно растущая бактерия, имеющая спиралевидную или S-образную форму [7]. На одном из полюсов клетки расположены от 2 до 6 жгутиков. Длина бактерии составляет 2,5–5,0 мкм, ширина — 0,5–1,0 мкм. Оптимальные условия для ее существования создаются при температуре 37–42 °С и pH среды 6–8 [8].

При неблагоприятных условиях (колебания температуры и pH, контакт с кислородом, лечение антибиотиками, старение клетки) *H. pylori* приобретает U-образную, а затем коккоидную форму, выделяют тип А и тип В этих бактерий [9]. Кокковые формы устойчивы к воздействию антибиотиков и способны длительно персистировать в организме хозяина, но теряют способность к репродукции и не культивируются [10]. Кокковые формы сохраняют вирулентные свойства, такие как уреазная активность, наличие жгутиков и адгезивная способность, а, попав в благоприятные условия, трансформируются в спиралевидные формы и колонизируют слизистую оболочку (СО) желудка [11].

На сегодняшний день *H. pylori* является самой распространенной инфекцией человека. Этот микроорганизм встречается у 80–90% населения развивающихся стран Африки и Азии, у 40–70% жителей Южной Америки и Восточной Европы и у 25–30% жителей Северной Америки и Западной Европы [12]. Факторами риска инфицирования *H. pylori* являются низкий социально-экономический статус, высокая плотность населения, несоблюдение санитарно-гигиенических правил [13]. Выявлен рост инфицирования с возрастом; по некоторым данным, распространенность инфекции выше у мужчин, чем у женщин [14]. Установлена обратная связь между уровнем образования и заражением этим микроорганизмом [15]. Данные о влиянии курения и алкоголя на частоту выявления *H. pylori* противоречивы. В большинстве исследований такой связи не выявлено [16, 17], однако некоторые авторы относят регулярное курение и употребление алкоголя к факторам риска заражения [18], другие отмечают защитный эффект алкоголя [19].

Инфицирование происходит преимущественно от человека к человеку. Бактерии выделяются в слюне, зубном налете и кале, что предполагает орально-оральный и фекально-оральный механизмы передачи. Важное значение имеет внутрисемейное заражение, причем мать играет ключевую роль в передаче инфекции детям [20]. По результатам японского исследования, генетический состав штаммов *H. pylori* был идентичен у 60% детей и матерей [21].

В ходе длительной эволюции *H. pylori* максимальным образом приспособился для успешной жизнедеятельности в собственной биологической нише, условия в которой совершенно неприемлемы для существования подавляющего большинства других микроорганизмов. Ведь основным ме-

стом обитания *H. pylori* является антральный отдел желудка, где бактерия постоянно подвергается воздействию соляной кислоты желудочного сока [22].

Основные свойства *H. pylori*, обеспечивающие его успешное выживание, — подвижность, способность адгезии к желудочному эпителию и устойчивость к очень низким значениям pH. Пройти слизистый барьер и достичь поверхности эпителиальных клеток бактерии помогают спиральная форма и униполярные жгутики. Для нейтрализации агрессивного кислого содержимого желудка все штаммы *H. pylori* производят мультимерный никель-содержащий фермент — уреазу [23]. Фермент присутствует как внутри бактериальной клетки, так и на ее поверхности. Уреаза расщепляет поступающую путем трансудации из плазмы мочевины до аммиака и углекислого газа. Образующееся «аммиачное облако» обеспечивает комфортный для этого микроба уровень pH, а также повреждает клетки эпителия, подавляя синтез белка и продукцию АТФ. Уреаза играет принципиальную роль в жизнедеятельности *H. pylori*: доказано, что бактерии с низкой уреазной активностью не могли бы колонизировать СО желудка [24]. Уреаза также принимает участие в развитии и поддержании воспаления, привлекая нейтрофилы и моноциты в СО желудка и способствуя образованию провоспалительных цитокинов.

Для расщепления муцина, содержащегося в желудочной слизи, *H. pylori* выделяет фермент муциназу. Снижение вязкости и гидрофобных свойств слизи благоприятствует контакту бактерии с эпителиальными клетками. Около 20% *H. pylori* прикрепляется к эпителию, при этом бактериальный фермент фосфолипаза повреждает мембрану эпителиоцитов [25].

Прикрепление к эпителию обеспечивается с помощью адгезинов — белков, расположенных на наружной мембране бактерии (outer membrane proteins, OMPs). Как было отмечено выше, адгезины OMPs, среди которых наиболее изучены Bab A, Sab A и Oip A, являются вторым (после уреазы) важнейшим фактором, необходимым для колонизации и реализации патогенного потенциала *H. pylori* [26].

Механизмы врожденного и приобретенного иммунитета не способны полностью элиминировать *H. pylori*. Как известно, иммунный ответ активируется при распознавании бактериальных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) специфическими паттерн-распознающими рецепторами хозяина, к которым относятся Toll-подобные (Toll-like receptors, TLR) и NOD-рецепторы (nucleotide oligomerising domains) [27]. Активация TLR и NOD рецепторов ведет к транскрипции цитокиновых генов и запуску синтеза провоспалительных цитокинов [28].

Однако *H. pylori* удается избежать распознавания TLR макрофагов за счет модуляции компонентов клеточной стенки. Липополисахарид этой бактерии включает три основные единицы: липид А и центральный олигосахарид, ответственные за токсический эффект, а также О-антиген. У большинства бактерий О-антиген является наиболее иммуногенным и хорошо распознаваемым иммунной системой хозяина. Но у *H. pylori* этот компонент состоит из Lewis-антигенов, сходных по структуре с аналогичными антигенами группы крови, вследствие чего липополисахарид *H. pylori* не распознается TLR₄ [29]. Имеются данные, что белок жгутика *H. pylori* флагеллин имеет измененную структуру и также не распознается TLR₅ [30].

О Б З О Р Ы

*Аутоиммунные заболевания и ассоциированные с ними болезни, имеющие возможную связь с инфекцией *H. pylori* [6]*

Аутоиммунные заболевания и ассоциированные с ними болезни	
№ п/п	№ п/п
1. IgA-нефропатия	49. Острый поперечный миелит
2. IgG ₄ -связанные системные заболевания	50. Острый рассеянный энцефаломиелит
3. Аксональная невропатия	51. Очаговая алопеция
4. Антифосфолипидный синдром	52. Палиндромный ревматизм
5. Аутоиммунная гемолитическая анемия	53. Первичный билиарный цирроз
6. Аутоиммунная гиперлипидемия	54. Первичный склерозирующий холангит
7. Аутоиммунная крапивница	55. Периферическая невропатия
8. Аутоиммунная нейтропения	56. Периферический увеит
9. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	57. Пернициозная анемия
10. Аутоиммунный ангионевротический отек	58. Полимиозит
11. Аутоиммунный гепатит	59. Псориаз
12. Аутоиммунный миокардит	60. Пузырчатка
13. Аутоиммунный оофорит	61. Пурпура Шенлейна–Геноха
14. Аутоиммунный панкреатит	62. Рассеянный склероз
15. Аутоиммунный полигландулярный синдром	63. Реактивный артрит
16. Аутоиммунный тиреоидит	64. Ревматическая полимиалгия
17. Болезнь Бехчета	65. РА
18. Болезнь Крона	66. Рецидивирующий полихондрит
19. Болезнь Шагаса	67. Саркоидоз
20. Буллезный (пузырный) дерматоз	68. Сахарный диабет 1-го типа
21. Буллезный пемфигоид	69. Синдром Гийена–Барре
22. Гангренозная пиодермия	70. Синдром Гудпасчера
23. Герпетиформный дерматит	71. Синдром Кавасаки
24. Гигантоклеточный артериит	72. Синдром Когана
25. Гигантоклеточный миокардит	73. Синдром Рейно
26. Гипогаммаглобулинемия	74. Синдром Рейтера
27. Глазной рубцующийся пемфигоид	75. СШ
28. Гломерулонефрит	76. СКВ
29. Демиелинизирующая невропатия	77. Системная склеродермия
30. Дерматомиозит	78. Смешанное заболевание соединительной ткани
31. Диффузный токсический зоб	79. Темпоральный артериит
32. Другие васкулиты	80. Тиреоидит Хашимото
33. Идиопатическая воспалительная миопатия	81. Тромбоцитопеническая пурпура
34. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	82. Увеит
35. Идиопатический легочный фиброз	83. Узелковый периартериит
36. Интерстициальный цистит	84. Узловатая эритема
37. Кардиомиопатия	85. Фиброзирующий альвеолит
38. Красный плоский лишай	86. Фибромиалгия
39. Лейкоцитокластический васкулит	87. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
40. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз	88. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит
41. Микроскопический полиангиит	89. Целиакия
42. Миозит	90. Экспериментальный аллергический энцефаломиелит
43. Нарколепсия	91. Эозинофильный фасцит
44. Неврит зрительного нерва	92. Эозинофильный эзофагит
45. Недифференцированное заболевание соединительной ткани	93. Ювенильный артрит
46. Неспецифический язвенный колит	94. Ювенильный диабет
47. Оптикомиелит (болезнь Девика)	95. Язва Муруна
48. Оптиконевромиелит	

Примечание. СШ – синдром Шёгрена; СКВ – системная красная волчанка.

Секреция цитокинов является первой реакцией иммунной системы на поступление бактерии и обуславливает вовлечение в развитие защитной реакции других клеток «воспалительного ответа», прежде всего нейтрофилов [31]. Активация и миграция нейтрофилов регулируются мощным хемоаттрактантом интерлейкином (ИЛ) 8, который образуется под действием ряда вирулентных факторов *H. pylori*, а также белком, активирующим нейтрофилы (neutrophil activating protein, NAP). NAP индуцирует выработку ИЛ12 и ИЛ23 и поддерживает развитие иммунного ответа Th1-типа. ИЛ12 принимает участие в дифференцировке Т-лимфоцитов и также действует как сильный провоспалительный цитокин [32].

Нейтрофилы продуцируют реактивные формы кислорода, обладающие выраженными бактерицидными свойствами. Но *H. pylori* имеет мощный механизм защиты от супероксид-анионов, в частности, связанный с экспрессией ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Кроме того, установлено, что уреазы изменяет рН в фагосомах, что способствует выживанию *H. pylori* в макрофагах [33]. По некоторым данным, эта бактерия не только выживает, но и размножается в макрофагах, эпителиальных и дендритных клетках [34].

Хотя *H. pylori* индуцирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, он несовершенен и не позволяет элиминировать этот микроорганизм [35]. Факторы вирулентности бактерии, такие как Vac A (vacuolating cytotoxin A), островок патогенности (cag PAI), белок теплового шока (heat shock protein, HSP 60), способны ингибировать Т-клеточную пролиферацию и нарушать созревание дендритных клеток [36]. Сформировавшиеся в процессе длительной эволюции механизмы ухода от иммунного ответа хозяина способствуют персистенции *H. pylori* и поддержанию хронического воспаления СО желудка.

Таким образом, инфицирование *H. pylori* представляет собой фактор, оказывающий серьезное и постоянное влияние на иммунную систему человека. При этом взаимодействие микро- и макроорганизма не ограничивается лишь СО желудка и развитием хронического гастрита. Адаптивные механизмы *H. pylori*, включающие молекулярную мимикрию (сходство с антигенами клеток человека) и нарушение активации гуморального иммунного ответа (в частности, путем изменения взаимодействия между дендритными клетками и Т-хелперами), могут вызывать системные нарушения иммунного равновесия, провоцируя развитие разнообразных аутоиммунных реакций.

Именно поэтому, как было отмечено выше, *H. pylori* может выступать в роли пускового или отягощающего фактора при разнообразной аутоиммунной патологии. К последней относятся и ревматические заболевания, такие как СШ и болезнь Шёгрена (БШ), СКВ, прогрессирующий системный склероз (ПСС) и РА. Так, имеются данные о большей частоте выявления *H. pylori* у больных СШ и БШ и влиянии этой инфекции на некоторые острофазовые показатели, в частности, СРБ [37]. У больных с СШ и БШ чаще обнаруживался HSP60, относящийся к антигенам *H. pylori* и обладающий способностью вызывать аутоиммунные нарушения [38].

Имеется связь между *H. pylori* и развитием хронического атрофического гастрита при СШ [39]. Обсуждается роль *H. pylori* в возникновении В-лимфом, ассоциирован-

ных с СШ, с учетом не вызывающего сомнений этиологического значения этого микроорганизма при МАЛТ-лимфомах желудка [40]. В то же время есть работы, в которых не подтверждается высокая инфицированность больных БШ *H. pylori* [41].

Данные о влиянии *H. pylori* на развитие СКВ противоречивы. Хотя иммунные нарушения, возникающие вследствие инфекции, могут играть определенную роль в формировании свойственных СКВ аутоантител, тем не менее нет четких данных о том, что при этом заболевании инфицированность *H. pylori* и наличие более патогенных штаммов этого микроорганизма выше, чем в популяции [42, 43]. Так, американские ученые А.Н. Sawalha и соавт. [44] провели масштабное исследование, в котором изучали наличие ряда инфекций, включая *H. pylori*, у 466 больных СКВ и 466 лиц соответствующего пола и возраста без этого заболевания (контрольная группа). Оказалось, что частота инфицирования *H. pylori* у больных СКВ (любопытно, что это касалось лишь афроамериканцев) была достоверно ниже, чем в контроле: 38,1 и 60,2% соответственно ($p=0,0009$). Это позволило авторам предположить наличие определенной протективной роли *H. pylori* при СКВ.

Молекулярная мимикрия *H. pylori* может выступать одним из факторов, провоцирующих системные иммунопатологические изменения, лежащие в основе развития синдрома Рейно и ПСС [45]. По данным японских авторов, *H. pylori* существенно чаще выявляется у больных ПСС, чем в популяции [46]. Иные результаты были получены европейскими учеными: S. Danese и соавт. [47] показали, что частота инфицирования *H. pylori* у больных ПСС не отличалась от таковой у здоровых лиц. Но при этом у 90% больных ПСС выявлялся вирулентный штамм CagA, в то время как в контрольной группе здоровых он обнаруживался лишь в 37% случаев. В относительно недавнем исследовании M. Radic и соавт. [48] выявили четкую связь между активностью ПСС (в частности, выраженностью кожного счета) и наличием *H. pylori*.

Любопытно, что инфицирование *H. pylori* при ПСС ассоциируется с достоверно меньшей частотой развития тяжелого рефлюкс-эзофагита, являющегося характерным проявлением этого заболевания («склеродермический эзофагит») [49].

Данные о роли *H. pylori* в развитии синдрома Рейно абсолютно противоречивы. Так, A. Gasbarrini и соавт. [50] в открытом исследовании продемонстрировали существенное уменьшение выраженности (и даже полное исчезновение в 17% наблюдений) синдрома Рейно у больных, инфицированных *H. pylori*, после успешного курса эрадикации. В то же время в серии более поздних работ опровергается наличие ассоциации между этим микроорганизмом и наличием синдрома Рейно [51–53].

Наибольший интерес, несомненно, представляет оценка значения *H. pylori* в развитии и прогрессировании РА как наиболее распространенного хронического аутоиммунного ревматического заболевания. Как отмечено выше, взаимодействие *H. pylori* и макроорганизма, особенно при развитии активного хронического гастрита, сопровождается значительными иммунными нарушениями и синтезом широкого спектра цитокинов.

Способность *H. pylori* индуцировать гуморальный иммунный ответ и развитие аутоиммунных заболеваний, в частности РА и тромбоцитопенической пурпуры, была показана S. Yamanishi и соавт. [54]. В экспериментальной работе

О Б З О Р Ы

этих авторов обнаружено, что очищенная уреазная бактериальная клетка стимулирует В-лимфоциты *in vitro*, продуцирующие РФ класса IgM, а также антитела к односпиральной ДНК и как следствие – может стать одним из триггеров аутоиммунной реакции.

Близкие данные были получены F. Kobayashi и соавт. [55], которые описали механизм активации клеточного иммунного ответа под влиянием уреазы *H. pylori*. Фиксированный на поверхности бактерии фермент воспринимается рецепторами (TLR₂) иммунных клеток как специфический лиганд. Их взаимодействие приводит к активации синтеза провоспалительных цитокинов и стимуляции В-лимфоцитов, продукции аутоантител и развитию аутоиммунных заболеваний.

K. Sakitani и соавт. [56] выявили на фоне *H. pylori*-ассоциированного гастрита существенное повышение уровня ИЛ32, цитокина, активно участвующего в развитии иммунных реакций при РА и болезни Крона.

Хотя, согласно приведенным выше данным, *H. pylori* теоретически может влиять на развитие РА, тем не менее, не все клинические работы подтверждают этот факт. Так, израильские ученые М.К. Meron и соавт. [57] сравнили наличие антител к *H. pylori* в плазме 187 больных РА и 140 здоровых лиц контрольной группы и не выявили различия в частоте инфицирования: антитела были обнаружены у 80,4 и 80,7% обследованных соответственно.

Датские ученые L.B. Graff и соавт. [58] сопоставили ряд клинических параметров РА у *H. pylori*-позитивных (n=18) и *H. pylori*-негативных (n=41) больных. Существенных различий не выявлено, за исключением достоверно более высокого уровня утренней скованности у инфицированных лиц. У *H. pylori*-позитивных больных отмечалось большее число воспаленных и болезненных суставов (в среднем 4 и 9,5), чем в контрольной группе (2 и 5 соответственно), но отличие это было статистически недостоверным. Уровень СОЭ и СРБ также не различался.

Иные данные получены H. Wen и соавт. [59], которые оценили влияние *H. pylori* на активность заболевания у 289 китайских больных РА и анкило-

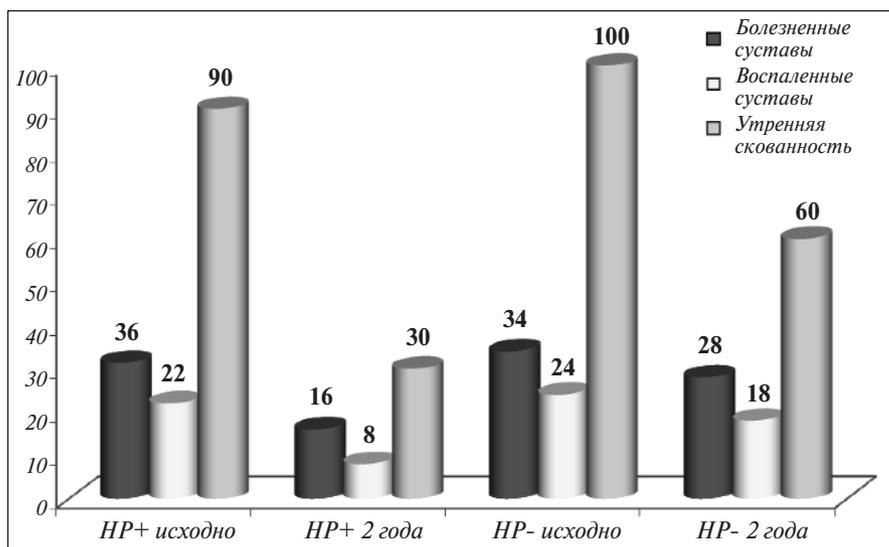


Рис. 1. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: клинические параметры [60]. Здесь и на рис 2, 3: сравнение группы из 28 *H. pylori*-позитивных (HP+) и 30 *H. pylori*-негативных (HP-) больных

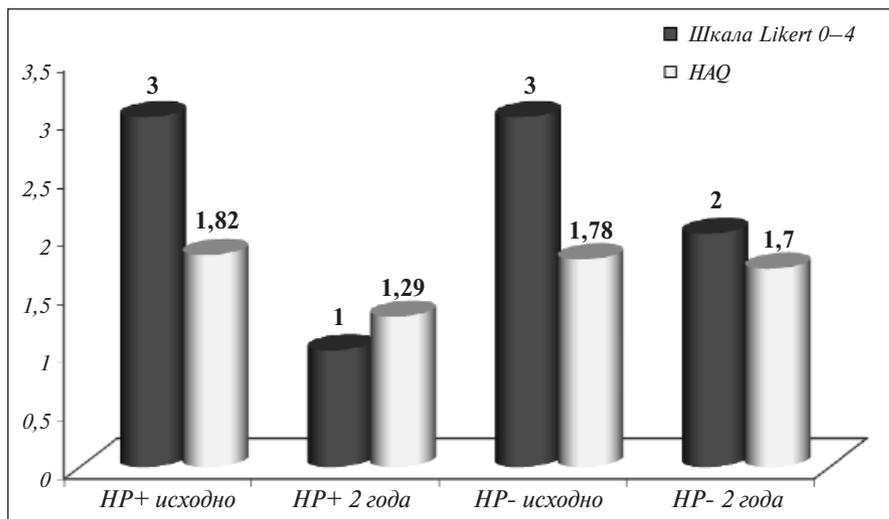


Рис. 2. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: шкала Likert и индекс HAQ [60]

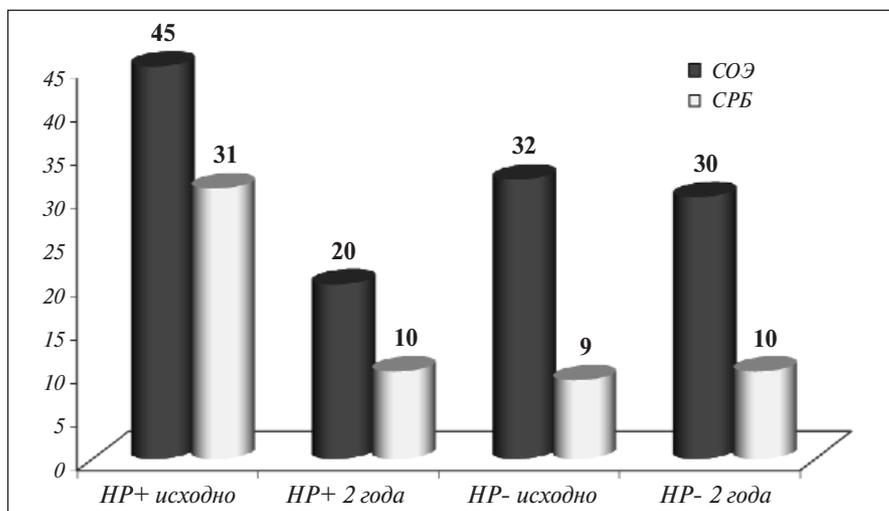


Рис. 3. Влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА: СОЭ и СРБ [60]

зирующим спондилитом (АС). Этот микроорганизм был выявлен у 88 и 90% больных (в среднем — у 89%), т. е. достоверно чаще в сравнении с лицами без ревматической патологии (контроль), у которых инфицирование составляло всего 42% ($p < 0,01$). При этом наличие *H. pylori* ассоциировалось с достоверно большей ($p < 0,05$) активностью как РА (DASD28), так и АС (BASDAI).

Вероятно, особый интерес для понимания роли *H. pylori* при РА представляют работы, демонстрирующие влияние его эрадикации на активность заболевания. Имеются как минимум три таких исследования.

Так, P. Zentilin и соавт. [60] оценили эффект эрадикации *H. pylori* у 28 больных РА. Контроль составили 30 *H. pylori*-негативных больных РА. В дальнейшем каждые 4 мес в течение 2 лет определяли показатели активности РА в обеих группах больных. Согласно полученным данным, в группе пациентов после эрадикации отмечалось значительное улучшение клинических параметров РА, а также снижение СОЭ, уровня фибриногена, α_2 -глобулина, антинуклеарных антител в сравнении с пациентами, исходно не инфицированными *H. pylori* (рис. 1–3).

A. El-Hewala и соавт. [61] оценили влияние эрадикации *H. pylori* на активность РА у 15 инфицированных больных. Контроль составили 23 больных РА, у которых *H. pylori* не выявлен. Через 2 мес после успешной эрадикации отмечалось достоверное снижение активности РА — числа воспаленных и болезненных суставов, DAS28, боли по визуальной аналоговой шкале и HAQ. При этом активность РА у больных после эрадикации оказалась достоверно ниже, чем у исходно *H. pylori*-негативных пациентов.

Интересные данные представлены в недавно опубликованной работе Z. Shariaty и соавт. [62], которые оценили влияние инфекции *H. pylori* на показатели активности у

100 больных РА. Данный микроорганизм был выявлен у 39% обследованных. Сравнение больных, инфицированных *H. pylori* и не имевших этого микроорганизма, показало достоверное отличие по числу болезненных и воспаленных суставов ($3,80 \pm 2,76$ и $2,00 \pm 1,83$; $3,3 \pm 2,13$ и $1,85 \pm 1,78$ соответственно; $p < 0,05$), но не по показателям DAS28, СОЭ, СРБ, уровню ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. В дальнейшем 20 больным, инфицированным *H. pylori*, была проведена стандартная схема эрадикации, а 20 исходно *H. pylori*-негативных пациентов составили контрольную группу. Через 1 год после эрадикации число болезненных и воспаленных суставов снизилось в обеих группах, но осталось большим в группе исходно *H. pylori*-позитивных больных ($p < 0,05$). Также отмечалась отчетливая позитивная динамика DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, причем в группе больных после эрадикации эта динамика оказалась достоверно более существенной ($p < 0,05$). Таким образом, это исследование также косвенно подтверждает взаимосвязь *H. pylori* и активности РА. Хотя эрадикация этого микроорганизма не привела к значительному улучшению, тем не менее такая тенденция наблюдалась.

Таким образом, имеются как экспериментальные, так и клинические доказательства влияния *H. pylori* на развитие и прогрессирование РА. В нескольких небольших работах показано позитивное воздействие эрадикации *H. pylori* на активность РА. Это очень интересные данные, но уровень доказательств относительно невысоок. Требуется дальнейшие, более масштабные, исследования в этом направлении. Представляется, что изучение влияния *H. pylori* на активность РА особенно важно для российской медицинской практики, поскольку в российской популяции инфицированность этим микроорганизмом достаточно высока.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский Медицинский Журнал. 2002;10(22):1009-12. [Nasonov EL. Why the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis is necessary? *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2002;10(22):1009-12. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
3. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное эпидемиологическое исследование. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):50-60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
6. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):613-29. doi: 10.3748/wjg.v20.i3.613.
7. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90. doi:10.1128/CMR.00054-05.
8. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of Helicobacter pylori (Campylobacter pylori). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990 Jan;9(1):1-13.
9. Sato F, Saito N, Konishi K, et al. Ultrastructural observation of Helicobacter pylori in glucose-supplemented culture media. *J Med Microbiol*. 2003 Aug;52 (Pt 8):675-9.
10. Dworkin J. Form equals function? Bacterial shape and its consequences for pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2010 Nov;78(4):792-5.
11. Chaput C, Ecobichon C, Pouradier N, et al. Role of the N-Acetylmuramoyl-l-Alanyl Amidase, AmiA, of Helicobacter pylori in Peptidoglycan Metabolism, Daughter Cell Separation, and Virulence. *Microb Drug Resist*. 2016 Sep;22(6):477-86. doi: 10.1089/mdr.2016.0070. Epub 2016 Jul 22.

О Б З О Р Ы

12. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Гречушников ВБ. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013;91(8):4-13. [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2013;91(8):4-13. (In Russ.)].
13. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:1-5. doi: 10.1111/hel.12165.
14. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog*. 2010 Mar 31;2(1):2. doi: 10.1186/1757-4749-2-2.
15. Mana F, Vandebosch S, Miendje Deyi V, et al. Prevalence of and risk factors for *H. pylori* infection in healthy children and young adults in Belgium anno 2010/ 2011. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013 Dec; 76(4):381-5.
16. Hollander WJ, Holster IL, Hoed CM, et al. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;28(11): 1705-11. doi: 10.1111/jgh.12315.
17. Benajah DA, Lahbabi M, Alaoui S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Nov;37(5): 519-26. doi: 10.1016/j.clinre.2013.02.003. Epub 2013 Apr 6.
18. Hanafi MI, Mohamed AM. *Helicobacter pylori* infection: seroprevalence and predictors among healthy individuals in Al Madinah, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc*. 2013 Apr;88(1):40-5. doi: 10.1097/01.EPX.0000427043.99834.a4.
19. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health*. 2013 Dec 21;13:1215. doi: 10.1186/1471-2458-13-1215.
20. Sierra MS, Hastings EV, Fagan-Garcia K, et al. Epidemiology, transmission and public health implications of *Helicobacter pylori* infection in Western countries. *Helicobacter pylori*: a worldwide perspective. 2014: 25-79. doi: 10.2174/9781608057375114010006
21. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, et al. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intranspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015 Oct;20(5):334-42. doi: 10.1111/hel.12217. Epub 2015 Feb 9.
22. Roesler BM, Rabelo-Goncalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of *Helicobacter Pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Mar 27;7:9-17. doi: 10.4137/CGast.S13760. eCollection 2014.
23. Montecucco C, Rapuolli R. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Jun;2(6):457-66.
24. Schoep TD, Fulurija A, Good F, et al. Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e15042. doi: 10.1371/journal.pone.0015042.
25. Schreiber S, Konradt M, Groll C, et al. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 6;101(14):5024-9. Epub 2004 Mar 25.
26. Smolka AJ, Backert S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):609-18. doi: 10.1007/s00535-012-0592-1. Epub 2012 May 8.
27. Cadamuro AC, Rossi AF, Maniezzo NM, Silva AE. *Helicobacter pylori* infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1424-37. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1424.
28. Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:447-80.
29. Wang G, Ge Z, Rasko DA, Taylor DE. Lewis antigens in *Helicobacter pylori*: biosynthesis and phase variation. *Mol Microbiol*. 2000 Jun;36(6):1187-96.
30. Andersen-Nissen E, Smith KD, Strobe KL, et al. Evasion of toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 28;102(26):9247-52. Epub 2005 Jun 13.
31. Telford JL, Covacci A, Rappuoli R. Immunobiology of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Immunol*. 1997 Aug; 9(4):498-503.
32. Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med*. 2000 May 1;191(9):1467-76.
33. Schwartz JT, Allen LA. Role of urease in megasome formation and *Helicobacter pylori* survival in macrophages. *J Leukoc Biol*. 2006 Jun;79(6):1214-25. Epub 2006 Mar 16.
34. Dubois A, Boren T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. *Cell Microbiol*. 2007 May;9(5):1108-16. Epub 2007 Mar 26. doi:10.1111/j.1462-5822.2007.00921.x.
35. O'Keefe J, Moran AP. Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2008 Feb;13(1):1-19. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00559.x.
36. Käbisch R, Mejias-Luque R, Gerhard M. Involvement of Toll-like receptors on *Helicobacter pylori*-induced immunity. *PLoS One*. 2014 Aug 25;9(8):e104804. doi: 10.1371/journal.pone.0104804. eCollection 2014.
37. Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with connective tissue diseases. *Microbiol Immunol*. 1996; 40(7):499-503.
38. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999 Jun;26(6):1306-11.
39. Sorrentino D, Faller G, DeVita S, et al. *Helicobacter pylori* associated antigastric autoantibodies: role in Sjögren's syndrome gastritis. *Helicobacter*. 2004 Feb;9(1):46-53.
40. Thieblemont C, Bertoni F, Copie-Bergman C, et al. Chronic inflammation and extra-nodal marginal-zone lymphomas of MALT-type. *Semin Cancer Biol*. 2014 Feb;24:33-42. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.11.005. Epub 2013 Dec 9.
41. Theander E, Nilsson I, Manthorpe R, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Nov-Dec;19(6):633-8.
42. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol*. 2010 Feb 1;5(1):59-74.
43. Magen E, Delgado JS. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 14;20(6):1510-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i6.1510.
44. Sawalha AH, Schmid WR, Binder SR, et al. Association between systemic lupus erythematosus and *Helicobacter pylori* seronegativity. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1546-50.
45. Hamamdžić D, Kasman LM, LeRoy EC. The role of infectious agents in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Nov;14(6):694-8.
46. Yazawa N, Fujimoto M, Kikuchi K, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with systemic sclerosis: association with esophageal involvement. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):650-3.
47. Danese S, Zoli A, Cremonini F, Gasbarrini A. High prevalence of *Helicobacter pylori* type I virulent strains in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1568-9.
48. Radic M, Kaliterna DM, Bonacin D, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in systemic sclerosis? *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2943-8. doi: 10.1007/s00296-012-2585-z. Epub 2012 Dec 6.
49. Yamaguchi K, Iwakiri R, Hara M, et al. Reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in patients with scleroderma. *Intern Med*. 2008;47(18):1555-9. Epub 2008 Sep 16.
50. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud's phenomenon. *Dig Dis Sci*. 1998 Aug;43(8):1641-5.
51. Savarino V, Sulli A, Zentilin P, et al. No evidence of an association between *Helicobacter pylori* infection and Raynaud phenomenon. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1251-4.

О Б З О Р Ы

52. Sulli A, Serio B, Savarino V, Cutolo M. Lack of correlation between gastric Helicobacter pylori infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jul;27(7):1820-1.
53. Herve F, Cailleux N, Benhamou Y, et al. Helicobacter pylori prevalence in Raynaud's disease. *Rev Med Interne*. 2006 Oct;27(10):736-41. Epub 2006 Jul 21.
54. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by Helicobacter pylori urease. *Infect Immun*. 2006 Jan;74(1):248-56.
55. Kobayashi F, Watanabe E, Nakagawa Y, et al. Production of autoantibodies by murine B-1a cells stimulated with Helicobacter pylori urease through toll-like receptor 2 signaling. *Infect Immun*. 2011 Dec;79(12):4791-801. doi: 10.1128/IAI.05808-11. Epub 2011 Sep 26.
56. Sakitani K, Hirata Y, Hayakawa Y, et al. Role of interleukin-32 in Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. *Infect Immun*. 2012 Nov; 80(11):3795-803. doi: 10.1128/IAI.00637-12. Epub 2012 Aug 13.
57. Meron MK, Amital H, Shepshelovich D, et al. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):287-91. doi: 10.1007/s12016-009-8158-6.
58. Graff LB, Andersen LP, Gernow A, et al. Helicobacter pylori and rheumatoid arthritis. *J PreClin Clin Res*. 2007;1(1):68-73.
59. Wen H, Luo J, Li J, Li X. Helicobacter pylori infection in rheumatic diseases. *Arthr Res Ther*. 2012;14(Suppl 1):P74 doi: 10.1186/ar3675
60. Zentilin P, Serio B, Dulbecco P, et al. Eradication of Helicobacter pylori may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jul;16(7):1291-9.
61. El-Hewala AE, Khamis SS, Soliman SG, et al. Study of the effect of treatment of Helicobacter pylori on rheumatoid arthritis activity. *Menoufia Medical Journal*. 2015; 28(2):319-24.
62. Shariaty Z, Sheykhan M, Dolatshahi S, et al. Evaluating the Effects of Helicobacter pylori Eradication on Clinical Course of Rheumatoid Arthritis. *Razavi Int J Med*. 2015;3(3):8-12. doi: 10.17795/rjim30563

Поступила 1.03.2017

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.

Синдром гипермобильности суставов в ревматологии

Сатыбалдыев А.М.

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

Синдром гипермобильности суставов (СГС) – заболевание, которое характеризуется симптомами вовлечения опорно-двигательного аппарата при отсутствии очевидных системных ревматических заболеваний (РЗ). Следует отличать СГС, сопровождающийся клинической симптоматикой РЗ, от изолированной гипермобильности суставов, при которой даже в случаях генерализованных ее проявлений отсутствуют какие-либо жалобы и пациенты чувствуют себя практически здоровыми.

Представлен обзор литературы, посвященной СГС. Приведены критерии установления диагноза СГС (критерии Brighton, включающие в себя балльную оценку критериев Beighton), а также клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, кожи при этом синдроме. Обсуждаются дисфункция вегетативной нервной системы как возможное проявление СГС и ее влияние на повседневную жизнь пациентов. Уделено внимание профилактике и лечению СГС.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов; гипермобильность суставов; диагностические критерии.

Контакты: Азамат Махмудович Сатыбалдыев; azamatsat@yandex.ru

Для ссылки: Сатыбалдыев А.М. Синдром гипермобильности суставов в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(2):68–74.

Joint hypermobility syndrome in rheumatology

Satybaldyev A.M.

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

Joint hypermobility syndrome (JHS) is a disease characterized by symptoms of locomotor system involvement in the absence of obvious systemic rheumatic diseases (RDs). JHS accompanied by the symptomatology of RDs should be distinguished from isolated joint hypermobility, in which there are no complaints even in cases of its generalized manifestations and the patients feel virtually healthy.

The paper provides an overview of the literature on the JHS. It gives diagnostic criteria for JHS (the Brighton criteria encompasses the Beighton score) and the clinical manifestation of damages to the locomotor apparatus, visceral organs, and skin in this syndrome. Autonomic nervous system dysfunction as a possible manifestation of JHS and its impact on the daily life of patients are discussed. Attention is paid to the prevention and treatment of JHS.

Keywords: joint hypermobility syndrome; joint hypermobility; diagnostic criteria.

Contact: Azamat Makhmudovich Satybaldyev; azamatsat@yandex.ru

For reference: Satybaldyev A.M. Joint hypermobility syndrome in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):68–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74>

Синдром гипермобильности суставов (СГС) – заболевание, которое характеризуется симптомами вовлечения опорно-двигательного аппарата при отсутствии очевидных системных ревматических заболеваний (РЗ) [1]. Следует отличать СГС, сопровождающийся клинической симптоматикой РЗ, от изолированной гипермобильности суставов, при которой даже в случаях генерализованных ее проявлений пациенты не предъявляют жалоб и чувствуют себя практически здоровыми [2].

Историческая справка. Термин «синдром гипермобильности» предложили в 1967 г. английские авторы J.H. Kirk, V.A. Ansell и E.G. Wywaters [3], обозначив им состояние, при котором имелись определенные нарушения опорно-двигательного аппарата у лиц с гипермобильностью при отсутствии признаков какого-либо другого РЗ. Позже в связи с отсутствием при СГС угрожающих жизни осложнений стали использовать термин «доброкачественный синдром гипермобильности суставов», а затем уже утвердился термин «синдром гипермобильности суставов» [4].

Ревматологи чаще рассматривали гипермобильность не как РЗ, а как любопытный, но не имеющий существенного клинического значения синдром. Во многих случаях этот синдром не диагностировался, так как врачи при осмотре пациента обычно нацелены на выявление ограничения подвижности суставов, а не расширения ее диапазона. Кроме того, у таких пациентов не отмечается отклонений в лабораторных показателях.

Распространенность. Генерализованная «разболтанность» связок, которая считается главным проявлением гипермобильности суставов, может выявляться у значительного числа здоровых лиц. Частота ее обнаружения варьирует в разных популяциях в зависимости от метода обследования, возраста, расы, этнической принадлежности и пола [5].

У женщин генерализованная гипермобильность суставов встречается чаще (до 5%), чем у мужчин (0,6%) [6]. Она также чаще наблюдается у жителей Африки, Азии и Ближнего Востока [7–9]. Подавляющее большинство людей с гипермобильностью суставов не только не испытывают боли,

ОБЗОРЫ

но и получают дополнительное преимущество в таких видах деятельности, как легкая атлетика, акробатика, балет, где необходима большая гибкость [1].

Известно, что генерализованная гипермобильность встречается значительно реже, чем гипермобильность отдельных суставов, еще реже выявляется гипермобильность одного сустава [10].

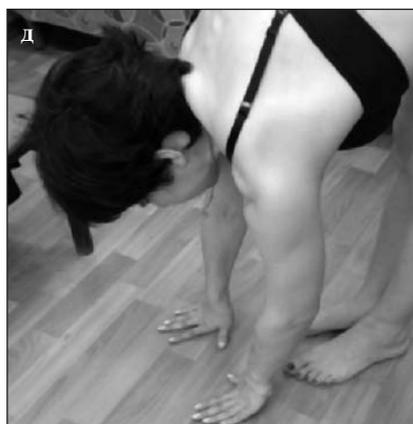
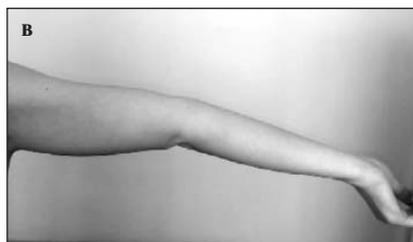
Генерализованная гипермобильность является признаком самых разных врожденных нарушений соединительной ткани, включая такие тяжелые состояния, как синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез и др. Доброкачественная гипермобильность, как считается, представляет собой наследственное нарушение соединительной ткани (ННСТ), которое передается по ауто-сомно-доминантному типу [11, 12].

Генерализованная гипермобильность суставов широко распространена среди пациентов с диагностированной хронической болью [13].

Клинические проявления. Начальными клиническими проявлениями СГС являются гипермобильность и боль в нескольких суставах. Для отличия СГС от других системных заболеваний соединительной ткани прибегают к лабораторным исследованиям, которые применяются для диагностики этих заболеваний. Для распознавания системного СГС используют критерии Brighton, которые получили широкое распространение [14].

В популяции гипермобильность суставов, не связанная с системными заболеваниями, встречается у 4–13% здоровых лиц [5, 15].

В ряде исследований показана высокая распространенность (66%) гипермобильности у школьников с артралгиями [16], однако в других работах не отмечено ассоциации этих состояний [17]. Она может быть выявлена также при хромосомных и генетических болезнях, таких как синдром Дауна, и метаболических нарушениях (гомоцистинурия и гиперлизинемия). С гипермобильностью ассоциируются рецидивирующий вывих плеча и надколенника, а также другие ортопедические нарушения. Ювенильный ревматоидный артрит может быть связан с гипермобильностью, но при этом имеется множество системных симптомов [7]. У пациентов с СГС наряду с гипермобильностью отмечаются хрониче-



Диагностические критерии Р. Veighton [22]: а – пассивное разгибание мизинца кисти $>90^\circ$; б – пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья; в – переразгибание в локтевом суставе $>10^\circ$; г – переразгибание в коленном суставе $>10^\circ$; д – передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах

ская боль в суставах и другие нервно-мышечно-скелетные симптомы, связанные с дефектом коллагена [7, 9].

Гипермобильность редко распознается в качестве этиологического фактора локальных или генерализованных скелетно-мышечных симптомов. В этом отношении показательны исследования [18], в которых наблюдалась гипермобильность трех или более локализаций (5 баллов по 9-балльной шкале) у 15% женщин из 130 взрослых пациентов, последовательно направленных к ревматологу по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата. У 2 пациентов диагноз ревматоидного артрита был исправлен на СГС. Этот синдром был выявлен еще у 3 пациентов с системной красной волчанкой. Отмечена достоверная ассоциация СГС с остеоартритом. В большинстве наблюдений (65%) СГС имелся у родственников 1-й степени родства. Эти данные свидетельствуют о том, что СГС является наследственным заболеванием, не столь редким среди распространенных РЗ, и статистически ассоциирован с остеоартритом. Подтверждается гипотеза о предрасположенности пациентов с СГС к заболеваниям опорно-двигательного аппарата, особенно к остеоартриту.

Соединительная ткань – вспомогательный мезенхимальный орган, на долю которого приходится 60–90% массы живого организма и который не отвечает непосредственно за деятельность отдельных органов или систем, выполняет опорную, защитную и трофическую функции, служит каркасом структуры и наружных покровов всех органов. Существует четыре вида соединительной ткани: волокнистая (связки), твердая (кости), гелеобразная (хрящи) и жидкая (кровь, лимфа, а также межклеточная, спинномозговая и синовиальная жидкости и пр.), т. е. она охватывает практически все ткани и жидкости организма. Этим обусловлено многообразие клинических проявлений аутоиммунных воспалительных заболеваний соединительной ткани. Твердая фиброзная соединительная ткань состоит из волокон коллагена и эластина и имеет наибольший удельный вес.

Особую группу составляют невоспалительные ННСТ – наиболее тяжелые по прогнозу типы синдрома Марфана, синдрома Элерса–Данло и не-

Таблица 1. Диагностические критерии СГС (Brighton, 1998) [11]

Большие критерии

Счет по шкале Beighton ≥ 4 из 9 баллов (на момент осмотра или в прошлом)
 Артралгия >3 мес в ≥ 4 суставах

Малые критерии

Счет по шкале Beighton 1–3 из 9 баллов (0–2 балла для людей старше 50 лет)
 Артралгии в 1–3 суставах или люмбагия >3 мес, наличие спондилолиза, спондилолистеза
 Вывихи/подвывихи в >1 суставе или повторный вывих в 1 суставе
 Периартикулярное поражение >2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т. д.)
 Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост $>1,03$, соотношение верхний/нижний сегмент тела $<0,83$, арахнодактилия)
 Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы
 Глазные признаки: нависающие веки или миопия
 Варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки

совершенного остеогенеза и др. В этой группе заболеваний СГС является одним из наиболее распространенных и имеет более благоприятный прогноз. В развитии СГС важную роль играют распределение коллагена I и III типов и их кооперация. Коллаген I типа альфа 1 кодируется геном *COL1A1*. Этот ген отвечает за основной компонент фибриллярного коллагена, который присутствует в большинстве видов соединительной ткани, в том числе в хряще. Коллаген III типа (волоконный склеропротеин) — простой белок, выявлен в ороговевающих и хрящевых тканях, хрусталике, кости, сухожилиях и составляет четверть основы костного мозга и другой соединительной ткани. Он обнаруживается в расширяемой соединительной ткани, такой как кожа, легкие, ретикулярные волокна органов кроветворения и сосудистая система, часто в кооперации с коллагеном I типа. Кодируется геном *COL3A1*. Мутации в этом гене связаны с синдромом Элерса–Данло IV типа, аортальными и артериальными аневризмами [19], а также с фиброзно-мышечной дисплазией.

Диагностика. В период накопления знаний о гипермобильности суставов для ее диагностики использовались различные критерии. Первыми появились критерии С. Carter и J. Wilkinson [20]: 1) пассивное приведение I пальца кисти к предплечью; 2) пассивное переразгибание пальцев кисти так, чтобы они располагались параллельно предплечью; 3) переразгибание в локтевом суставе $>10^\circ$; 4) переразгибание в коленном суставе $>10^\circ$; 5) пассивное переразгибание стопы (оценивается субъективно).

В последующем для объективизации оценки выраженности генерализованной гипермобильности [21] были предложены диагностические критерии Р. Beighton и соавт. [22], которые отличались от предыдущих тем, что в них были доработаны 2-й и 5-й критерии. Эти критерии выглядят следующим образом: 1) пассивное разгибание мизинца кисти $>90^\circ$; 2) пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья; 3) переразгибание в локтевом суставе $>10^\circ$; 4) переразгибание в коленном суставе $>10^\circ$; 5) передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах. При оценке гипермобильности учитывается счет критериев (с каждой стороны по 1 баллу, таким образом, максимальный счет может составить 9 баллов; см. рисунок, а–д). Несмотря на сопровождавшую их критику и различные попытки разработать более сложные методы диагностики, эти 5 критериев выдержали испытание временем и остаются универсально адаптированными как для клинических, так и для эпидемиологических исследований [1].

Для установления диагноза СГС применяются критерии Brighton (табл. 1).

Для установления диагноза СГС необходимо соответствие 2 большим критериям, или 1 большому и 2 малым, или 4 малым, или 2 малым и 2 малым у родственников 1-й степени родства.

Известен ряд наследственных заболеваний, имеющих признаки гипермобильности, но отличающихся более неблагоприятным прогнозом. На схеме приведены некоторые из этих заболеваний и их дифференциально-диагностические признаки, основанные на диагностических критериях и возможности генетического подтверждения [4]. Как показано на схеме, наибольшее число общих симптомов имеют СГС и синдром Элерса–Данло III типа.

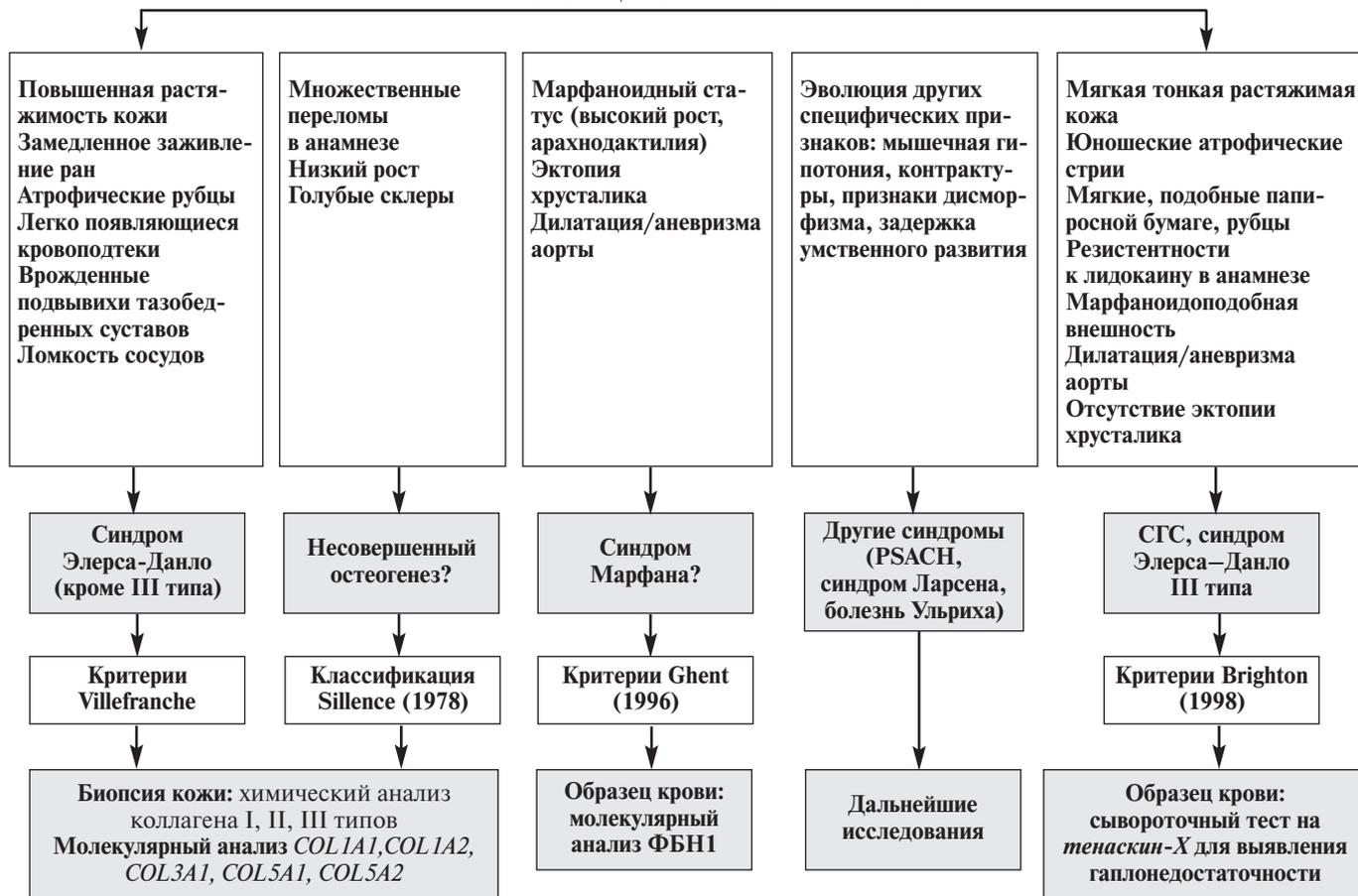
В табл. 2 представлены диагностические критерии СГС и синдрома Элерса–Данло (классического и III типа) [23]. Эти данные могут оказать помощь при установлении диагноза СГС.

В то же время необходимо отметить, что если распространенность СГС у европейцев составляет 4% (5,6% — у женщин и 1,9% — у мужчин) [24], то классические формы ННСТ крайне редки: частота синдрома Элерса–Данло достигает 1 на 5–15 тыс. [25], синдрома Марфана — 6,5 на 100 тыс. [26] и несовершенного остеогенеза — 1 на 200 тыс.

Среди клинических проявлений СГС наиболее частыми являются артралгии, миалгии, которые при объективном обследовании (осмотр, пальпация) могут не сопровождаться какими-либо изменениями. Хроническая боль в одном или нескольких суставах может наблюдаться на фоне синовита, симптомы которого появляются или нарастают после физической нагрузки. Характерны развившиеся после травмы острые синовит, теносиновит, бурсит, острый или привычный вывих плеча, коленной чашечки, височно-челюстного сустава, разрыв мениска, артрит, подкожные и внутрикожные гематомы. Для СГС типичны также хронические нетравматические проявления ревматического поражения мягких тканей: тендинит, эпикондилит, поражение вращательной манжеты, синовит, эпизоды синовита в детстве, бурсит, хондромалиция, боль в спине, сколиоз, фибромиалгия, дисфункция височно-челюстного сустава, расстройства, связанные с компрессией нерва, синдром карпального канала, тарзальный туннельный синдром, акропарестезия, плоскостопие и его последствия, полая стопа, неопределенная артралгия или припухлость пораженных суставов, остеоартрит, задержка физического развития, врож-

О Б З О Р Ы

Клиническая оценка и генетический анамнез



Примечание. PSACH – псевдоахондроплазия; ФБН1 – фибриллин 1.

Схема дифференциальной диагностики гипермобильности суставов и некоторых наследственных заболеваний

денный подвывих тазобедренного сустава. Периакулярные проявления в виде тендинита, эпикондилита, энтезопатий другой локализации, бурсита, туннельных синдромов могут носить затяжной характер и сопровождаться выраженной болью. В ряде случаев могут развиваться повторные вывихи и подвывихи чаще в плечевых, пателлофemorальных, пястно-фаланговых, височно-челюстных суставах, растяжение связок в области голеностопного сустава. Следствием СГС на фоне ортопедической патологии (плоскостопие, дисплазия тазобедренных суставов) может явиться развитие уже в молодом возрасте остеоартрита как мелких

суставов кистей, так и крупных суставов (коленных, тазобедренных). Характерна боль в спине, обусловленная спондилолистезом [27, 28].

По мере накопления данных о СГС выяснилось, что у большинства таких больных выявляются внесуставные (системные) аномалии соединительной ткани [29], которые частично отражены в диагностических критериях СГС Brighton (см. табл. 1). По-видимому, случаи выраженной системности позволили поместить СГС в рубрику М35 «Другие системные поражения соединительной ткани» раздела М30-М36 «Системные поражения соединительной ткани» и кодиро-

Таблица 2. Сравнительные клинические признаки в соответствии с диагностическими критериями синдрома Элерса–Данло и СГС [23]

Синдром Элерса–Данло классический тип	Синдром Элерса–Данло гипермобильный тип	СГС
Повышенная растяжимость кожи, распространенные атрофические рубцы, счет Beighton $\geq 5/9$	Большие критерии Повышенная растяжимость кожи и/или счет Beighton $\geq 5/9$	Счет Beighton $\geq 5/9$, артралгии в течение ≥ 3 мес
Гладкая, бархатистая кожа, вывихи/подвывихи, отягощенный семейный анамнез	Малые критерии Привычные вывихи суставов, хроническая боль в суставах/конечностях, отягощенный семейный анамнез	Вывихи/подвывихи, повышенная растяжимость кожи, или, подобные папиросной бумаге, рубцы, отягощенный семейный анамнез

вать как M35.7 (МКБ-10). К признакам системности относятся: 1) избыточная растяжимость, хрупкость и ранимость кожи, а также стрии, не связанные с беременностью; 2) варикозная болезнь, начинающаяся в молодом возрасте; 3) пролапс митрального клапана (ПМК); 4) грыжи различной локализации (пупочные, паховые, белой линии живота, диафрагмальные, послеоперационные); 5) опущение внутренних органов — желудка, почек, матки, прямой кишки; 6) миопия, нависание век [23, 29]. В ряде публикаций к признакам системности СГС отнесен синдром Рейно [27] или сообщается о частом его присутствии у таких пациентов [30]. Некоторые авторы считают признаками системности дисфункцию вегетативной нервной системы и нарушения ритма при ННСТ [21, 31]. Вегетативная дисфункция является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих ННСТ [32, 33]. По мнению P.C. Rowe и соавт. [34], вегетативную дисфункцию следует рассматривать как *малый диагностический критерий СГС*. Более того, клинический опыт свидетельствует о том, что ранее не распознанные немускульно-скелетные симптомы, включая пресинкопе, сердцебиение и нарушение функции кишечника, также широко распространены при СГС. По последним данным, эти симптомы объясняются дисфункцией вегетативной нервной системы [33] и важны для оценки состояния пациента, хотя их патофизиология требует дальнейшего изучения. Потенциальными проявлениями вегетативной патологии могут быть нарушение сердечного ритма, синдром постуральной ортостатической тахикардии, ортостатическая гипотензия и ортостатическая нетолерантность. Эти состояния могут развиваться при СГС вследствие ослабленной эластичности сосудистой ткани и нарушения периферической сосудистой регуляции на фоне адренорецепторных или нейрональных нарушений. Пациенты предъявляют жалобы на обмороки и пресинкопальные состояния, кардиалгию, ощущения сердцебиения, нехватки воздуха, повышенной утомляемости, нарушения терморегуляции и др. Подобные симптомы встречаются и при синдроме хронической усталости [35], что отражает вероятность их вторичного происхождения и степень физической нестабильности, а не основную или вегетативную патологию соединительной ткани. Необходима клиническая оценка этих симптомов, хотя этот вопрос нуждается в более подробном изучении.

Своевременная диагностика СГС важна из-за его влияния на повседневную жизнь пациентов [36]. Страдающие этим синдромом указывают, что частое проявление таких симптомов, как боль, усталость и повторные травмы, оказывает существенное влияние их жизнь. По данным исследования M. Bury [37], привычная жизнь пациентов с СГС нарушается постоянно чередующимися симптомами и «циклами» повреждений и восстановлений. Пациенты описывали сложную природу индивидуального опыта боли и своих реакций на непредсказуемые симптомы. У некоторых из них эпизоды боли или altri повреждения привели к усилению уровня тревоги и катастрофизации и потребовали изменения или ограничения привычного образа жизни, в то время как другие пациенты отказывались перестраивать свою жизнь под болезнь. Поэтому нередко больным с СГС необходима психологическая поддержка.

В российских рекомендациях, разработанных комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов «Дисплазии соединительной ткани сердца» 2012 г. [38]

также предлагается диагностировать СГС с использованием критериев Brighton, позднее доработанных R. Grahame (2000) [11]. В рекомендациях отмечается, что диагноз доброкачественной гипермобильности суставов может включать в себя повышенную мобильность вследствие как регулярных физических тренировок, так и мутации гена *тенаскина-X* и других генов, ответственных за формирование структуры и функции иных белков внеклеточного матрикса.

Приводим пример формулирования диагноза СГС.

Диагноз основной: синдром гипермобильности суставов. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Соматоформная вегетативная дисфункция. *Осложнения:* привычный вывих правого локтевого сустава. Гастроэзофагеальный рефлюкс II степени. Хронический эзофагит.

Лечение. В большинстве случаев СГС и хронической боли для ее купирования бывает достаточно локальной терапии — аппликаций мазей, кремов, гелей с противовоспалительными или отвлекающими средствами, а также лечебной физкультуры, направленной на укрепление мышечного, сухожильного и связочного аппарата. Сообщается о положительном эффекте постизометрической стабилизации с сенсорной моторной стимуляцией и лопаточными упражнениями [39]. Общие подходы к лечению ННСТ и диспластических фенотипов включают рекомендации по психологической поддержке, режиму дня и двигательной активности, диетотерапии, физическим и медикаментозным методам воздействия на метаболизм [38]. Это особенно важно для пациентов в возрасте до 20 лет, у которых эти мероприятия могут оказать существенное влияние на проявления СГС. Ведущей является кинезиотерапия с индивидуализированным подбором упражнений, выполняемых в домашних условиях для укрепления мышечного корсета и мышечного аппарата вокруг проблемных суставов. С этой целью используют динамические и статические упражнения. Важны отработка правильного стереотипа движений и использование ортезов. При выраженной боли проводятся курсы физиотерапии и лечения нестероидными противовоспалительными препаратами.

Уровень доказательности лечения ННСТ (как и СГС) недостаточный (С или D). Показаны курсы основных групп препаратов, прямо или опосредованно воздействующих на метаболизм соединительной ткани. Российскими рекомендациями предлагается применять четыре группы препаратов [38]: 1) средства, способствующие коллагенообразованию и поддержанию окислительно-восстановительных процессов в организме — аскорбиновая кислота (кроме случаев кальциурии и оксалатно-кальциевой кристаллурии), кальцитонин, витамины группы В (В₁, В₂, фолиевая кислота, В₆), микроэлементы в виде Cu²⁺, Zn²⁺, Mg²⁺, Mn²⁺ и др.; 2) средства, способствующие коррекции нарушения синтеза и катаболизма глюкозаминогликанов — хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, другие хондропротекторы; 3) средства, необходимые для стабилизации минерального обмена, — альфакальцидол (витамин D₂) и препараты, содержащие витамин D; 4) корректоры биоэнергетического состояния организма — препараты аденозинтрифосфорной кислоты и ее фрагментов, мельдоний, препараты полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов и комплексы эссенциальных аминокислот.

При наличии ПМК и отсутствии клинических симптомов большинству пациентов показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки [40, 41]. При уме-

ренной дилатации и дисфункции левого желудочка, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты рекомендуется ограничить чрезмерные физические нагрузки или занятия спортом [42]. При изолированном ПМК беременность не противопоказана.

Пациентам с СГС и ПМК, предъявляющим жалобы, обусловленные повышением тонуса или реактивности симпатической нервной системы (сердцебиение, кардиалгия, одышка), можно назначать бета-адреноблокаторы [43], однако часто бывает достаточно отказаться от кофеина, алкоголя и курения. Ортостатические симптомы (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях показан прием минералокортикоидов.

Заключение. При выявлении СГС врач должен определить, связаны ли жалобы больного с этим состоянием или обусловлены другими заболеваниями, и при наличии показаний направить пациента на медико-генетическую консультацию. Важно убедить пациента, что заболевание не обязательно приведет к инвалидности, что необходимы соответствующий образ жизни и в некоторых случаях лекарственная терапия, направленные на профилактику прогрессирования СГС и коррекцию возможных осложнений. Учитывая высокую вероятность клинических проявлений заболевания уже в молодом возрасте, врач может дать пациенту рекомендации по профориентации, а также планированию семьи.

Дальнейшие исследования будут способствовать совершенствованию диагностики и лечения различных видов ННСТ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Grahame R. The hypermobility syndrome. Review article. *Ann Rheum Dis.* 1990 Mar;49(3):199-200.
- Jacobs JW, da Silva JA. Hypermobility syndromes from the clinician's perspective: an overview. *Acta Reumatol Port.* 2014 Apr-Jun;39(2):124-36.
- Kirk JH, Ansell BA, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1967 Sep;26(5):419-25.
- Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2006 May;45(5):502-7. Epub 2006 Jan 17. doi: 10.1093/rheumatology/kei268
- Seckin U, Sonel Tur B, Yilmaz O, et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4):260-3. Epub 2004 Jan 24.
- Engelbert R, Uiterwaal C, Van de Putte E, et al. Pediatric generalized joint hypomobility and musculoskeletal complaints: a new entity? Clinical, biochemical, and osseal characteristics. *Pediatrics.* 2004 Apr; 113(4):714-9.
- Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatr Rev.* 1998 Apr;19(4):111-7.
- Finsterbush A, Pogrund H. The hypermobility syndrome. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 Aug;(168):124-7.
- Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS, Kollia GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians. *N Engl J Med.* 1993 Oct 7;329(15):1079-82.
- Larsson LG, Baum J, Mudholkar GS. Hypermobility features and differential incidence between the sexes. *Arthritis Rheum.* 1987 Dec;30(12):1426-30.
- Grahame R. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1777-9.
- Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, et al. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2640-4.
- Scheper MC, de Vries JE, Verbunt J, Engelbert RH. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. *J Pain Res.* 2015 Aug 20;8:591-601. doi: 10.2147/JPR.S64251. eCollection 2015.
- Bulbena A, Duro JC, Porta M, et al. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol.* 1992 Jan; 19(1):115-22.
- Biro F, Gewanter HL, Baum J. The hypermobility syndrome. *Pediatrics.* 1983 Nov;72(5):701-6.
- Gedalia A, Brewer EJ Jr. Joint hypermobility in pediatric practice — a review. *J Rheumatol.* 1993 Feb;20(2):371-4.
- de Arocena IJ, Casas OI, Ortiz LB. Laxitud articular: prevalencia y relacion con dolor musculoesqueletico. Joint hypermobility: prevalence and relationship with musculoskeletal pain. *An Pediatr (Barc).* 2004 Aug;61(2):162-6.
- Bridges AJ, Smith E, Reid J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jun;51(6):793-6.
- Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Genetic causes of aortic aneurysms. Unlearning at least part of what the textbooks say. *J Clin Invest.* 1991 Nov;88(5):1441-4.
- Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1964 Feb;46:40-5.
- Simpson MR. Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management. *J Am Osteopath Assoc.* 2006 Sep;106(9):531-6.
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973 Sep;32(5):413-8.
- Remvig L, Engelbert RH, Berglund B, et al. Need for a consensus on the methods by which to measure joint mobility and the definition of norms for hypermobility that reflect age, gender and ethnic-dependent variation: is revision of criteria for joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type indicated? *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jun;50(6):1169-71. doi: 10.1093/rheumatology/ker140. Epub 2011 Apr 10.
- Klemp P, Williams M, Stansfield A. Articular mobility in Maori and European New Zealanders. *Rheumatology (Oxford).* 2002 May;41(5):554-7.
- Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015 Mar;169C(1):6-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31429.
- Groth KA, Hove H, Kyhl K, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Dec 2;10:153. doi: 10.1186/s13023-015-0369-8.
- Беленький АГ. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительнотканые синдромы. Научно-практическая ревматология. 2001;39(4): 40-8. [Belen'kii AG. Generalized hypermobility of the joints and other connective tissue syndromes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;39(4):40-8. (In Russ.)].
- Шостак НА, Правдюк НГ. Гипермобильный синдром: клинические проявления, дифференциальный диагноз, подходы к терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;(3):70-5. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Hypermobile syndrome: clinical manifestations, differential diagnosis, approaches to therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2008;(3):70-5. (In Russ.)].
- Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):515-23.
- Folci M, Capsoni F. Arthralgias, fatigue, paresthesias and visceral pain: can joint

О Б З О Р Ы

- hypermobility solve the puzzle? A case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Feb 4;17:58. doi: 10.1186/s12891-016-0905-2.
31. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology (Oxford).* 2004 Sep;43(9):1194-5.
32. Гордон ИБ, Рассохин ВМ, Никитина ТН и др. Конституциональная (генетически обусловленная) вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при идиопатическом пролапсе митрального клапана. Кардиология. 1984;(1):63-7. [Gordon IB, Rassokhin VM, Nikitina TN, et al. Constitutional (genetically determined) vegetative dystonia and connective tissue dysplasia in idiopathic mitral valve prolapse. *Kardiologiya.* 1984;(1):63-7. (In Russ.)].
33. Gazit Y, Nahir M, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med.* 2003 Jul;115(1):33-40.
34. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, et al. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers–Danlos syndrome. *J Pediatr.* 1999 Oct;135(4):494-9.
35. Gerrity TR, Bates J, Bell DS, et al. Chronic fatigue syndrome: what role does the autonomic nervous system play in the pathophysiology of this complex illness? *Neuroimmunomodulation.* 2002-2003; 10(3):134-41.
36. Terry RH, Palmer ST, Rimes KA, et al. Living with joint hypermobility syndrome: patient experiences of diagnosis, referral and self-care. *Fam Pract.* 2015 Jun;32(3):354-8. doi: 10.1093/fampra/cmz026. Epub 2015 Apr 24.
37. Bury M. Meaning at risk: the experience of arthritis. In: Anderson R, Bury M, editors. *Living with Chronic Illness. The Experience of Patients and their Families.* London: Unwin Hyman;1988. P. 89–116.
38. Всероссийское научное общество кардиологов. Наследственные нарушения соединительной ткани. Москва; 2012. 76 с. [All-Russian scientific society of cardiologists. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani* [Hereditary disorders of connective tissue]. Moscow; 2012. 76 p.]
39. Strunk RG, Pfefer MT, Dube D. Multimodal chiropractic care of pain and disability for a patient diagnosed with benign joint hypermobility syndrome: a case report. *J Chiropr Med.* 2014 Mar;13(1):35-42. doi: 10.1016/j.jcm.2014.01.009.
40. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, et al. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol.* 1995 May 15;75(15):1028-32.
41. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. *Am J Cardiol.* 1994 Aug 15; 74(4):374-80.
42. Fontana ME, Sparks EA, Boudoulas H, Wooley CF. Mitral valve prolapse and the mitral valve prolapse syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 1991 May;16(5):309-75.
43. Schaal SF. Ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Cardiovasc Clin.* 1992;22(1):307-16.

Поступила 15.02.2017

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

Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом

Мазуров В.И., Трофимов Е.А.

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

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические препараты (или блокаторы сигнальных путей). К последней группе препаратов относится апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4. Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований свидетельствуют о том, что апремиласт эффективен и безопасен при лечении псориаза и ПсА. Перспективы применения апремиласта при ПсА связаны с возможностью использовать препарат у пациентов с неэффективностью БПВП или ГИБП.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; апремиласт; фосфодиэстераза; таргетная терапия.

Контакты: Вадим Иванович Мазуров; maz.nwgm@yandex.ru

Для ссылки: Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 4 у пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2017;11(2):75–79.

Use of phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with psoriatic arthritis

Mazurov V.I., Trofimov E.A

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

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses, which is associated with psoriasis. The pathological process is localized mainly in the tissues of the locomotor system and leads to the development of erosive arthritis, intra-articular osteolysis, and spondyloarthritis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biological agents (BAs), and targeted synthetic drugs (or signaling pathway blockers) are used to treat PsA. The latter group of drugs includes apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor. Recent data of controlled studies suggest that apremilast is effective and safe in treating psoriasis and PsA. Prospects for the use of apremilast in PsA are associated with the possibility of giving the drug to patients because of the inefficacy of DMARDs or BAs.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; apremilast; phosphodiesterase; targeted therapy.

Contact: Vadim Ivanovich Mazurov; maz.nwgm@yandex.ru

For reference: Mazurov V.I., Trofimov E.A. Use of phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):75–79.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-75-79>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Псориаз выявляется у 1–3% населения, одинаково часто у мужчин и женщин. ПсА развивается у 5–7% больных псориазом. Дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте, но чаще всего начало болезни приходится на возраст от 20 до 50 лет [1].

Этиология и патогенез ПсА до конца не изучены. Обнаружена ассоциация псориаза с HLA-антигенами В13, В16, В17, В27, В38, В39, DR4, DR7. Установлено, что наличие HLA-B27 сопровождается поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), а DR4 —

эрозивным артритом периферических суставов, HLA-Cw6 — ранним началом заболевания, HLA-B27-, В39- и TNF- α -308-аллелей — прогрессированием заболевания, полиморфизм гена рецептора к интерлейкину (ИЛ) 23 (*IL-23R*) — ПсА [2].

Провоцировать появление первых признаков болезни могут инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, грибковая инфекция, ВИЧ и другие ретровирусы), эндокринные факторы (пубертатный период и период менопаузы, беременность), заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника), психоэмоциональный стресс, прием лекарственных средств (препараты лития, β -адреноблокаторы, аминохинолиновые средства, иногда нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) [3, 4].

Патогенез ПсА связан с нарушением взаимодействия между Т-лимфоцитами, кератиноцитами, фибробластами и синовиоцитами. Под влиянием провоцирующих факторов у предрасположенных лиц образуются дефектные кератиноциты, представляющие собой кожный антиген и активирующие местную иммунную защиту (фагоциты, CD4-, CD8- и В-лимфоциты, натуральные киллеры с выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1, фактор некроза опухоли α – ФНО α , – ИЛ8, интерфероны, колониестимулирующие факторы). В организме формируются сенсibilизированные лимфоциты и антитела к аутоантигену, повреждающие собственные ткани с формированием в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ЦИК элиминируются фагоцитарной системой, но при ее несостоятельности развивается иммунокомплексное повреждение тканей. Возникает порочный круг: поступление антигена → иммунная реакция → повреждение тканей → поступление антигена → аутоиммунная реакция и т. д. [2].

В большинстве случаев (67–70%) ПсА начинается уже на фоне существующего кожного псориаза, у 10% больных суставной и кожный синдромы возникают одновременно, а у остальной части пациентов (около 20%) поражение суставов опережает появление поражения кожи на несколько недель, месяцев и даже десятков лет. Начало заболевания может быть острым, подострым или постепенным. Обычно суставной синдром развивается остро, реже подостро в виде стойкой артралгии, с присоединением у каждого второго больного ярко выраженных признаков воспаления. К типичным клиническим проявлениям ПсА относят: асимметричное поражение суставов; вовлечение в процесс дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, сопровождающееся изменением их формы и сочетающееся с припухлостью околосуставных мягких тканей и синюшно-багровой окраской кожи над ними, что создает картину «симптома редиски», артрит I пальцев кистей и стоп; «осевой» характер поражения суставов кистей и стоп – одновременное поражение пястно-фалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов одного и того же пальца, припухлость околосуставных мягких тканей и своеобразную синюшно-багровую окраску кожи в области пораженных суставов с развитием «симптома сосиски», ахиллобурсит, подпяточный бурсит, вызывающие боль в области пяток (талалгии); энтезопатии (боль в области прикрепления связок и сухожилий); поражение малоподвижных суставов (грудино-ключичных, акромиально-ключичных); остеолит суставов кистей и стоп с развитием мутилирующего (обезобразивающего) артрита; рентгенологические признаки асимметричного сакроилиита и спондилита [5].

Системные проявления включают поражение органа зрения в виде конъюнктивита, иридоциклита, реже – эписклерита. Возможно развитие общих проявлений – потеря массы тела, амиотрофия. При тяжелой и злокачественной формах течения ПсА могут наблюдаться поражение сердца по варианту миокардита и эндокардита с вовлечением клапанного аппарата (чаще аортального клапана с развитием аортита); поражение почек (нефропатия, вторичный амилоидоз), поражение печени с формированием гепатита, возникновение генерализованной лимфаденопатии, синдрома Рейно, вовлечение в процесс нервной системы (полиневрит) и др.

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, псориаза), замедление

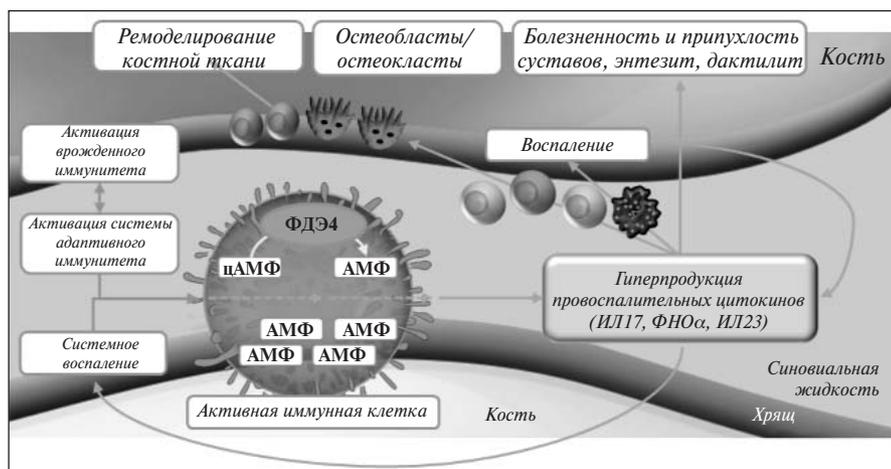
или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [6].

Для лечения ПсА применяют НПВП, глюкокортикостероиды (ГК), главным образом внутрисуставные введения ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные синтетические БПВП (или блокаторы сигнальных путей) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). НПВП – препараты первой линии терапии, которые назначают больным с активным ПсА в сочетании с внутрисуставным введением ГК или без него. Эффективность лечения оценивают каждые 3–6 мес [7].

В последние десятилетия для лечения ПсА с успехом используются БПВП. Препаратом первой линии является метотрексат (МТ), так как он оказывает благоприятное влияние на суставной и кожный компоненты заболевания. МТ назначают в дозе от 7,5 до 15 мг/нед внутрь. При увеличении дозы до 20–25 мг/нед используют внутримышечное или подкожное введение в комбинации с фолиевой кислотой (20 мкг/сут), которую вводят в дни, когда МТ не назначают. Доказана эффективность лефлуномида для замедления суставных деструкций и уменьшения выраженности кожного псориаза. Препарат используют в дозе 100 мг/сут в первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. Применяют также салазопроизводные (сульфасалазин). Начинают лечение с 500 мг/сут в течение недели, затем дозу повышают на 500 мг/сут каждую неделю до терапевтической, составляющей 2–3 г/сут. Поддерживающая доза – 0,5–1,0 г/сут. Циклоспорин А хорошо зарекомендовал себя в лечении кожного псориаза. Препарат назначают в суточной дозе 2,5–3,0 мг/кг под контролем уровня креатинина сыворотки крови в процессе лечения. При неэффективности БПВП могут быть использованы таргетные синтетические БПВП. К данной группе препаратов относится апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), зарегистрированный для лечения псориаза и ПсА [8].

Несмотря на сложность и многогранность воспаления при ПсА, в нем присутствуют ключевые звенья. Одним из этих звеньев является ФДЭ 4-го типа – фермент, регулирующий метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – аденозинмонофосфат (АМФ). Ингибиторы ФДЭ4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию высокого внутриклеточного уровня цАМФ, что снижает активность провоспалительных функций клеток. Хотя семейство ФДЭ состоит из 11 изоформ, ФДЭ4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными и провоспалительными клетками. ФДЭ4 является основным регулятором метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ПсА [1, 5, 8].

Апремиласт ингибирует внутри клетки ФДЭ4, что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ22 и других провоспалительных цитокинов, а также изменения уровня некоторых противовоспалительных цитокинов, например, ИЛ10. В клинических исследованиях у больных ПсА апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ1 α , ИЛ6, ИЛ8, моноцитар-



Роль $\text{Fc}\gamma\text{R4}$ в патогенезе воспалительных заболеваний

ный хемоаттрактивный белок 1, макрофагальный белок воспаления 1 β , матриксную металлопротеиназу 3 и ФНО α [9, 10]. Через 40 нед лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ17 и ИЛ23 и повышение концентрации ИЛ10 в плазме крови. У больных псориазом апремиласт уменьшал очаговые эпидермальные утолщения пораженных участков кожи, инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ12/ИЛ23p40, ИЛ17A, ИЛ22 и ИЛ8 (см. рисунок).

Апремиласт — пероральный ингибитор $\text{Fc}\gamma\text{R4}$, который является представителем нового класса малых молекул (блокаторов сигнальных путей) в лечении активного ПсА. Препарат применяется при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других БПВП, включая циклоспорин, МТ или лекарственные средства, применяемые вместе с УФА-излучением, а также при лечении активного ПсА у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе на предшествующую терапию БПВП или ее непереносимости. Также апремиласт показан пациентам, у которых терапия ГИБП не может быть использована по каким-либо причинам (инфекции, особенности введения ГИБП) или неэффективна. Апремиласт может применяться у больных с коморбидными заболеваниями (например, метаболический синдром, повышенный риск гепатотоксичности и др.) [4, 8].

Апремиласт хорошо всасывается, его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет примерно 73%. TC_{max} — приблизительно 2,5 ч. При приеме 1 раз в сутки накопление действующего вещества минимально, а при применении 2 раза в сутки оно составляет примерно 53% у здоровых людей и 68% у больных псориазом. Биодоступность апремиласта не нарушается при его использовании с едой, поэтому препарат можно применять независимо от приема пищи. У здоровых людей конечный $\text{T}_{1/2}$ апремиласта — в среднем 9 ч, с мочой выводится около 58% и с калом — 39% [6].

В рандомизированных клинических исследованиях (PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3) было доказано, что при ПсА апремиласт эффективен в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, псориаза, а также достоверно повышает физическую активность и улучшает качество жизни пациентов. Ответ по ACR20, ACR50, ACR70 наблю-

дался у 61,3; 30,7; 12% пациентов через 1 год терапии соответственно и у 66,5; 37,3; 21% пациентов через 2 года. Эффект терапии доказанно сохраняется в течение 3 лет лечения апремиластом. Препарат включен в рекомендации EULAR и GRAPPA для лечения пациентов с активным периферическим артритом, дактилитом, энтезитом, псориазом (в том числе псориазом ногтей) при неэффективности/непереносимости БПВП или хотя бы одного ГИБП [11].

Эффективность апремиласта в лечении ПсА была подтверждена в ходе другого исследования III фазы NCT01172938, в котором приняли участие 504 пациента с ПсА. Через 52 нед доля пациентов с

ответом по ACR20, которые получали апреиласт 20 или 30 мг дважды в день, составляла 63 и 54,6% соответственно. Кроме того, у пациентов было отмечено уменьшение/полное исчезновение отечности и болезненности суставов, в том числе при дактилите и энтезите [11].

Безопасность и эффективность апремиласта изучалась в регистрационных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях III фазы ESTEEM: 1257 пациентов с хроническим бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени были рандомизированы 2:1 для получения апреиласта 30 мг дважды в день и плацебо. К 16-й неделе 75% улучшения по шкале Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75, основной критерий эффективности) достигли 33,1% пациентов в исследовании ESTEEM I и 28% больных в исследовании ESTEEM II, что достоверно чаще, чем в группе сравнения (5,3 и 5,8% соответственно; $p < 0.0001$). Нежелательные явления, носившие умеренный характер, ограничивались тошнотой и рвотой и проходили в течение 1 мес [12].

Апремиласт следует применять с осторожностью у пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу), а также с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести и пониженной массой тела.

Апремиласт назначают внутрь независимо от времени приема пищи. Рекомендуемая доза — по 30 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы, как показано в таблице. После первичного титрования дозы в случае перерыва в лечении повторного ее титрования не требуется.

При назначении апреиласта нет необходимости в обязательном постоянном мониторинге лабораторных показателей или скрининге на туберкулез до начала и на фоне лечения.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется изменения дозы. Дозу апреиласта следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта–Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу и пропускать вечернюю дозу. Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью и пожилых больных.

ОБЗОРЫ

Схема титрования дозы апремиласта

День 1-й утро	День 2-й		День 3-й		День 4-й		День 5-й		День 6-й и далее	
	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер	утро	вечер
10	10	10	10	20	20	20	20	30	30	30

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в ходе клинических исследований III фазы ESTEEM 1 (NCT01194219) и ESTEEM 2 (NCT01232283) были нарушения со стороны ЖКТ – диарея (15,7%) и тошнота (13,9%). Указанные нарушения были в основном легкой или средней степени тяжести и только по 0,3% случаев каждой из этих НР были расценены как тяжелые. Данные НР возникали преимущественно в первые 2 нед лечения и обычно исчезали через 4 нед. Другими частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4%), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом большинство НР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности регистрировались редко. НР отмечены в ходе клинических исследований апремиласта при ПсА (n=1945) и псориазе (n=1184) [13].

Совместное применение с мощным индуктором изофермента цитохрома P450 3A4 (СУР3A4) рифампицином ведет к ослаблению системного действия и уменьшению эффективности апремиласта. Поэтому не рекомендуется комбинированное применение с апремиластом мощных индукторов изофермента СУР3A4 (например, рифампицина, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина и препаратов зверобоя продырявленного). При одновременном повторном использовании апремиласта и рифампицина AUC и C_{max} апремиласта снижаются соответственно на 72 и 43%. В условиях комбинированного назначения апремиласта с мощными индукторами изофермента СУР3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться [14].

Во время клинических исследований апремиласт сочетали со средствами местной терапии (ГК, дегтярный шампунь, препараты салициловой кислоты для обработки волосистой части головы) и УФВ-фототерапией.

Не выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия между кетоконазолом и апремиластом.

Апремиласт можно комбинировать с сильными ингибиторами изофермента СУР3A4, такими как кетоконазол. Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между апремиластом и МТ у пациентов с ПсА, и эти препараты можно назначать совместно. Не отмечено фармакокинетического взаимодействия апремиласта и пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и норгестимат. Апремиласт можно комбинировать с пероральными контрацептивами.

Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований (ESTEEM 1–2) свидетельствуют о том, что апремиласт эффективен и безопасен при лечении псориаза и ПсА. В отличие от ГИБП апремиласт не является биологическим препаратом, а обладает уникальной структурой, препятствующей развитию НР, связанных с иммуногенностью. Показано, что препарат имеет альтернативные пути внутриклеточной передачи сигнала, в ассоциации с молекулярными особенностями апремиласта это приводит к преимущественному накоплению его в воспаленных тканях. При ПсА апремиласт обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений, а пероральное применение препарата в сочетании с низкой частотой местных и системных иммунных реакций способствует удовлетворительной приверженности пациентов лечению. Апремиласт снижает активность не только артрита, но и кожных изменений, энтезита, дактилита, спондилита. Перспективы применения апремиласта при ПсА связаны с возможностью использовать его у пациентов с неэффективностью БПВП или ингибиторов ФНОα и других ГИБП [15].

Необходимы дальнейшие исследования апремиласта, которые должны включать сравнительную оценку его эффективности с другим таргетными препаратами, а также изучение влияния на коморбидные состояния при псориазическом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

- McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology*. 2012;225(2):100-9. doi: 10.1159/000341536. Epub 2012 Oct 27.
- Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: a guide for physicians]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.]
- Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):381-385. doi: 10.1080/14740338.2017.1288714. Epub 2017 Feb 7.
- Aldredge LM, Young MS. Providing guidance for patients with moderate-to-severe psoriasis who are candidates for biologic therapy: Role of the nurse practitioner and physician assistant. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2016 Jan;8(1):14-26. Epub 2016 Feb 12.
- Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan;47(1):92-5.
- Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25 Suppl 4:9-14. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04060.x.
- Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2016 Mar;308(2):69-78. doi: 10.1007/s00403-015-1613-8. Epub 2015 Dec 19.
- Wendling D, Prati C. Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in spondyloarthritis. *Immunotherapy*. 2017 Mar;9(3):221-223. doi: 10.2217/imt-2017-0001.
- Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S2-6. Epub 2015 Oct 15.
- Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings from the National Psoriasis

О Б З О Р Ы

- Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol.* 2013 Oct;149(10):1180–5. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264.
11. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):479–88. doi: 10.3899/jrheum.140647. Epub 2015 Jan 15.
12. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):37–49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
13. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015 Dec;173(6):1387–99. doi: 10.1111/bjd.14164. Epub 2015 Nov 7.
14. Reich K, Sobell J, Day R, et al. Change in weight with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor: Pooled analysis of the ESTEEM 1 and ESTEEM 2 trials. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology: San Francisco; 2015.
15. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). Summer Academy Meeting of the American Academy of Dermatology: New York; 2015.

Поступила 11.02.2017

Исследование проведено при поддержке «Селджен Россия». 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 остеоартрита: фокус на нимесулид

Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119084, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Широкое распространение остеоартрита (ОА), высокая инвалидизация пациентов определяют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость этого заболевания. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты ОА. По современным представлениям, воспаление имеет ведущее значение в формировании хронической боли при ОА, что требует проведения адекватной противовоспалительной терапии. Приведены данные о многообразных механизмах действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) нимесулида, а также результаты клинических исследований и метаанализов, подтверждающие его эффективность и хорошую переносимость. В нескольких клинических исследованиях, включавших 22 938 больных ОА, показано, что общая частота нежелательных реакций (НР) при использовании нимесулида составила 8,2%. Приводятся данные об эффективности и хорошей переносимости локальных форм НПВП, а также комбинированных препаратов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, использование которых совместно с пероральными лекарственными средствами позволяет увеличить эффективность лечения без повышения риска развития НР.

Ключевые слова: остеоартрит; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид; локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов; препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата.

Контакты: Галина Рашидовна Имамединова; kafedraRheum@yandex.ru

Для ссылки: Имамединова ГР, Чичасова НВ. Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид. Современная ревматология. 2017;11(2):80–87.

Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide

Imametdinova G.R., Chichasova N.V.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119084*

Widespread osteoarthritis (OA) and high related disability rates determine not only the medical, but also socioeconomic significance of this disease. In recent years there has been a tendency to increase the incidence of OA. According to the current concepts, inflammation plays a leading role in the development of chronic pain in OA, which requires adequate anti-inflammatory therapy. There are data on the diverse mechanisms of action of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) nimesulide and results from clinical trials and metaanalyses, which confirm its efficacy and good tolerability. Several clinical trials covering 22,938 patients with OA have indicated that the overall frequency of adverse reactions (AR) from nimesulide is 8.2%. There is evidence on the efficacy and good tolerability of topical NSAIDs, as well as combination drugs containing glucosamine sulfate and chondroitin sulfate, the use of which together with oral drugs enhances the efficiency of treatment without increasing the risk of ARs.

Key words: osteoarthritis; nonsteroidal inflammatory drugs; nimesulide; topical nonsteroidal inflammatory drugs; drugs containing glucosamine sulfate and chondroitin sulfate.

Contact: Galina Rashidovna Imametdinova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Imametdinova GR, Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):80–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-80-87>

Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа хронических, дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц, приводящими к появлению клинических симптомов, снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [1].

По современным представлениям, ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микровреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофицитов [2]. Широкое распространение ОА, высокая инвалидизация пациентов определяют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость заболе-

вания, включая затраты на лечение и потери рабочего времени [3–5]. Ведущее место в клинической картине ОА занимают боль и нарушение функции суставов, приводящие к ухудшению качества жизни, утрате трудоспособности [6].

Воспаление имеет ведущее значение в формировании хронической боли при ОА [7–9], что подтверждается данными УЗИ и магнитно-резонансной томографии [10]. При морфологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается субклиническое воспаление, сопровождающееся повышенной продукцией интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), экспрессией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и синтезом простагландинов (ПГ) [11–13]. Хорошо известно, что именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата уже на ранних стадиях ОА, определяет ухудшение качества жизни, вызывает дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что может служить угрозой жизни

больного, сопровождается развитием тревоги и депрессии. В связи с этим одна из основных целей терапии ОА — быстрое и максимально полное купирование боли [7].

Лечение ОА является сложной задачей и определяется рядом факторов: многообразием его патогенетических механизмов, наличием хронической боли, прогрессирующим характером повреждения хряща и субхдральной кости, преимущественным развитием у пациентов пожилого возраста, наличием коморбидных состояний, требующих дополнительного использования лекарственных средств, необходимостью длительной многолетней терапии, которая должна включать препараты с хорошим профилем безопасности и отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В 2014 г. Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) в соответствии с данными доказательной медицины и рекомендациями международных экспертов был разработан алгоритм ведения больных ОА: в качестве первого шага фармакологического лечения предложено использовать парацетамол или симптоматические медленнодействующие препараты (СМП), которые способны влиять на метаболические процессы в хрящевой ткани и восстановление репаративных возможностей хондроцитов [2, 14]. В 2016 г. этот алгоритм был дополнен в связи с накоплением данных о недостаточно приемлемой переносимости парацетамола. Ранее этот препарат широко использовался при ОА, хотя он незначительно уменьшал боль и не оказывал достоверного влияния на скованность и функциональные характеристики. Однако считалось, что парацетамол вполне безопасен, к тому же имеет низкую стоимость [15]. Однако в последнее время появились данные об увеличении риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени при использовании этого препарата [16]. Установлено, что лечение парацетамолом в дозе >3 г/сут ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖКТ-перфораций, язв или кровотечения [17], снижением функции почек (уменьшение скорости клубочковой фильтрации >30 мл/мин) у женщин при длительном лечении или приеме >3 г/сут, повышением артериального давления (АД) у пациентов обоего пола [18–20]. В метаанализе 2016 г. (18 880 исследований, объединивших 665 889 больных), в котором сравнивали пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол, показано, что лечение парацетамолом сопровождалось увеличением смертности, частоты сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных реакций (НР), а также снижением скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин [21]. Поэтому в последней версии рекомендаций ESCEO (2016) предлагается использовать в качестве первой фармакологической интервенции при ОА именно СМП и лишь затем парацетамол как дополнительную анальгезию (по требованию) коротким курсом [22].

Поскольку эффект СМП развивается постепенно и становится значимым через 2–4 мес после начала приема, а парацетамол минимально влияет на боль, целесообразно начинать лечение СМП в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При использовании НПВП следует учитывать, что они могут вызывать ряд класс-специфических НР, особенно со стороны ЖКТ и ССС.

Полагают, что применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ2 (с-НПВП), в частности нимесулида, позволяет улучшить переносимость терапии НПВП и снизить частоту отмены лечения из-за НР [23]. Не подлежит сомнению, что НПВП должны быть эффективны и безопасны как при непродолжительном, так и при длительном использовании, характеризоваться быстрым наступлением анальгетического эффекта, что особенно ценно при лечении острой боли. Полагают, что у короткоживущих НПВП безопасность выше. Эти препараты быстро всасываются и элиминируются, не аккумулируются при нарушении метаболических процессов, в том числе у пациентов пожилого возраста, что особенно важно при проведении комплексной терапии. Указанным требованиям соответствует селективный ингибитор ЦОГ2 нимесулид. Период его полувыведения составляет от 1,8 до 4,7 ч. При пероральном приеме он быстро и практически полностью абсорбируется, независимо от приема пищи. Препарат характеризуется высокой биодоступностью: уже через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме крови и синовиальной жидкости достигает 25–80% от максимальной, что обуславливает высокую скорость наступления анальгетического эффекта; полный обезболивающий и противовоспалительный эффект развивается через 1–3 ч [24, 25]. Благодаря биохимическим свойствам нимесулид легко попадает в очаг воспаления. При этом концентрация свободного нимесулида непосредственно в очаге воспаления (особенно в ткани сустава), где pH более низкий, может быть намного выше, чем в плазме [24, 26].

В течение многих лет нимесулид используется отечественными и зарубежными клиницистами. По анальгетическому, противовоспалительному и жаропонижающему действию препарат не уступает неселективным НПВП (н-НПВП) и, по некоторым данным, даже несколько их превосходит [27]. Оригинальная структура нимесулида, который содержит два ароматических кольца и метил-сульфоновую группу [28], определяет низкий уровень его кислотности и умеренную липофильность. Эти свойства обеспечивают шадящее действие нимесулида на ЖКТ [29]. Многообразие механизмов действия нимесулида установлено в многочисленных экспериментальных исследованиях. Так, показано, что нимесулид в 5–20 раз сильнее ингибирует ЦОГ2, чем ЦОГ1 [30–32]. Тем не менее, несмотря на преимущественное подавление активности ЦОГ2, он оказывает комплексное сбалансированное влияние на обе формы ЦОГ. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ2 и 45% активности ЦОГ1. И если воздействие на ЦОГ1 продолжается 24 ч, то на ЦОГ2 — намного дольше, это различие сохраняется при длительном применении [33, 34]. Такой своеобразный механизм действия во многом объясняет низкую частоту возникновения НР со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность нимесулида [35]. Имеются многочисленные данные о том, что наряду с ингибированием ЦОГ нимесулид обладает рядом ЦОГ-независимых механизмов: снижает активность металлопротеиназ (ММП) [36, 37], проявляет антиоксидантную активность в отношении свободных радикалов [38], способствует снижению концентрации субстанции P, предотвращает хемотаксис нейтрофилов [35, 39], угнетает дегрануляцию протеогликанов, активность эластазы, коллагеназы, стромелизина, гипералгезию, индуцированную брадикинином и ФНО α , активность провоспалительных цитокинов ИЛ6, ФНО α , ММП, фермента фосфодиэстеразы 4, активирующего макрофагаль-

ную и нейтрофильную активность [37–41], высвобождение гистамина тучными клетками, что делает возможным его применение у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическими реакциями [24, 32, 39]. Получены убедительные данные о наличии не только периферического, но и центрального действия нимесулида, что позволяет влиять на элементы патогенеза хронической боли, связанной с активацией центральных ноцицептивных структур [42, 43]. Таким образом, нимесулид способен воздействовать на различные звенья развития и прогрессирования ОА.

Особо следует отметить высокий профиль безопасности нимесулида. По данным мировой литературы, частота НР при лечении этим НПВП колеблется от 6,8 до 36%, при этом прослеживается их четкая зависимость от дозы и длительности приема. В частности, при анализе результатов нескольких клинических исследований, включавших 22 938 больных ОА, принимавших нимесулид в дозе 100–400 мг/сут в течение 5–21 дня (в среднем – 12 дней), общая частота НР составила 8,2% [44]. Пациенты с ОА имеют высокий риск развития ЖКТ-осложнений, что связано с пожилым возрастом, частым наличием сосудистой, кардиальной, ренальной патологии и необходимостью использовать сопутствующую терапию.

Низкая частота повреждения верхних отделов ЖКТ при лечении нимесулидом подтверждена результатами отечественных и зарубежных контролируемых исследований [45–55]. Показаны сопоставимые с таковыми других НПВП риск развития кардиоваскулярных осложнений [46, 56–58], гепатотоксичности [46, 59–62], в том числе у больных с высокой коморбидностью при подагрическом артрите [63]. Данные метаанализов свидетельствуют о минимальном влиянии препарата на функцию почек [64, 65].

Результаты отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что нимесулид крайне редко вызывает усиление бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП, так как не обладает перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой и н-НПВП в отношении индукции обострения астмы и является одним из препаратов выбора (среди с-НПВП) у этих больных [31, 66]. Кроме того, показана возможность использования нимесулида в случае развития аллергических реакций на фоне приема других НПВП [67]. Результаты экспериментальных исследований, приведенные выше, свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния нимесулида на хрящевую ткань. Впоследствии эти данные нашли подтверждение в пилотном исследовании W.C. Kullich и соавт. [68]. Показано, что препарат, снижая сывороточный уровень ММП3 и ММП8, олигомерного матриксного протеина хряща и замедляя процесс распада хряща при ОА, оказывает хондропротективное действие. По мнению авторов исследования, это имеет важное значение в терапии ОА и делает нимесулид препаратом выбора при этом заболевании.

Данные ряда исследований подтверждают высокую эффективность нимесулида при лечении хронической боли

[53, 69, 70]. В 3-месячном сравнительном исследовании P. Lüscher и соавт. [69], включавшем 199 больных ОА, нимесулид в дозе 200 мг/сут был эффективнее этодолака 600 мг/сут: результат лечения оценили как «хороший» или «превосходный» 80% больных, получавших нимесулид, и 68% пациентов, леченных этодолоком. Общее число НР в обеих группах лечения было сопоставимым. Аналогичные данные получены в сравнительном исследовании нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА при длительном наблюдении (12 мес). Так, эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, а общее число осложнений при использовании нимесулида в сравнении с напроксеном – ниже (47,5–54,5%) [70]. В этих исследованиях не зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений.

В 1995 г. на отечественном рынке появился один из первых генериков нимесулида (нимулид¹). Исследования, проведенные отечественными авторами, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата [71–75]. Р.М. Балабанова и соавт. [71] изучали эффективность и переносимость нимулида у 33 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (РЗ): ревматоидным артритом (РА), ОА, анкилозирующим спондилоартритом (АС) и коморбидными состояниями. У 18 из этих больных имелась артериальная гипертензия (АГ), и они получали антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ, селективные бета-блокаторы), у 4 – эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, из них 2 на момент включения в исследование проводились гастропротективная терапия (ранитидин, омепразол). Нимесулид назначали в дозе 200 мг/сут на 30 дней. В результате лечения отмечено достоверное улучшение основных клинических проявлений суставного синдрома (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей суставного синдрома у пациентов с ОА на фоне терапии нимесулидом [74]

Показатель	До лечения	Через 30 дней
ЧБС	7,4±5,7	4,9±4,7**
ЧВС	4,1±4,0	2,6±3,6**
Индекс Рича, баллы	15,6±10,0	10,7±7,5*
Боль по ВАШ, мм:		
в покое	42,6±22,9	25,7±18,9**
при движении	61,8±19,2	41,6±20,0**
при пальпации	48,3±24,0	29,5±21,8**

Примечание. Представлены средние значения (здесь и в табл. 2). * – $p < 0,005$; ** – $p < 0,001$.

Общая оценка эффективности препарата проводилась пациентами и врачами в конце исследования. Положительный эффект терапии отметили 97% пациентов: хороший эффект – 76% и удовлетворительный – 21%, только в 1 случае эффект отсутствовал. По мнению врачей, положительный эффект терапии достигнут в 100% случаев (рис. 1).

Несмотря на наличие коморбидного фона, большинство пациентов – 28 (93%) – указали на хорошую переносимость препарата, 5 (7%) – на удовлетворительную. НР развились у 5 (7%) больных: умеренная гастралгия (у 1), небольшая тошнота (у 1) и головная боль (у 1), незначительно

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

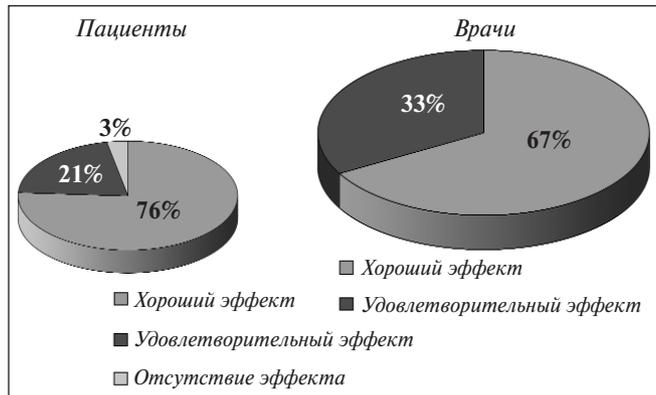


Рис. 1. Оценка пациентами и врачами общей эффективности терапии ОА нимесулидом [71]

Таблица 2. Суточные дозы нимесулида и комбинированного препарата ГС + ХС*, число пациентов, длительность лечения [75]

Препарат	Нимулид		ГС + ХС	Нимулид+ ГС + ХС	
	200	300	1000 + 800	200 + 1000 + 800	300 + 1000 + 800
Суточная доза, мг	200	300	1000 + 800	200 + 1000 + 800	300 + 1000 + 800
Число пациентов	14	15	23	39	16
Длительность лечения, мес	1,1±0,5	0,9±0,2	3,8±0,7	3,9±1,0	3,7±1,1

*КОНДРОнова® (здесь и в табл. 3).

выраженные изжога, послабление стула, не потребовавшие отмены препарата (у 2). У 1 пациентки с длительным анамнезом АГ отмечено появление пастозности голеней, купировавшееся при снижении дозы нимесулида до 100 мг/сут. Серьезных НР не было. В ходе исследования не зарегистрировано отрицательной динамики уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, билирубина, креатинина. Авторы подчеркивают, что уровень АД у всех больных с АГ оставался стабильным на протяжении всего периода лечения и не требовал коррекции терапии. Кроме того, не отмечено отрицательного взаимодействия этого НПВП как с антигипертензивными, так и с базисными противовоспалительными препаратами, которые получали больные РА [71].

Сравнительное исследование эффективности и переносимости различных доз нимесулида (нимулид), а также его комбинации с СМП (КОНДРОнова®) – комбинированным препаратом глюкозамина сульфата (ГС, 250 мг) и хондроитина сульфата (ХС, 200 мг) – проведено у 216 амбулаторных пациентов с различными РЗ. Поскольку большинство из этих пациентов страдали ОА (n=115), авторы более подробно остановились на анализе результатов, полученных при использовании нимесулида и его комбинации с ХС + ГС именно в этой группе. Следует отметить, что у пациентов с ОА имелись различные коморбидные заболевания, включая сочетанную патологию: заболевания ССС (у 96), ЖКТ (у 57), почек (у 16) и печени (у 13). Пациенты были разделены на пять групп: 1-я группа (n=14) получала нимесулид 200 мг/сут, 2-я группа (n=15) – нимесулид 300 мг/сут, 3-я группа (n=23) – монотерапию ГС + ХС 4 капсулы в сутки (ГС 1000 мг + ХС 800 мг), 4-я группа (n=39) – нимесулид 200 мг/сут + ГС + ХС 4 капсулы в сутки, 5-я группа (n=24) – ни-

месулид 300 мг/сут + ГС + ХС 4 капсулы в сутки. При этом продолжительность монотерапии нимесулидом составляла в среднем 1 мес, а комбинированной терапии – более 3 мес (табл. 2). Результаты исследования продемонстрировали достоверное уменьшение оцениваемых параметров на фоне монотерапии нимесулидом в течение 1 мес, более выраженное при использовании дозы 300 мг/сут. Эффективность сочетанной терапии нимесулидом в дозе 200–300 мг/сут и СМП® была достоверно выше, чем монотерапии ГС + ХС (табл. 3). НР в виде диспепсии и изжоги наблюдались только у 1 пациента с поражением ЖКТ на фоне комбинированной терапии нимесулидом 200 мг/с и ГС + ХС. При оценке эффективности и безопасности монотерапии и комбинированной терапии при других РЗ (РА, АС, псориатический артрит, реактивный артрит) были получены сходные данные. Авторы сделали вывод о высокой эффективности и безопасности

нимулида как при моно-, так и при комбинированной терапии у больных РЗ с коморбидными состояниями, включая заболевания ССС, ЖКТ, печени, почек [72].

Особый интерес представляет открытое проспективное исследование эффективности и переносимости нимесулида (нимулид), в котором пациентам проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС) до и после лечения [73]. Отдельной задачей этого исследования была оценка возможности применения препарата у пациентов с поражением ЖКТ. В исследование было включено 60 больных с ОА коленных суставов в возрасте 58–67 лет. Длительность исследования составила 4 нед. Нимесулид назначали в дозе 100 мг 2 раза в сутки. У 73% больных имелись воспалительные изменения периартикулярных тканей, у 27% – вторичный синовит. Поражение ЖКТ зарегистрировано у 34 (56%) пациентов, при этом у 17% из них выявлено эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки до начала исследования. Этим больным нимесулид назначали в комбинации с гастропротекторной терапией. В качестве показателей эффективности использовали динамику боли, выраженности воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях, лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), общую оценку эффективности лечения врачом и пациентом. Исследование закончили все пациенты. Через 4 нед применения препарата отмечена достоверная положительная динамика всех изучаемых показателей (рис. 2). К концу исследования улучшение отметили 56 (93%) пациентов, в том числе 8 (13%) – значительное, у 4 (7%) больных эффект отсутствовал. По мнению врача, улучшение наблюдалось у 58 (91,6%) пациентов, из них у 5 (8,3%) – значительное; у 2 (3,3%) пациентов эффекта не было. Переносимость препарата была хорошей у 50 (83%) и удовлетворительной – у 10 (17%) пациентов.

®КОНДРОнова®, капсулы, «Панацея Биотек Лтд.», Индия, рег. уд. № П N013982/01 (эксклюзивный поставщик ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

О Б З О Р Ы

Таблица 3. Результаты использования нимесулида и комбинированного препарата ГС + ХС у больных ОА [75]

Показатель	Нимулид		ГС + ХС	Нимулид+ ГС + ХС	
	200	300	1000 + 800	200 + 1000 + 800	300 + 1000 + 800
Уменьшение боли, %:					
в покое	47,5*	79,5*	33,3*	68,4*	50,4*
при движении	39,1*	68,9*	60,0*	58,3*	58,3*
при пальпации	51,0*	69,6*	47,1*	40,5*	40,5*
Общий эффект терапии, n:					
значительное улучшение	4	6	—	—	2
улучшение	10	9	23	39	12
Увеличение объема движений в суставах, n	10	9	17	33	11
Уменьшение утренней скованности, n	8	7	5	20	13
Уменьшение СОЭ, %	18*	45*	—	43*	51*

* p<0,05.

В 7 (11,6%) случаях зарегистрированы НР со стороны ЖКТ, не потребовавшие отмены препарата: у 3 больных в первые сутки приема препарата возникла тошнота, которая купировалась самостоятельно, у 2 – тяжесть в эпигастральной области, еще по 1 больному отмечали метеоризм и гастралгии. Следует обратить особое внимание на то, что при контрольной ЭФГДС ни у одного из 60 больных не выявлено развития новых язв и эрозий. Интересно, что у больных с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, получающих нимулид в комбинации с противовоспалительной терапией, не только не отмечено появления новых эрозий и язв, но и наблюдалось исчезновение имевшихся эрозий слизистой оболочки желудка, а у 3 больных – эпителизация язвы желудка. Сделан вывод о высокой анальгетической и противовоспалительной эффективности и безопасности нимулида у больных ОА, даже при наличии сопутствующей патологии ЖКТ [73].

В 3-месячном открытом проспективном исследовании проведено изучение эффективности и переносимости нимесулида (нимулид), назначаемого одновременно с иАПФ лизиноприлом у 40 пациентов с коксартрозом и гонартрозом и длительным анамнезом АГ (11,1±3,2 года) [74]. В течение 14 дней пациенты принимали лизиноприл до достижения целевого уровня АД (<140 и 90 мм рт. ст.) под контролем суточного мониторирования АД (СМАД). Далее им назначали нимесулид в дозе 200 мг/сут. Эффективность препарата оценивали по динамике боли (в покое, при движении, стартовой, ночной) по визуальной аналоговой шкале, определяли индекс Лекена. О степени влияния препарата на течение АГ судили по результатам СМАД. Через 3 мес терапии отмечено достоверное уменьшение всех исследуемых параметров. Так, боль в покое умень-

шилась с 50,0 до 30,6 мм (p<0,01), боль при движении – с 73,2 до 40,3 мм (p<0,001), стартовая боль – с 61,2 до 41,7 мм (p<0,05), ночная боль – с 55,8 до 28,4 мм (p<0,001). Индекс Лекена снизился с 13,6 до 10,1 (p<0,01). По результатам СМАД достоверного увеличения среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД не отмечено. Зарегистрировано только достоверное повышение среднего дневного САД с 137,0±4,4 до 145,9±6,0 мм рт. ст. (p<0,05). При этом применение нимесулида не нарушало циркадный ритм АД. Кроме того, на фоне лечения увеличилось количество больных со снижением АД до нормального в ночное время, что авторы связывают с эффективным купированием боли в это время суток. Отмечена хорошая переносимость препарата. НР наблюдались у 4 больных, у 2 из них – изжога и гастралгия, не потребовавшие отмены лечения.

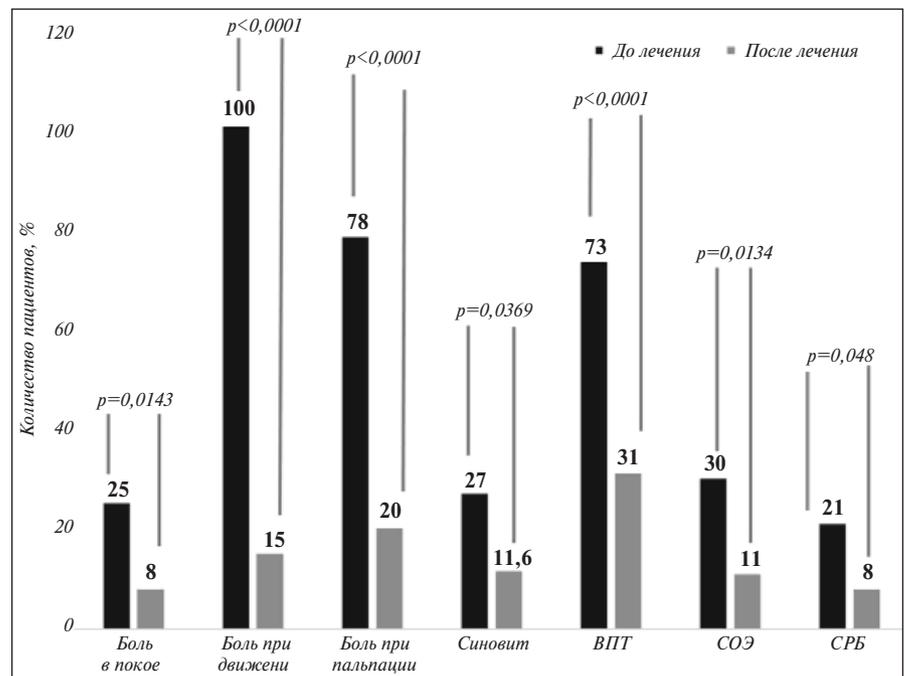


Рис. 2. Эффективность лечения нимесулидом³ у пациентов с ОА [73]. ВПТ – воспаление периартикулярных тканей

³Нимулид.

Еще у 2 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, появились отеки нижних конечностей и снижение диуреза, что повлекло за собой прекращение приема нимесулида. Авторы обращают особое внимание на то, что ни у одного пациента не наблюдалось развития сухого кашля (наиболее частой НР, возникающей на фоне приема иАПФ, обусловленной гиперпродукцией брадикинина), и связывают это с приемом нимесулида. Констатированы высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации этого НПВП и лизиноприла у больных ОА с АГ [74, 75].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что нимесулид обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительными эффектом, хорошей переносимостью, в том числе при длительном применении у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Использование локальных форм НПВП (мази, кремы, гели) – эффективный дополнительный метод лечения ОА. Локальные формы НПВП характеризуются доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью при РЗ [23], низким риском развития системных НР. Этот вид лечения можно сочетать с пероральным приемом НПВП, что позволяет уменьшить дозу последних и еще более снизить риск возникновения НР.

Важным преимуществом локальных НПВП является достижение высокой концентрации активного вещества в пораженной области при более низкой его концентрации в плазме крови, что дает возможность значительно уменьшить риск развития системных нежелательных явлений [76]. Наиболее удобной формой для противовоспалительной локальной терапии является гель. Наличие спиртовых растворителей, используемых в геле, обеспечивает быстрое его впитывание в кожу. Применение геля считается более гигиеничным, чем применение мазей или кремов, и экономным, так как максимальное количество наносимого препарата проходит кожный барьер.

Одной из лекарственных форм нимесулида является 1% нимулид гель для местного применения. По данным

S. Sengupta и соавт. [77], нимулид гель у здоровых добровольцев превосходил по эффективности плацебо, а также гели с пироксикамом и диклофенаком.

В 2006 г. были опубликованы результаты рандомизированного сравнительного исследования F. Erdogan и соавт. [78], в котором участвовали 34 добровольца с болью в коленных суставах. Авторы сравнивали концентрацию препарата в синовиальной жидкости, полученной при артроскопии, и в плазме крови при пероральном приеме нимесулида или местном применении геля. Установлено, что при трансдермальном проникновении нимесулида его концентрация в синовиальной жидкости составила $22,1 \pm 10,5$ нг/мл, а в плазме крови – $11,8 \pm 3,0$ нг/мл, т. е. была в 2 раза ниже. При пероральном приеме нимесулида его содержание в плазме крови оказалось в 300 раз выше ($3631,9$ нг/мл), а в синовиальной жидкости – в 100 раз выше ($2080,7$ нг/мл), чем при местном применении. Показано также позитивное влияние геля на боль, скованность и функцию сустава (WOMAC) у 63 больных ОА при хорошей переносимости лечения.

Достоверное уменьшение общего индекса WOMAC наблюдалось и в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у 74 пациентов с ОА коленного сустава [79]. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о том, что нимулид гель является хорошим дополнительным средством лечения ОА. При использовании препарата поддерживается постоянная концентрация активного вещества в крови между аппликациями и отмечается более низкое его содержание в плазме по сравнению с таковым при пероральном приеме, что обуславливает хорошую переносимость и отсутствие системных НР [80, 81].

Таким образом, широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия нимесулида, отсутствие отрицательного влияния на хрящ и хорошая переносимость позволяют использовать его в комплексной терапии ОА. Комбинация нимесулида с локальными формами препарата позволяет повысить эффективность лечения без увеличения риска развития НР.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Наумов АВ, Шамуилова ММ. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт.* 2009;(10):5-33. [Naumov AV, Shamui-lova MM. Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of the factors and recommendations. *Terapevt.* 2009;(10):5-33 (in Russ.)].
2. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Aug;23(8):1233-41. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036. Epub 2015 Apr 9.
3. WHO Scientific Group. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;919:i-x, 1-218, back cover.
4. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol.* 2006 Jun;33(6):1152-8.
5. Gobelet C, Luthi F, Al-Khodairy AT, Chamberlain MA. Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disabil Rehabil.* 2007 Sep 15;29(17):1331-9.
6. Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. *BMJ.* 2011 Mar 8;342:d1407. doi: 10.1136/bmj.d1407.
7. 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
8. Autokarala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis.* 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8
9. Haugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11
10. Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26
11. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1237-47. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F
12. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):549-56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x
13. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2001 Dec;3(6):524-34.
14. Dawson J, Linsell L, Zondervan K, et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal

ОБЗОРЫ

- population study. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun 15;53(3):368-74.
15. 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.
16. Zang W, Nuki G, Moscowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
17. FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver failure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>
18. Rahme E, Bakcun A, Nedjar H, et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol.* 2008 Apr;103(4):872-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01811.x. Epub 2008 Mar 26.
19. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, et al. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 26;164(14):1519-24.
20. Curhan GC, Willet WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
21. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007 Feb 26;167(4):394-9.
22. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S. Paracetamol: not as the safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
23. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):4-23. (in Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
24. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun; 22(6):1161-70.
25. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: Vein JR, Botting RM, editors. *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors.* William Harvey Press. P. 524-40.
26. Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect on inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod.* 1998 Dec; 24(12):822-5.
27. Насонов ЕЛ. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. Русский медицинский журнал. 2001;(15):6-8. [Nasonov EL. Efficacy and tolerability of nonsteroidal anti-inflammatory drug. Nimesulide: new data. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2001;(15):6-8. (In Russ.)].
28. Singla AK, Chawla M, Singh A. Nimesulid: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J Pharm Pharmacol.* 2000 May;52(5):467-86.
29. Rainsford KD. Nimesulide: overview of properties and applications. *Drugs Today.* 2001;37(Suppl. B):3-7.
30. Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatol.* 1999;38(Suppl.):14-8.
31. Famey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition of nimesulide: an overview. *Inflamm Res.* 1997 Nov;46(11):437-46.
32. Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother.* 2000 Jan;1(2):277-86.
33. Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Nov;287(2):578-82.
34. Kerola M, Vuolteenaho K, Kosonen O, et al. Effects of nimesulide, acetylsalicylic acid, ibuprofen and nabumetone on cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-mediated prostanoid production in healthy volunteers ex vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Jan;104(1):17-21. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00332.x.
35. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008; 15(3):278-83.
36. Mikherjee P, Rachita C, Aisen PS, Pasinetti GM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19 (1 Suppl 22):S7-11.
37. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Effects of nimesulide and naproxen on the degranulation and metalloprotease synthesis of human osteoarthritic cartilage. *Drugs.* 1993;46 Suppl 1:34-9.
38. Facino RM, Carini V, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs.* 1993;46 Suppl 1:15-21.
39. Bianchi M, Brogгинi M, Balzarini P, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract.* 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
40. Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatol.* 1999;38(Suppl.):19-23.
41. Bennet A. Clinical importance of the multifactorial actions of nimesulide. *Drugs Today.* 2001;37(suppl.B):9-14.
42. Tassorelli C, Greco R, Sandrini G, Nappi G. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs.* 2003;63 Suppl 1:9-22.
43. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased Tumor Necrosis Factor and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg.* 2007 Apr; 104(4):949-54.
44. Pochobradsky MG, Mele G, Beretta A. Postmarketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(3):197-204.
45. Каратеев АЕ. Гастроудоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. Терапевтический архив. 2005;(5):69-72. [Karateev AE. Gastrointestinal safety of selective inhibitors of cyclooxygenase-2: the test of practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2005;(5):69-72. (In Russ.)].
46. Каратеев АЕ, Алексеева Л.И., Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1466-72. [Karateev AE., Alekseeva LI, Batygina EA, Ashirova TB. Assessment of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;17(21):1466-72. (In Russ.)].
47. Porto A, Almeida H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritis patients. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994; 14(4):33-8.
48. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract Suppl.* 2004 Oct;(144):27-32.
49. Bjarnason I, Thjodleissson B. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract. *Rheumatology (Oxford).* 1999 May;38 Suppl 1:24-32.
50. Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs.* 1993;46(suppl.1):277-80.
51. Mele G, Memeo A, Mellesi L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch. Med. Intern.* 1992;44: 213-21.
52. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010 Aug;101(4):285-93.

О Б З О Р Ы

53. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001;24(14):1081-90.
54. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
55. Каратеев АЕ, Насонова ВА. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Терапевтический архив.* 2008;(5):62-6. [Karateev AE, Nasonova VA. The development and recurrence of gastric ulcers and duodenal ulcers in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects of standard risk factors. *Terapevticheskii arkhiv.* 2008;(5):62-6. (In Russ.)].
56. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1657-63. Epub 2006 May 26.
57. Чичасова НВ, Имамтединова ГР, Насонов ЕЛ. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач.* 2008;(4):75-8. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii vrach.* 2008;(4):75-8. (In Russ.)].
58. Низовцева ОА. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией. *Трудный пациент.* 2008;6(4):31-4. [Nizovtseva OA. Use of nimesulide (selective COX-2 inhibitor) in osteoarthritis in combination with hypertension. *Trudnyi patsient.* 2008;6(4):31-4. (In Russ.)].
59. Каратеев АЕ, Насонова ВА. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида. *Научно-практическая ревматология.* 2003;41(4):87-91. [Karateev AE, Nasonova VA. NSAID-associated hepatopathy: the problem of nimesulide. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;41(4):87-91. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-1342
60. Boesterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(128):30-6.
61. Boesterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf.* 2002;25(9):633-48.
62. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003 Jul 5;327(7405):18-22.
63. Каратеев АЕ, Барскова ВГ. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum.* 2007;(9):60-4. [Karataev AE, Barskova VG. Safety of nimesulide: emotions or weighted score? *Consilium Medicum.* 2007;(9):60-4. (In Russ.)].
64. Leone R, Conforti A, Chiotta E, et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;55(2):151-4.
65. Warrington SJ, Ravic M, Dawney A. Renal and general tolerability of repeated doses of nimesulide in normal subjects. *Drugs.* 1993;46(Suppl. 1):263-9.
66. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации.* 2006;14 (25):1769-77. [Nasonov EL, Karateev AE. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2006;14 (25):1769-77. (In Russ.)].
67. Senna GE, Passalacqua G, Dama A, et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;35(10):393-6.
68. Kullich WC, Niksic F, Clean G. Effect of nimesulide on metalloproteinases and matrix degradation in osteoarthritis: A pilot clinical study. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(128):24-9.
69. Lücker P, Pawlowski C, Friedrich I, et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994;14(2):29-38.
70. Kriegel W, Korff K, Ehrlich J, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001 Oct;55(8):510-4.
71. Балабанова РМ, Гришаева ТП, Степанец ОВ. Эффективность и переносимость нимулида у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(1):48-50. [Balabanova RM, Grishaeva TP, Stepanets OV. Efficacy and tolerability of nimulid in patients with rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(1):48-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1383
72. Коган КМ, Золотарева ГД, Бернштейн ИЛ и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и КОНДРОнова® окружными специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы. *Научно-практическая ревматология.* 2005;43(4):58-61. [Kogan KM, Zolotareva GD, Bernshtein IL, et al. Practical experience of nimulid and CONDROnova® administration by District specialists and rheumatologists of Moscow. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;43(4):58-61. (In Russ.)].
73. Маслова ЕС, Злобина ТИ, Тупицына ГВ и др. Нимулид — селективный нестероидный противовоспалительный препарат в лечении гонартроза у пожилых. <http://www.coralmed-corp.ru> [Maslova EU, Zlobina TI, Tupitsyna GV, et al. Nimulid — selective non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of osteoarthritis in the elderly. <http://www.coralmed-corp.ru> (In Russ.)].
74. Якушин СС, Лыгина ЕВ. Эффективность применения нимулида — селективного ингибитора ЦОГ-2 у больных остеоартрозом. *Тезисы II Всероссийской конференции ревматологов «Социальные аспекты ревматических заболеваний».* Воронеж, 24-26 мая 2006 г. *Научно-практическая ревматология.* 2006;(2s):125. [Yakushin SS, Lygina EV. The efficacy of nimulid — selective COX-2 inhibitor in patients with osteoarthritis. Abstracts of the II All-Russian conference for rheumatologists «Social aspects of reminiscences diseases». Voronezh, May 24-26, 2006. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;(2s):125. (In Russ.)].
75. Лыгина ЕВ. Эффективность и безопасность применения нимулида у больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2006;(1):44-50. [Lygina EV. The efficacy and safety of the use of nimulid in patients with osteoarthritis in combination with hypertension. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2006;(1):44-50. (In Russ.)].
76. Massey T, Derry S, Moore R, McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2.
77. Sengupta S, Velpandian T, Kabir SR, Gupta SK. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of topical nimesulide gel in healthy human volunteers: double-blind comparison with piroxicam, diclofenac and placebo. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Sep;54(7):541-7.
78. Erdogan F, Ergü n H, Gocay NS, et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun;44(6):270-5.
79. Ergü n H, Kulcu D, Kutlay S, et al. Efficacy and safety of topical nimesulide in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007 Oct;13(5):251-5.
80. Mako S, Stampf G. Transdermal therapeutic systems. *Acta Pharm Hung.* 2001 Oct;71(3):293-9.
81. Berti JJ, Lipsky JJ. Transcutaneous drug delivery: a practical review. *Mayo Clin Proc.* 1995 Jun;70(6):581-6.

Поступила 30.01.2017

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Корал-МЕД». 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.

Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения препарата секукинумаб при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом

Зырянов С.К.^{1,2}, Дьяков И.Н.³, Недогода С.В.⁴, Фролов М.Ю.^{4,5}, Саласюк А.С.⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁵ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, Россия

¹117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²127287, Москва, 4-й Вятский пер., 39; ³105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А, стр. 3;

^{4,5}400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Цель исследования – клинико-экономическая экспертиза целесообразности включения препарата секукинумаб (СЕК) в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) для обеспечения доступности препарата за счет средств бюджетов здравоохранения пациентам с анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Использовался анализ «влияние на бюджет». Учитывали только затраты на лекарственные препараты. Препаратами сравнения служили адалимумаб (АДА) и инфликсимаб (ИНФ). Произведен расчет числа пациентов с АС, леченных указанными препаратами в 2016 г. за счет средств системы здравоохранения. На этой основе проанализировано влияние на 3-летние бюджеты программы государственных гарантий (ПГГ) и программы ОНЛС. Сценарий анализа основывался на замене препаратов АДА и ИНФ препаратом СЕК.

Результаты. Подсчет стоимости лекарственных средств показал, что затраты на 3-летний курс терапии СЕК составляют 1,703 млн рублей, что на 41,6% меньше, чем затраты за тот же период на препарат АДА (2,917 млн руб.) и на 57,7% меньше, чем затраты на препарат ИНФ (4,022 млн руб.).

Анализ влияния на бюджет ПГГ продемонстрировал, что использование СЕК за 3-летний период приведет к снижению расходов на 51,2% (экономия – 3,8 млрд руб.). В случае применения СЕК в рамках программы ОНЛС ее расходы за 3 года сократятся на 51,9% (экономия – 1,9 млрд руб.).

Выводы. Включение препарата СЕК в перечень ЖНВЛП и программу ОНЛС целесообразно и экономически обоснованно, так как позволяет существенно сократить расходы бюджетов здравоохранения на лечение больных АС при сохранении клинической эффективности терапии.

Ключевые слова: анализ затрат; анализ влияния на бюджет; фармакоэкономика; клинико-экономический анализ; секукинумаб; адалимумаб; инфликсимаб; генно-инженерные биологические препараты; анкилозирующий спондилит; болезнь Бехтерева.

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов; sergey.k.zyryanov@gmail.com

Для ссылки: Зырянов СК, Дьяков ИН, Недогода СВ и др. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения препарата секукинумаб при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2017;11(2):88–95.

Evaluation of the health care budget impact of secukinumab treatment in patients with ankylosing spondylitis

Zyryanov S.K.^{1,2}, Dyakov I.N.³, Nedogoda S.V.⁴, Frolov M.Yu.^{4,5}, Salasyuk A.S.⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Moscow City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow, Russia;

³I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; ⁴Volgograd State Medical University, Ministry of Health of

Russia, Volgograd, Russia; ⁵Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²39, Fourth Vyatsky Lane, Moscow 127287; ³5A, Malyy Kazenny Lane, Build. 3, Moscow 105064;

^{4,5}1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131

Objective: clinical and economic analysis of including of secukinumab (SEC) in the essential drug list (EDL) and Federal Reimbursement (ONLS) to ensure the availability of the drug to patients with ankylosing spondylitis (AS) at the expense of health.

Material and methods. A budget impact analysis was used. Only cost of drugs was taken into account. Adalimumab (ADA) and infliximab (INF) were used for comparison. Basing on the calculated number of patients treated with these drugs in 2016 from the budget of health care system impact on 3-years budgets of State Guarantee Program (SGP) and ONLS was analyzed. The analysis scenario was based on the replacement of ADA and INF with SEC.

Results. Expenditure of a 3-year therapy cycle with SEC amounted to 1.703 million rubles, which was 41.6% less than that with ADA (2.917 million rubles) and 57.7% less than that with INF (4.022 million rubles) in the same period. The budget impact analysis to estimate the cost of SGP demonstrated that the use of SEC during a 3-year period would result in a reduction in expenses by 51.2% (saving of 3.8 billion rubles).

When SEC is used within the ONLS, its cost during 3 years will be reduced by 51.9% (savings of 1.9 billion rubles).

Conclusion. The inclusion of SEC in EDL and ONLS is appropriately and economically justified, as it enables a substantial reduction in the expenditure of health care budgets to treat patients with AS and to maintain the clinical effectiveness of therapy.

Keywords: cost analysis; budget impact analysis; pharmacoeconomics; clinical and economic analysis; secukinumab; adalimumab; infliximab; biological agents; ankylosing spondylitis; Bechterew's disease.

Contact: Sergey Kensarinovich Zyryanov; sergey.k.zyryanov@gmail.com

For reference: Zyryanov SK, Dyakov IN, Nedogoda SV, et al. Evaluation of the health care budget impact of secukinumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):88–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-88-95>

Анкилозирующий спондилит (АС) – форма хронического воспалительного артрита, который характеризуется развитием сакроилиита, энтезита и заметной склонностью к анкилозу крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, что приводит к ранней инвалидизации пациентов. Заболевание развивается у молодых пациентов – средний возраст дебюта составляет $25,1 \pm 7,6$ года [1], что обуславливает его высокую социально-экономическую значимость.

Патогенез АС полностью не расшифрован. Преобладает мнение, что его основой является генетический дефект, вызывающий развитие иммуновоспалительного процесса с вовлечением нескольких цитокиновых путей в результате взаимодействия Т-лимфоцитов с молекулой HLA-B27 или ее патологическим фрагментом. Исследования последних лет расширили имеющиеся представления о причинах АС с позиций дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. При этом исследования, направленные на уточнение вовлеченности различных специфических иммунных путей в патогенез заболевания, продолжаются, поскольку препараты, воздействующие на них, представляются наиболее перспективным методом терапии АС [2].

Одной из первых мишеней подобной терапии стал фактор некроза опухолей α (ФНО α), играющий ключевую роль в патогенезе АС. Это подтверждено обнаружением его повышенной концентрации в крестцово-подвздошных сочленениях, синовиальной оболочке и жидкости, суставной и мягких тканях, сыворотке крови. Кроме того, при изолированной гиперэкспрессии данного цитокина у лабораторных мышей развивались специфические проявления АС. Показана также высокая эффективность применения моноклональных антител к ФНО α при АС [3–5]. Однако последние исследования генома установили, что в патогенез АС вовлечено множество иммунных сигнальных путей: путь интерлейкина (ИЛ)17/ИЛ23, сигнальные пути ядерного транскрипционного фактора NF- κ B, антигены, регулирующие главный комплекс гистосовместимости, а также другие гены, контролируемые субпопуляции Т-лимфоцитов CD8 и CD4 [6, 7]. Исследования последних лет выявили, что ИЛ23 и цитокины, которые он индуцирует (ИЛ17, ИЛ22), играют ключевую роль в иммунопатогенезе АС. Системное увеличение их содержания у животных с экспериментально-индуцированным АС путем введения гена, кодирующего субъединицу рецептора к ИЛ23, привело к возникновению специфических проявлений заболевания. Кроме того, иммуногистологический анализ ИЛ17-секретирующих клеток показал, что частота их выявления была значительно выше в образцах позвонков больных АС по сравнению с больными остеоартритом [2, 8]. При этом основной проблемой является то, что АС достаточно сложно распознается на ранних

стадиях, а четкие рентгенологические признаки появляются спустя годы после развития заболевания. Это приводит к тому, что диагностика АС в европейских странах запаздывает на 5–10 лет [9, 10], а в России – в среднем на 9 лет с момента начала заболевания [11].

Традиционная парадигма лечения АС ранее включала применение нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве поддерживающей терапии, а также миорелаксантов, базисных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, лечебной физкультуры и физиотерапии [12]. В конце XX в. появился новый класс лекарственных препаратов, клинический эффект которых при АС оказался значительно более выраженным, что обусловило их включение в российские и международные рекомендации [13, 14]. Это генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) из группы ингибиторов ФНО α (иФНО α), среди которых для лечения АС в настоящее время в России зарегистрированы адалимумаб (АДА), голимумаб, инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаба пэгол и этанерцепт. Хотя сравнительных исследований эффективности разных иФНО α при АС не проводилось, результаты сетевого метаанализа выполненных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что все разрешенные к использованию иФНО α практически одинаково влияют на основные клинические проявления заболевания (спондилит, артрит и энтезит), а также хорошо купируют остеит, выявляемый при МРТ [15]. До недавнего времени препараты этого класса были единственными ГИБП, одобренными к применению при АС [10, 12]. Однако иФНО α практически не влияют на рентгенологическое прогрессирование заболевания (образование новой кости) в течение первых 2–4 лет терапии, в отдельных работах также показана неэффективность иФНО α при АС [2, 12, 16–18].

Эти факторы способствовали поиску альтернативных ГИБП, способных воздействовать на другие патогенетические пути прогрессирования заболевания. Таким лекарственным средством стал секукинумаб (СЕК) – препарат, который способен селективно связывать и нейтрализовать ИЛ17 [19]. Роль коррекции гиперпродукции провоспалительного цитокина ИЛ17, а также ИЛ23/ИЛ12 в терапии АС широко обсуждалась в последнее десятилетие. Была установлена способность препаратов, связывающих ИЛ17, в частности СЕК, в противовес классическим иФНО α положительно воздействовать на процесс образования новой костной ткани, что является одним из ключевых факторов прогрессирования АС [8, 20–23]. Тем не менее клиническая эффективность и безопасность агентов, способных блокировать эту гиперпродукцию, требовала доказательств.

СЕК – препарат полностью человеческого моноклональных антител к IgG1 κ , который стал первым одобренным

к применению для лечения АС в качестве альтернативы иФНО α [24]. Эффективность СЕК в лечении АС показана в двух больших РКИ III фазы MEASURE 1 и MEASURE 2 [25, 26], в которых оценивали эффект препарата у пациентов с активной формой заболевания (Батский индекс активности АС BASDAI ≥ 4), уже получавших стандартную терапию. За первичную конечную точку было принято улучшение состояния пациентов на 20% по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [27].

Результаты этих исследований продемонстрировали высокую эффективность СЕК в лечении АС, что доказано улучшением клинических параметров и уменьшением воспалительных изменений по данным МРТ в течение 52 нед терапии на фоне хорошей переносимости [13]. Помимо этого, на фоне терапии СЕК доказано замедление темпов рентгенологического прогрессирования, оцененных с помощью модифицированной шкалы mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score). Так, среднее изменение mSASSS у всех пациентов составило лишь $0,30 \pm 2,53$ через 104 нед терапии, независимо от дозы препарата, а у 80% пациентов, получающих терапию СЕК, вообще не отмечалось прогрессирования заболевания [28].

В связи с отсутствием в настоящий момент прямых сравнительных исследований эффективности препаратов из группы блокаторов ИЛ17 и иФНО α W.P. Maksymowych и соавт. [29] провели не прямое сравнительное исследование СЕК и АДА в терапии АС на основе данных РКИ MEASURE-1 и ATLAS и показали статистически значимо более выраженное улучшение состояния пациентов по критерию ASAS20/40 через 24 и 52 нед терапии СЕК в сравнении с АДА. Таким образом, применение СЕК способно стать альтернативой существующим подходам к терапии АС.

Современные ГИБП характеризуются достаточно высокой стоимостью, и далеко не все больные с АС могут позволить себе их приобрести, в том числе и из-за снижения доходов вследствие полной или частичной утраты трудоспособности, связанной с прогрессированием заболевания и инвалидизацией. Все это приводит к тому, что бремя расходов на лекарственные средства ложится на государственный бюджет [1, 30, 31].

По данным мониторинга закупок лекарственных препаратов, проведенного компанией «IMS Health Россия и СНГ», на закупку двух наиболее востребованных ГИБП – АДА¹ и ИНФ² – в 2016 г. государством было потрачено 5,8 млрд руб., что составляет 75% стоимости всех закупок ГИБП, имеющих показание АС [32]. В настоящее время и АДА, и ИНФ входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП), включены в стандарты медицинской помощи при АС, федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению данной нозологии, а также в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Согласно Федеральному закону «О государственной социальной помощи», государство обязано нести расходы по обеспечению необходимыми лекарственными средствами граждан, подпадающих под одну из категорий данного закона, в том числе лиц с инвалидностью

[31, 33–37]. Очевидно, что государство берет на себя значительные затраты, связанные с обеспечением больных АС современными дорогостоящими ГИБП.

Цель настоящего исследования – оценка целесообразности включения препарата СЕК в перечень ЖНВЛП и программу ОНЛС для терапии пациентов с АС с точки зрения влияния на бюджет Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и на бюджет государственной социальной помощи льготным категориям граждан.

Материал и методы. Как было указано, самымикупаемыми ГИБП для лечения больных АС в 2016 г. были АДА и ИНФ, поэтому они выбраны в качестве препаратов сравнения для новой молекулы – СЕК.

Работа основана на сценарии полного замещения использования этих продуктов препаратом СЕК в рамках государственного финансирования обеспечения пациентов необходимой медикаментозной помощью. Горизонт исследования 3 года установлен в соответствии с п. 3.5.2 «Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет», что соответствует сроками планирования ПГГ и федерального бюджета [30, 38, 39].

Определение целевой популяции. В основу определения размера популяции пациентов с АС, получающих терапию рассматриваемыми ГИБП, был положен объем закупок лекарственных препаратов при оказании медицинской помощи в рамках ПГГ и ОНЛС в 2016 г., согласно данным мониторинга закупок лекарственных препаратов, проведенного компанией «IMS Health Россия и СНГ». Так, за счет бюджетных средств в рамках ПГГ были приобретены 34 241 упаковка АДА и 69 497 упаковок ИНФ, из них в рамках программы ОНЛС – 14 762 упаковки АДА и 36 493 упаковки ИНФ [32].

Поскольку анализируемые препараты применяются для терапии не только АС, но и других заболеваний, например, ревматоидного артрита, для корректности дальнейших расчетов было необходимо определить, какое число упаковок каждого препарата было использовано для лечения АС. С этой целью привлечены данные исследования, проведенного компанией «Астон Групп», в рамках которого были опрошены 7 главных внештатных ревматологов из разных регионов Российской Федерации [40]. Согласно результатам этой работы, распределение пациентов по нозологиям среди ГИБП, имеющих показание АС, было следующим: ревматоидный артрит – 49%, АС – 39%, псориатический артрит – 12%. Распределения пациентов, получающих ГИБП, по всем нозологиям обнаружить не удалось, в связи с чем в качестве опорных показателей использования ГИБП рассматривались приведенные выше данные. Это допущение не повлияло на конечные показатели относительного изменения затрат бюджетных средств на ведение пациентов с АС при моделировании использования нового лекарственного средства.

Определение числа пациентов, получающих лечение ГИБП, основывалось на количествекупаемых упаковок препаратов АДА и ИНФ. При этом также учитывали распределение пациентов по нозологиям, количество препарата в упаковке, режим его введения и дозу для каждой нозологии (табл. 1). Было введено допущение, что пациент получает терапию в течение всего года. При этом, согласно ин-

¹Хумира®.

²Ремикейд®.

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 1. *Режимы применения сравниваемых лекарственных средств*

МНН	Торговое название	Режим применения
Адалimumаб	Хумира	Подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед
Инфликсимаб	Ремикейд	Внутривенно в дозе 5 мг/кг в 1-й день, затем – через 2 и 6 нед после первого введения. В последующем – каждые 8 нед
Секукинумаб	Козэнтикс	Подкожно 150 мг на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й неделе. Начиная с 4-й недели – 1 раз каждые 4 нед

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Таблица 2. *Число упаковок препаратов ИНФ и АДА и количество пациентов с АС, получивших лечение в рамках ПГГ и ОНЛС*

Препарат	ПГГ		ОНЛС	
	число упаковок по показанию АС	число пациентов с АС	число упаковок по показанию АС	число пациентов
ИНФ	30 844	1103	16 212	579
АДА	13 351	1027	5759	443

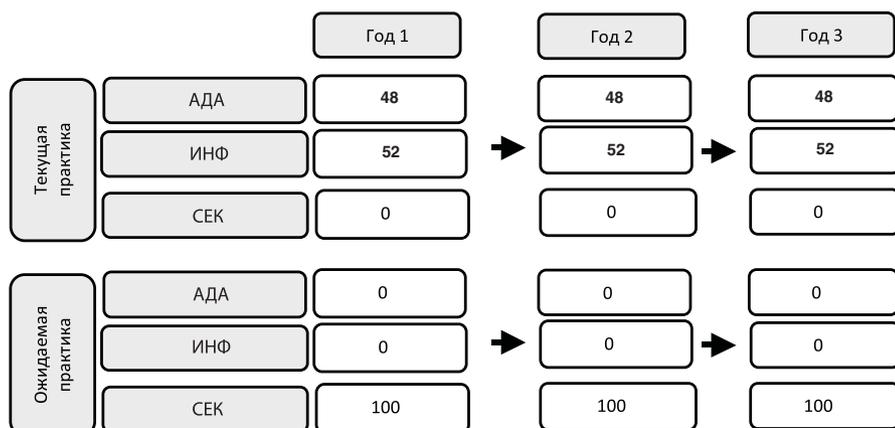


Рис. 1. *Распределение (в %) пациентов с АС, получающих терапию анализируемыми препаратами, в структуре закупок ПГГ при сохранении текущей или внедрении ожидаемой практики*

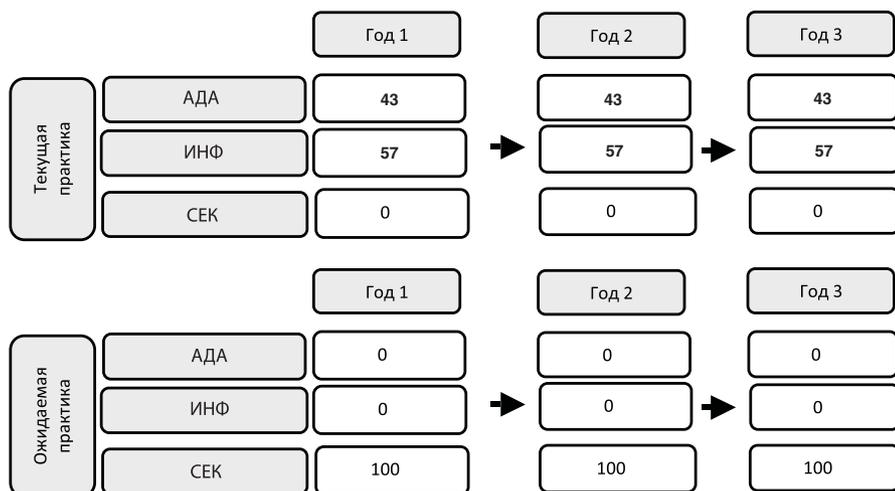


Рис. 2. *Распределение (в %) пациентов с АС, получающих терапию анализируемыми препаратами, в структуре закупок ОНЛС при сохранении текущей или внедрении ожидаемой практики*

струкции для медицинского применения, в качестве поддерживающего режима использования ИНФ рассматривался 8-недельный интервал; средняя масса пациента была принята за 80 кг [41].

Результаты расчета числа получавших лечение больных приведены в табл. 2: количество пациентов, использующих анализируемые препараты, распределяется примерно поровну, при этом около половины страдающих АС обеспечиваются лекарственными средствами в рамках программы ОНЛС.

Описание модели. Построение модели анализа влияния на бюджет проводилось в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет» в рамках реализации ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи с учетом данных текущей и ожидаемой практики терапии АС в рамках ПГГ и ОНЛС [39]. В основе модели лежит перевод всех больных АС, получающих АДА и ИНФ, на препарат СЕК. При этом моделирование проводилось как в целом на весь 3-летний горизонт, так и на каждый год отдельно. Схема замены, согласно текущей и ожидаемой практике, приведена на рис. 1 и 2.

При проведении анализа учитывали исключительно прямые медицинские затраты. В данной модели рассчитывали только затраты на лекарственную терапию препаратами (АДА, ИНФ, СЕК) как наиболее затратную часть процесса лечения. Расчет проводился для стандартно рекомендуемых доз и режимов применения данных лекарственных средств в соответствии с инструкциями по их применению [41]. Использованные при расчетах режимы терапии приведены в табл. 1.

Данные о стоимости препаратов АДА и ИНФ были взяты из государственного реестра предельных отпускных цен. Поскольку в реестре приводятся данные о стоимости препаратов без НДС, при проведении анализа зарегистрированную цену увеличивали на 10%, что соответствует размеру НДС для лекарственных препаратов (табл. 3) [42]. Цена на СЕК предоставлена компанией-производителем и соответствует цене на продукт, которая будет зарегистрирована в случае включения продукта в перечень ЖНВЛП [41].

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 3. *Стоимость анализируемых препаратов*

МНН	Торговое название	Лекарственная форма	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с НДС 10%, руб.
Адалimumаб	Хумира	Раствор для подкожного введения 40 мг/0,8 мл, 0,8 мл, №2	68 000,00	74 800,00
Инфликсимаб	Ремикейд	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг, №1	43 524,41	47 876,85
Секукинумаб	Козэнтис	Раствор для подкожного введения, 150 мг, №1	36 000,00	39 600,00

Таблица 4. *Затраты (в руб.) на терапию 1 пациента с АС сравниваемыми препаратами*

Период	АДА	ИНФ	СЕК
Год 1-й	972 400	1 532 059	673 200
Год 2-й	972 400	1 340 552	514 800
Год 3-й	972 400	1 149 044	514 800
Суммарно за 3 года	2 917 200	4 021 655	1 702 800

Таблица 5. *Изменение (в %) курсовой стоимости терапии 1 пациента препаратом СЕК по сравнению с АДА и ИНФ*

Период	Изменение стоимости терапии по сравнению с АДА	Изменение стоимости терапии по сравнению с ИНФ
Год 1-й	-30,8	-56,1
Год 2-й	-47,1	-61,6
Год 3-й	-47,1	-55,2
Суммарно за 3 года	-41,6	-57,7

Таблица 6. *Результаты анализа влияния на бюджет, затрачиваемый на терапию АС в рамках ПГГ, при переводе 100% пациентов на препарат СЕК*

Период	Затраты на текущую тактику лекарственной терапии (АДА и ИНФ), млн руб.	Затраты на новую тактику лекарственной терапии (СЕК), млн руб.	Снижение затрат при переводе 100% пациентов на СЕК, млн руб.	Снижение нагрузки на бюджет, %
Год 1-й	2 688,52	1 433,92	-1 254,60	-46,7
Год 2-й	2 477,28	1 096,52	-1 380,76	-55,7
Год 3-й	2 266,05	1 096,52	-1 169,53	-51,6
Суммарно за 3 года	7 431,85	3 626,96	-3 804,89	-51,2

Расчет затрат и влияния на бюджет проводился в соответствии с числом пациентов, получающих терапию рассматриваемыми препаратами (см. табл. 2). С учетом достаточного постоянства объемов финансирования ПГГ и ОНЛС при прогнозе объемов закупаемых препаратов было сделано допущение, что количество упаковок препаратов и, соответственно, число пациентов, обеспечиваемых за счет этих программ в течение всего 3-летнего периода наблюдения, остаются неизменными [38].

Результаты. Анализ стоимости курсового лечения. Были рассчитаны годовые затраты на лечение пациента анализируемыми препаратами в каждый из периодов наблюдения (табл. 4). Обращает на себя внимание увеличение расходов на ИНФ и СЕК в 1-й год терапии, что связано с необходимостью применения повышенной нагрузочной дозы при инициации лечения данными ГИБП. Снижение расходов на ИНФ в 3-й год моделирования не является тенденцией, а вызвано изменениями количества инъекций вследствие особенностей применения препарата [41].

Из данных табл. 4 также видно, что затраты на терапию АС препаратом СЕК ниже по сравнению с затратами на терапию АДА и ИНФ. Точные цифры снижения стоимости приведены в табл. 5: стоимость 3-летнего курса лечения СЕК для 1 пациента ниже таковой АДА и ИНФ на 41,6 и 57,7% соответственно.

Влияние на бюджет ПГГ. Как было указано, в 2016 г. за счет государственного бюджета в рамках ПГГ были закуплены 34 241 упаковка АДА и 69 497 упаковок ИНФ [32]. Согласно приведенной ранее методологии расчета числа больных АС, получающих лечение анализируемыми ГИБП, АДА используют 1027 пациентов с АС, ИНФ — 1103 (см. табл. 2). Таким образом, размер целевой популяции для перевода на СЕК в рамках ПГГ составит 2130 пациентов.

Результаты анализа влияния на бюджет, учитывающего число пациентов с АС и 100% замену препаратов АДА и ИНФ на СЕК, представлены в табл. 6: данные приведены как за каждый год анализа, так и на всем горизонте моделирования.

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 7. Анализ чувствительности полученных результатов при увеличении цены на СЕК (в %)

Изменение цены на СЕК	Минимизация затрат при изменении цены на СЕК			
	год 1-й	год 2-й	год 3-й	суммарно
+100	+6,7	-11,5	-3,2	-2,4
+75	-6,7	-22,5	-15,3	-14,6
+50	-20,0	-33,6	-27,4	-26,8
+25	-33,3	-44,7	-39,5	-39,0
0	-46,7	-55,7	-51,6	-51,2

Таблица 8. Результаты анализа влияния на бюджет, затрачиваемый на терапию АС в рамках программы ОНЛС, при переводе 100% пациентов на СЕК

Период	Затраты на текущую тактику лекарственной терапии (АДА и ИНФ), млн руб.	Затраты на новую тактику лекарственной терапии (СЕК), млн руб.	Снижение затрат при переводе 100% пациентов на СЕК, млн руб.	Снижение нагрузки на бюджет, %
Год 1-й	1 317,84	688,01	-629,83	-47,8
Год 2-й	1 206,95	526,13	-680,83	-56,4
Год 3-й	1 096,07	526,13	-569,94	-52,0
Суммарно за 3 года	3 620,86	1 740,26	-1880,60	-51,9

Таблица 9. Анализ чувствительности полученных результатов при увеличении цены на СЕК (в %)

Изменение цены на СЕК	Минимизация затрат при изменении цены на СЕК			
	год 1-й	год 2-й	год 3-й	суммарно
+100	+4,4	-12,8	-4,0	-3,9
+75	-8,6	-23,7	-16,0	-15,9
+50	-21,7	-34,6	-28,0	-27,9
+25	-34,7	-45,5	-40,0	-39,9
0	-47,8	-56,4	-52,0	-51,9

Из приведенных показателей следует, что перевод пациентов с АДА и ИНФ на СЕК при терапии АС значительно снижает затраты на всем 3-летнем промежутке анализа. Суммарная экономия бюджетных средств за этот период составляет более 50%, или около 3,8 млрд руб., что весьма существенно в условиях ограниченного финансирования. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что внедрение в текущую практику терапии АС препарата СЕК в рамках ПГГ является экономически целесообразным и обоснованным.

Анализ чувствительности полученных результатов влияния на бюджет был проведен путем увеличения на различные уровни такого входящего параметра модели, как стоимость препарата СЕК. Выбор этого параметра как изменяемого обусловлен тем, что в настоящий момент препарат не включен в перечень ЖНВЛП и максимальный порог его стоимости в государственном реестре предельных отпускных цен не установлен [41].

Анализ чувствительности полученных результатов показал, что они являются устойчивыми к изменению цены на

СЕК; применение этого лекарственного средства при терапии АС вместо АДА и ИНФ позволяет снизить нагрузку на 3-летний бюджет ПГГ даже при 2-кратном увеличении стоимости нового препарата. Результаты анализа чувствительности приведены в табл. 7.

Влияние на бюджет программы ОНЛС. Для проведения анализа влияния на бюджет программы ОНЛС, согласно описанной выше методологии, был проведен подсчет числа пациентов, страдающих АС и получающих те-

рапию препаратами сравнения. Как показано в табл. 2, используют АДА 443 пациента, ИНФ – 579, т. е. размер целевой популяции для перевода на СЕК в рамках программы ОНЛС – 1022 пациента.

Результаты анализа влияния на бюджет для данного числа пациентов с АС при 100% замене препаратов АДА и ИНФ на СЕК представлены в табл. 8, в которой приведены данные как за каждый год анализа, так и на всем горизонте моделирования.

Из представленных данных следует, что перевод пациентов с АДА и ИНФ на СЕК при терапии АС так же, как и в случае с ПГГ, значительно снижает затраты на всем 3-летнем периоде анализа. При этом итоговая экономия бюджета достигает почти 1,9 млрд руб., что снижает затраты на ГИБП более чем на 50%. Отсюда следует, что использование препарата СЕК для терапии АС в рамках программы ОНЛС является фармакоэкономически обоснованным и выгодным для бюджета.

Для проверки устойчивости полученных результатов влияния на бюджет новой тактики терапии АС, как и в случае с ПГГ, был проведен анализ чувствительности полученных результатов к увеличению стоимости препарата СЕК. Как видно из представленных в табл. 9 данных, 100% замена АДА и ИНФ на СЕК в рамках программы ОНЛС позволяет снизить нагрузку на 3-летний бюджет программы даже при 2-кратном повышении цены на СЕК. Таким образом, изначально полученный результат анализа влияния на бюджет является устойчивым.

Выводы. Применение препарата СЕК у пациентов с АС целесообразно и экономически оправданно, так как

позволяет существенно сократить расходы государственного бюджета на лечение этих больных. Так, стоимость курса 3-годовой терапии СЕК ниже стоимости терапии препаратами АДА и ИНФ на 41,6 и 57,7% соответственно. При этом анализ влияния на бюджет введения в клиническую практику СЕК демонстрирует значимое снижение финансовой нагрузки как на ПГГ, так и на программу ОНЛС. Суммарная экономия бюджетных средств

за 3-летний период в первом случае составит около 3,8 млрд руб., т. е. затраты снизятся более чем на 50%. В рамках программы ОНЛС применение СЕК позволит уменьшить расходы также более чем на 50%, что высвободит 1,9 млрд руб.

Проведенный анализ чувствительности показывает, что полученные результаты устойчивы к 2-кратному повышению цены препарата, планируемой к регистрации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44–9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1
2. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Jan;15(1):489. doi: 10.1007/s11882-014-0489-6.
3. Lories RJ, Luyten FP, de Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221. doi: 10.1186/ar2642. Epub 2009 Apr 27.
4. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127–37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
5. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):437–45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
6. Robinson PC, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):2–11. doi: 10.1016/j.molimm.2013.06.013. Epub 2013 Jul 31.
7. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013 Jul;45(7):730–8. doi: 10.1038/ng.2667. Epub 2013 Jun 9.
8. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):28–37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016. Epub 2013 Aug 19.
9. Poddubnyy D, Vahldiek J, Spiller I, et al. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2452–60. doi: 10.3899/jrheum.110070. Epub 2011 Sep 15.
10. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):282–98. doi: 10.1002/art.39298. Epub 2015 Sep 24.
11. Эрлес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245
12. Эрлес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686–95. [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686–95. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
13. Wendling D. An overview of investigation of new drugs for treating ankylosing spondylitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(1):95–104. doi: 10.1517/13543784.2016.1116519. Epub 2015 Nov 25.
14. http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/ankiloziruyushchiy_spondilit.doc
15. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 26;6:32768. doi: 10.1038/srep32768.
16. 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.
17. Sargin G, Senturk T. Zoledronic acid effective as rescue treatment for ankylosing spondylitis refractory to TNF inhibition. *Ann Pharmacother*. 2015 Mar;49(3):368–9. doi: 10.1177/1060028014567679. Epub 2015 Jan 12.
18. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:862969. doi: 10.1155/2014/862969. Epub 2014 Jul 8.
19. Smith JA. The Bench-to-Bedside Story of IL-17 and the Therapeutic Efficacy of its Targeting in Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jun;18(6):33. doi: 10.1007/s11926-016-0585-9.
20. van Tok M, van Duivenvoorde L, Kramer I, et al. Anti-IL-17A, but Not Anti-TNF, Can Halt Pathological New Bone Formation in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(suppl 10).
21. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 20;13(3):R95. doi: 10.1186/ar3370.
22. Yeremenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 24;13(3):115. doi: 10.1186/ar3351.
23. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):361–70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000069.
24. 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.
25. Baraliakos X, Braun J, Sieper J, et al. Secukinumab reduces sacroiliac joint and spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: MRI data from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (MEASURE 1). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(suppl 2):281.
26. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):571–592. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023. Epub 2016 Aug 31.
27. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784–8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
28. Baraliakos X, Deodhar AA, Braun J, et al.

- Effect of Interleukin-17A Inhibition on Spinal Radiographic Changes through 2 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3 Study with Secukinumab. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(suppl):10.
29. Maksymowych WP, Strand V, Nash P, et al. Comparative Effectiveness of Secukinumab and Adalimumab in Ankylosing Spondylitis As Assessed By Matching-Adjusted Indirect Comparison: An Analysis Based on All Pivotal Phase 3 Clinical Trial Data. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(suppl 10).
30. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 года № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» [The decree of the RF Government dated 19 December 2016 № 1403 «On the Programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid in 2017 and the planning period of 2018 and 2019»].
31. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [The Federal law from 17.07.1999 No. 178-FZ «About the state social help»].
32. <http://www.imshealth.com>
33. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 866н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 9 November 2012 № 866н «On approval of the standard of primary health care in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis»].
34. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 687н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах» [Order of the Ministry of health of the Russian Federation from November, 7th, 2012 № 687н «On approval of the standard of specialized medical care in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis»].
35. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 года № 2885-р [The decree of the RF Government of December 28, 2016 № 2885-R].
36. http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/ankiloziruyushchiy_spondilit.doc
37. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 года № 2724-р [The order of the Government of the Russian Federation from December 26, 2015 № 2724-R].
38. Федеральный закон от 19.12.2016 № 415-ФЗ «О федеральном бюджете на 2017 и на плановый период 2018 и 2019 годов» [Federal law of 19.12.2016 № 415-FZ «on the Federal budget for 2017 and the planning period of 2018 and 2019»].
39. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом № 145-од ФГБУ «ЦЭККМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2016 [Guidelines for the assessment of the impact of the budget in the framework of the program of state guarantees of free rendering to citizens of medical aid. Approved by order № 145-od fsbe «ЗЕККЕ» Ministry of health of the Russian Federation from 23.12.2016].
40. <http://aston-group.org/assets/files/Risunok1.png>
41. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>
42. Налоговый кодекс Российской Федерации (часть вторая) от 05.08.2000 № 117-ФЗ. [Tax code of the Russian Federation (part two) from 05.08.2000 № 117-FZ.]

Поступила 01.03.2017

Исследование проведено при поддержке ООО «Новартис Фарма». 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.

Краткий отчет о форуме экспертов «Новые грани лечения боли в ревматологии» (22 февраля 2017 г., Воронеж)

22 февраля 2017 г. в Воронеже состоялся форум экспертов, посвященный вопросам лечения боли при ревматических заболеваниях (РЗ). Мероприятие прошло под председательством заведующей отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) д.м.н., профессора Л.И. Алексеевой.

Ключевые слова: форум экспертов; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность.
Для ссылки: Краткий отчет о форуме экспертов «Новые грани лечения боли в ревматологии» (22 февраля 2017 г., Воронеж). Современная ревматология. 2017;11(2):96–99.

A brief report on the Expert Forum on A New Dimension of Pain Treatment in Rheumatology (Voronezh, February 22, 2017)

The expert forum on pain treatment for rheumatic diseases was held in Voronezh on February 22, 2017. The meeting was chaired by Professor L.I. Alekseeva, MD, Head, Department of Metabolic Bone and Joint Diseases with Osteoporosis Prevention Center, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

The aim of this meeting was to discuss new evidence on the pharmacological methods of pain control in rheumatologic practice, in particular, current ideas on the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: expert forum; pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety.

For reference: A brief report on the Expert Forum on A New Dimension of Pain Treatment in Rheumatology (Voronezh, February 22, 2017). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):96–99.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-96-99>

Целью мероприятия стало обсуждение новых данных о медикаментозных методах контроля боли в практике ревматолога, в частности, современных представлений о роли нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Были заслушаны доклады д.м.н., профессора Л.И. Алексеевой, к.м.н. Е.В. Довганя, заведующего отделением клинической фармакокинетики областной клинической больницы Смоленска, и к.м.н. Н.А. Барсуковой, заведующей отделением ревматологии Воронежской городской клинической больницы №20.

В докладе «Трудности выбора терапии болевого синдрома при ревматических заболеваниях» Л.А. Алексеева подробно остановилась на основных принципах анальгетической терапии. Так, в настоящее время имеется патофизиологическая классификация боли, согласно которой выделяют ноцицептивную, невропатическую, дисфункциональную и смешанную боль, имеющую разную природу и клинические проявления. Наиболее часто ревматологи имеют дело с ноцицептивной болью, связанной с воспалением и активацией



Профессор Л.И. Алексеева



К.м.н. Е.В. Довгань

И Н Ф О Р М А Ц И Я

периферических болевых рецепторов. Согласно исследованиям эпидемиологии боли, она занимает второе место по частоте среди причин временной нетрудоспособности населения и пятое место среди причин госпитализации. Хроническая боль отмечается почти у 50% жителей Земли, а у 4% вызывает длительную утрату трудоспособности.

К сожалению, официальная статистика РЗ отличается от клинической. Так, по данным ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, около 13% жителей России страдают от остеоартрита (ОА), а по данным Минздрава России, — только 2,5%. Отсюда непонимание проблемы боли — основного прояв-

Подходы к лечению боли чрезвычайно разнообразны, но НПВП были и остаются одним из главных анальгетических средств в практике ревматолога. Их эффективность не вызывает сомнений. Однако при использовании НПВП следует учитывать вероятность развития нежелательных реакций (НР) и определять тактику лечения в зависимости от наличия факторов риска. Тем не менее во многих случаях НПВП являются препаратами выбора, ведь раннее обезболивание не только снижает риск развития хронического болевого синдрома, но и может оказывать патогенетическое действие при ряде РЗ. Так, постоянный прием НПВП при



Профессор Л.И. Алексеева, к.м.н. Е.В. Довгань, к.м.н. Н.А. Барсукова

ления суставной патологии — на государственном уровне и недостаточное финансирование медицинских центров, которые занимаются лечением РЗ. Следует помнить, что боль — не просто неприятный симптом. По данным многолетних наблюдений, если человек длительно испытывает интенсивную боль (>40 мм по визуальной аналоговой шкале), то независимо от того, есть ли у него другие угрожающие жизни заболевания, вероятность летального исхода возрастает в десятки раз. Обсуждая трудности контроля боли, необходимо помнить о мультиморбидности: например, у лиц старше 65 лет среднее число нозологий достигает 7. При этом боль — один из важнейших компонентов мультиморбидности, который встречается при многих патологических состояниях.

Л.И. Алексеева подчеркнула, что при РЗ хроническое воспаление и боль тесно связаны. Поэтому контроль боли в первую очередь определяется адекватной патогенетической терапией основного заболевания. При этом нужна эффективная симптоматическая терапия ноцицептивной боли, чтобы ее персистенция не привела к появлению невропатического и психогенного компонентов «дисфункциональной боли».

анкилозирующем спондилите (АС) способен замедлить прогрессирование болезни.

Один из важных вопросов, с которым сталкивается любой врач, — критерии, которые следует использовать при назначении конкретного препарата из огромного числа НПВП, имеющихся сегодня в нашем арсенале. *Л.И. Алексеева* напомнила слушателям о том, что НПВП делятся на не-селективные и селективные в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2 — основной фармакологической цели для всех препаратов этого ряда. В последние годы происходит возврат интереса к умеренно селективным в отношении ЦОГ2 НПВП как препаратам первого выбора.

Л.И. Алексеева представила данные о применении оригинального мелоксикама, обсуждение терапевтических достоинств которого в сравнении с другими НПВП стало одной из главных тем форума. Ключевые ферменты, которые задействованы в развитии воспаления, — это ЦОГ2 и микросомальная простагландин Е₂-синтетаза. Не так давно выяснилось, что мелоксикам блокирует оба эти фермента, что лежит в основе его выраженного и продолжительного эффекта.

Имеется множество клинических исследований, подтверждающих терапевтический потенциал этого препара-



Врачи Воронежа — участники конференции

та. Доказано его хорошее лечебное действие при таких РЗ, как ОА, ревматоидный артрит (РА), АС, в том числе в сравнении с другими НПВП. Полученные результаты свидетельствуют о скорости действия и длительности эффекта мелоксикама. Важно отметить, что для быстрого купирования интенсивной боли могут быть использованы такие формы оригинального мелоксикама, как суспензия для перорального приема и внутримышечные (в/м) инъекции. Так, после в/м введения анальгетический эффект наступает уже через 15 мин, а статистически достоверное уменьшение боли — уже через 30 мин. Важнейшим достоинством мелоксикама следует считать хорошую переносимость и низкий риск серьезных побочных эффектов.

В заключение *Л.И. Алексеева* обратила внимание на необходимость правильной интерпретации результатов многочисленных исследований и метаанализов, что позволит делать верные выводы о клинических достоинствах или недостатках различных НПВП.

Е.В. Довгань в докладе «Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов. Фокус на эффективность и безопасность» подробно рассмотрел возможность развития НР при использовании различных НПВП. Он подчеркнул необходимость длительного накопления данных о любом препарате. Ведь даже если лекарство представляется вполне безопасным по данным предрегистрационных исследований, в ходе его применения в реальной практике это представление может кардинальным образом измениться.

НПВП — одни из самых широко применяемых препаратов в России, при этом очень часто аптеки продают их без рецепта. Это создает серьезные проблемы в плане контроля НР в амбулаторной практике. Ведь неизвестно, правильно ли пациенты используют НПВП — в каких дозах, соблюдают ли кратность приема и предписанную длительность кур-

сов. Очень важно, что основные потребители НПВП — люди старше 65 лет, у которых наблюдаются различные хронические заболевания, требующие постоянного контроля. Именно у этих пациентов риск НР особенно высок. Согласно отечественным и зарубежным рейтингам НР лекарственных средств, НПВП уверенно входят в пятерку лидеров причин лекарственных осложнений. При этом многие тяжелые НР потенциально предотвратимы и могли бы не возникнуть, если бы все врачи контролировали прием НПВП и подходили к их назначению строго индивидуально.

Е.В. Довгань обратил особое внимание слушателей на необходимость учитывать сочетаемость разных препаратов, поскольку их фармакологическое взаимодействие способно повышать риск НР.

По данным наших западных коллег, «лидерами» по опасным НР являются кетопрофен, диклофенак, нимесулид. В то же время, исходя из результатов европейской клинической практики, наиболее безопасными НПВП являются представители группы оксикамов.

Следует помнить, что при использовании НПВП может возникать широкий спектр НР. Наиболее известны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным эндоскопических исследований, до 50% пациентов, длительно принимающих НПВП, имеют эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ. Нередко поражаются и дистальные отделы ЖКТ — тонкая и толстая кишка.

При этом частота развития НР максимальна в первые дни или недели приема НПВП, когда происходит сложный период адаптации организма к препарату. Максимальный риск дает совместное применение двух и более НПВП. А ведь уже есть комбинированные препараты, и многие люди используют их бесконтрольно даже при умеренно выраженной боли. Между тем, комбинация НПВП допускается только в условиях стационара и на очень короткое время,

ИНФОРМАЦИЯ

в особых, критических ситуациях и только под наблюдением врачей. Такое назначение — исключение из правил: при недостаточности эффекта нужно менять препарат, а не использовать небезопасные комбинации. Важно также правильно дозировать НПВП, назначать их в минимальной необходимой дозе. Только в этом случае можно добиться хорошего клинического результата без риска НР.

По данным, приведенным *Е.В. Довганем*, наиболее безопасными для ЖКТ являются ибупрофен и мелоксикам, а пациенты, у которых были диагностированы ЖКТ-кровотечения, чаще всего принимали кеторолак, для которого риск ЖКТ-осложнений был в 15 раз выше, чем для ацеклофенака и мелоксикама.

Важным, хотя и редким, осложнением НПВП является гепатотоксичность. Частота поражения печени на фоне лечения НПВП составляет от 1 до 9 случаев на 100 тыс. больных. Поражение печени может проявляться бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов, возможно развитие гепатита, в тяжелом случае — печеночной недостаточности на фоне массивного некроза печеночных клеток. По данным международных источников, максимальное количество сообщений о гепатотоксических реакциях, включая печеночную недостаточность, связано с приемом бромфенака и нимесулида. Это стало причиной отзыва этих препаратов с фармакологического рынка ряда стран мира. В то же время имеется минимальное количество сообщений о гепатотоксичности мелоксикама и ибупрофена, эти препараты относительно безопасны для печени. Вероятность тяжелых печеночных реакций находится в прямой зависимости от длительности приема НПВП — чем дольше пациент их использует, тем выше риск. Это объясняется накоплением в организме токсичных метаболитов, с выведением которых печень постепенно перестает справляться.

Еще одним осложнением НПВП является нефротоксичность. Доля этого осложнения среди всех лекарственных поражений почек высока — около 13%. Механизм воздействия на почки при приеме НПВП определяется как прямым повреждающим влиянием (может возникать интерстициальный нефрит), так и опосредованными эффектами блокады ЦОГ1 (нарушается синтез простагландинов, сужаются почечные сосуды, происходит задержка натрия, повышение артериального давления).

Поэтому при использовании НПВП следует контролировать показатели функции почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина, калия и натрия в крови), чтобы вовремя отменить лечение или заменить препарат. Имеются данные, что умеренно селективные ЦОГ2-ингибиторы, ярким представителем которых является мелоксикам,



Во время конференции

кам, в меньшей степени влияют на функцию почек.

Самая серьезная проблема — негативное действие НПВП на сердечно-сосудистую систему (ССС). До настоящего времени не забыта история с рофекоксибом, селективным ЦОГ2-ингибитором, отозванным с фармацевтического рынка из-за существенного повышения частоты возникновения инфаркта миокарда при его использовании. Так, в исследовании VIGOR частота кардиоваскулярных катастроф у леченных рофекоксибом была в 4 раза выше, чем у получавших напроксен.

Если говорить о данных последних исследований, то один из двух используемых в России коксибов — эторикокиб — повышает риск развития инфаркта миокарда почти в 2 раза. Поэтому всем подряд пациентам его назначать нельзя, его ниша — более молодые пациенты с низким риском кардиоваскулярных осложнений. Согласно данным крупного метаанализа, в котором оценивался суммарный риск тромботических осложнений (инфаркт, инсульт, поражение почек) НПВП, минимальный кардиоваскулярный риск отмечается для мелоксикама, ибупрофена в низкой дозе и напроксена.

Е.В. Довгань указал, что НПВП, как и любой другой класс веществ, могут вызывать аллергические НР. Частота их относительно невысока (от 1 до 6%), в группе риска — пациенты с аллергическими заболеваниями или бронхиальной астмой в анамнезе. Следует помнить, что аллергические реакции могут развиваться очень быстро и характеризуются значительным разнообразием. Это и приступы астмы, и ринит, и ангионевротический отек, и даже анафилактический шок. В связи с этим все НПВП можно условно разделить на три группы: с высоким (А), средним (В) и низким (С) риском развития аллергических НР. С учетом этого необходимо выбрать такой препарат, который пациент переносит. Есть данные, что мелоксикам характеризуется достаточно низким риском аллергических НР.

В заключение докладчик еще раз напомнил, что при назначении НПВП необходимо учитывать все особенности лекарственного взаимодействия и пользоваться справочными материалами по клинической фармакологии.

Третий доклад «Клинический опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях» был представлен к.м.н. *Н.А. Барсуковой*. Автор изложила собственные данные об использовании НПВП в реальной клинической практике ревматологического отделения Воронежской городской клинической больницы.

После выступлений экспертов участники форума получили возможность задать им вопросы, состоялась интересная и оживленная дискуссия.