

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. Лиля, 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. 45,
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, № **3**

Современная
ревматология.
2017;11(3):1–131

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Каратеев А.Е.

Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Каратеев Д.Е., Мазуров В.И., Зонина Е.В., Несмеянова О.Б., Плаксина Т.В., Кречикова Д.Г., Решетько О.В., Денисов Л.Н., Гордеев И.Г., Покровская Т.Г., Антипова О.В., Кропотина Т.В., Поварова Т.В., Шестерня П.А., Ушакова Е.Н., Сорока Н.Ф., Пристром А.М., Еремеева А.В., Черняева Е.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В.

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы)	14
---	----

Сантимов А.В., Рупп Р.А., Алексеев И.Г., Плутова Н.Н., Москвина Е.А., Кручина М.К., Тарасенко А.Н., Соколова Н.Е., Савельева Е.А., Богданов И.Ю., Иванов Д.В., Кандрина Т.И., Копаневич О.В., Графская А.Я., Игнатъева Н.А., Пулукчу Д.Б., Павлова Н.В., Солодкова И.В., Калашникова О.В., Корнишина Т.Л., Дубко М.Ф., Часнык В.Г., Костик М.М.

Опыт диагностики и лечения болезни Kawasaki в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга	26
--	----

Салугина С.О., Каменец Е.А., Федоров Е.С., Захарова Е.Ю., Каледа М.И.

Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов <i>NLRP3</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>MVK</i> у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом	33
--	----

Кузнецова П.А., Маслянский А.Л., Лапин С.В., Мазинг А.В., Бэнг Х., Мазуров В.И.

Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом	44
--	----

Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А.

Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов	50
---	----

Аникин С.Г., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Алексеева Л.И.

Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов	58
---	----

Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П.

Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии	64
---	----

Комарова Е.Б., Ребров Б.А., Князева А.К.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита	72
---	----

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Барсукова Н.А.

«Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе	77
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Елисеев М.С., Шяхметова Р.У.

Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой	81
---	----

Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Сигидин Я.А., Асеева Е.А., Елонаков А.В., Насонов Е.Л.

Эффективность терапии толизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы	85
---	----

ОБОЗРЫ

Bălănescu A., Bălănescu D., Donisan T.

Biologic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: current state of the art and clinical practice in Romania	91
---	----

Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата	99
---	----

Чичасова Н.В.

Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли α	106
---	-----

Шварцман Г.И., Каратеев А.Е.

Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы?	112
---	-----

Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю.

Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии	121
---	-----

ДИСКУССИЯ

Довгань Е.В.

Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений?	129
--	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Karateev A.E.

Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Karateev D.E., Mazurov V.I., Zonova E.V., Nesmeyanova O.B., Plaksina T.V., Krechikova D.G., Reshetko O.V., Denisov L.N., Gordeev I.G., Pokrovskaya T.G., Antipova O.V., Kropotina T.V., Povarova T.V., Shesternya P.A., Ushakova E.N., Soroka N.F., Pristrom A.M., Ereemeeva A.V., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A., Usacheva U.V.

Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies)	14
--	----

Santimov A.V., Rupp R.A., Alekseev I.G., Plutova N.N., Moskvina E.A., Kruchina M.K., Tarasenko A.N., Sokolova N.E., Savelyeva E.A., Bogdanov I.Yu., Ivanov D.V., Kandrina T.I., Kopanovich O.V., Grafskaya A.Ya., Ignatyeva N.A., Pulukchu D.B., Pavlova N.V., Solodkova I.V., Kalashnikova O.V., Kornishina T.L., Dubko M.F., Chasnyk V.G., Kostik M.M.

Experience in the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Saint Petersburg City Children's Hospital One	26
---	----

Salugina S.O., Kamenets E.A., Fedorov E.S., Zakharova E.Yu., Kaleda M.I.

Results of molecular genetic screening of mutations in the <i>NLRP3</i> , <i>TNFRSF1A</i> , and <i>MVK</i> genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis	33
---	----

Kuznetsova P.A., Maslyanskiy A.L., Lapin S.V., Mazing A.V., Bang H., Mazurov V.I.

Antibodies against post-translationally modified vimentin peptides in patients with rheumatoid arthritis	44
--	----

Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Korotkova T.A., Strebkova E.A.

Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis	50
---	----

Anikin S.G., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Alekseeva L.I.

Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis	58
--	----

Nikitina N.M., Romanova T.A., Rebrov A.P.

The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension	64
---	----

Komarova E.B., Rebrov B.A., Knyazeva A.K.

An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis	72
---	----

Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S., Barsukova N.A.

Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting	77
--	----

CLINICAL OBSERVATION

Eliseev M.S., Shayakhmetova R.U.

Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout	81
--	----

Solovyev S.K., Mesnyankina A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Sigidin Ya.A., Aseeva E.A., Elonakov A.V., Nasonov E.L.

Efficiency of tocilizumab therapy for an exacerbation of systemic lupus erythematosus: A case report and a review of literature	85
---	----

REVIEWS

Bălănescu A., Bălănescu D., Donisan T.

Biologic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: current state of the art and clinical practice in Romania	91
---	----

Igolkina E.V., Chichasova N.V., Imametdinova G.R.

Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus	99
---	----

Chichasova N.V.

Choice of therapeutic tactics after failure of the first tumor necrosis factor- α inhibitor	106
--	-----

Shvartsman G.I., Karateev A.E.

Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects?	112
--	-----

Olyunin Yu.A., Nikishina N.Yu.

Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy	121
--	-----

DISCUSSION

Dovgan E.V.

Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events?	129
--	-----

Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения

Каратеев А.Е.

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

Эффективный контроль скелетно-мышечной боли (СМБ) — одна из главных задач медицинской помощи при наиболее распространенных ревматических заболеваниях, таких как остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Существенная часть больных (по данным эпидемиологических исследований, около 40–50%) считают назначенное им лечение малоэффективным и не удовлетворены его результатами. Причинами этого являются фенотипическое разнообразие СМБ, индивидуальные особенности ответа на анальгетические препараты и наличие коморбидной патологии (в частности, метаболических нарушений и депрессии). В плацебоконтролируемых исследованиях показано, что монотерапия наиболее популярными препаратами для лечения ОА и НБС (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, опиоиды, локальные инъекции глюкокортикоидов, дулоксетин и др.) обеспечивает значительное уменьшение боли (>50%) лишь примерно у половины больных. Это определяет необходимость проведения индивидуализированной комплексной терапии, направленной на различные звенья патогенеза боли.

Первым этапом лечения СМБ должно быть рациональное применение НПВП. Препаратом выбора может считаться нимесулид, обладающий благоприятным сочетанием эффективности, хорошей переносимости и приемлемой стоимости. Важным элементом лечения хронической СМБ также является использование медленнодействующих противовоспалительных средств, таких как диацереин.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль; остеоартрит; неспецифическая боль в спине; анальгетическая терапия; неудовлетворенность лечением; нестероидные противовоспалительные препараты; нимесулид; диацереин.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения. Современная ревматология. 2017;11(3):4–13.

Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution

Karateev A.E.

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

Effective control of musculoskeletal pain (MSP) is one of the main tasks of medical care for the most common rheumatic diseases, such as osteoarthritis (OA) and non-specific back pain (NSBP). Epidemiological surveys have shown that a substantial proportion (about 40–50%) of patients consider their assigned treatment to be ineffective and are dissatisfied with its results. The reasons for this are a phenotypic diversity of MSP, individual responses to analgesic drugs, and comorbidities (particularly metabolic disorders and depression). Placebo-controlled trials have demonstrated that monotherapy with the most popular drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, local glucocorticoid injections, duloxetine, etc.) for the treatment of OA and NSBP provides significant pain relief (>50%) in only nearly one-half of patients. This necessitates comprehensive and individualized patient therapy aimed at different components of the pathogenesis of pain.

The first step in the treatment of MSP should be the rational use of NSAIDs. Nimesulide that has a favorable combination of efficacy, good tolerability, and an acceptable cost may be considered as the drug of choice. The important element of treatment for chronic MSP is also the use of slow-acting anti-inflammatory drugs, such as diacerein.

Keywords: musculoskeletal pain; osteoarthritis; non-specific back pain; analgesic therapy; dissatisfaction with treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; diacerein.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):4–13.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-4-13>

Идеальная стратегия терапии любого заболевания предполагает этиотропный и патогенетический подход. Всегда следует искать причину болезни (например, если ее развитие вызвано инфекционным агентом), а когда это невозможно (как в подавляющем большинстве случаев при хронических заболеваниях), четко выделить основные зве-

нья ее патогенеза. Точное знание направления фармакотерапии ориентирует на очень высокий результат, которого можно достичь в процессе лечения: полное прекращение прогрессирования болезни, т. е. стойкая медикаментозная, а при благоприятном стечении обстоятельств и безмедикаментозная ремиссия или даже полное выздоровление.

ЛЕКЦИЯ

Данный принцип — лечение до достижения цели — хорошо известен ревматологам и активно реализуется, в частности при ведении больных ревматоидным артритом (РА). Выделен формальный «маркер» достижения цели терапии: показатели суммарной активности болезни (DAS28), которые хорошо коррелируют с такими важными критериями прогрессирования, как нарастание рентгенологических изменений в суставах, что существенно облегчает работу врача [1].

К сожалению, далеко не при всех заболеваниях суставов и позвоночника цель терапии точно определена. Прежде всего это касается наиболее распространенных ревматических заболеваний — остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). Проблема заключается в гетерогенности и различных фенотипах этих нозологических форм, а также в отсутствии единой концепции их патогенеза. Нет и общепризнанной патогенетической терапии, т. е. методов, позволяющих замедлить прогрессирование или развитие рецидивов ОА и НБС и избежать хирургического вмешательства, которое завершает безуспешные попытки фармакотерапии. Поэтому основным направлением лечения ОА и НБС является устранение их основного проявления — скелетно-мышечной боли (СМБ), по сути — симптоматическая терапия, направленная на облегчение страданий пациента.

В обзоре, посвященном современному состоянию проблемы ОА, J. Martel-Pelletier и соавт. [2] отмечают: «Фармакологическое лечение в основном связано с облегчением симптомов, и нет лекарственного средства, модифицирующего болезнь (т. е. лечения, которое уменьшает симптомы в дополнение к замедлению или остановке прогрессирования заболевания), одобренного регулирующими органами» («Pharmacological treatments are mostly related to relief of symptoms and there is no disease-modifying OA drug (that is, treatment that will reduce symptoms in addition to slowing or stopping of disease progression) yet approved by the regulatory agencies»). В отношении НБС такая же позиция обозначена авторами другого обзора, опубликованного в 2017 г. в журнале *Lancet*: «Поскольку неспецифическая боль в спине не имеет известной патоанатомической причины, лечение фокусируется на уменьшении боли и ее последствий» («Because non-specific low back pain does not have a known pathoanatomical cause, treatment focuses on reducing pain and its consequences») [3].

Но можно ли расценивать боль лишь как симптом? Хорошо известна корреляция между выраженностью СМБ и прогрессированием ОА; так же и интенсивная и стойкая НБС взаимосвязана с хронизацией этого заболевания, формированием стойких нарушений функции позвоночника и потребностью в хирургических вмешательствах. На первый взгляд причинно-следственная связь между болью и вызвавшей ее патологией понятна: этот симптом возникает как проявление заболевания, и чем тяжелее структурные изменения, чем быстрее прогрессирует поражение суставов и позвоночника, чем более выражены функциональные нарушения, тем сильнее становятся болевые ощущения.

Однако боль — не просто неприятное субъективное чувство. Это многофакторный процесс, в развитии которого принимают участие различные системы организма: локальная реакция тканей непосредственно в области повреждения, активация всех уровней ноцицепции (от периферических болевых рецепторов до ЦНС), вовлечение эндокринной и сердечно-сосудистой систем, формирование поведенческой реакции и т. д. [4].

Изначально боль — приспособительный процесс, «сигнал тревоги», призванный обеспечить функциональный покой поврежденной части тела при ранении или травме. Но при хроническом заболевании полное восстановление невозможно, и организм вынужден адаптироваться к новым условиям, вызванным патологическим процессом, на ином, нефизиологическом уровне. Роль боли в этой ситуации становится патологической [4]. Ведь болевое ощущение тесно связано с воспалительной реакцией — стойкая активация болевых рецепторов и возбуждение ноцицептивных нейронов сопровождаются выбросом нейромедиаторов и цитокинов, способных вызывать хемотаксис клеток «воспалительного ответа», синтез медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и окиси азота), активацию симпатико-адреналовой системы и др. [4, 5]. Так, один из наиболее изученных нейромедиаторов — фактор роста нервов (ФРН) — оказывает существенное влияние на развитие иммунного воспаления, стимулируя пролиферацию и дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперов) [6]. Провоспалительным потенциалом обладают такие нейромедиаторы, активно синтезируемые нейроглией и самими нервными окончаниями, как кальцитонин-родственный пептид, тахикинины (в частности, субстанция Р), меланокортины, вазоактивный интестинальный пептид, гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу (РАСАР), грелин и др. [7–9].

Очевидно, боль — не только следствие, но и один из важных факторов прогрессирования хронического заболевания, определяющий персистенцию воспалительной реакции, рефлекторный гипертонус мышц, нарушения биомеханики, а также изменения ЦНС (центральная сенситизация, депрессия, тревожность, негативные поведенческие реакции). Можно предположить, что эффективный контроль боли при заболеваниях суставов и позвоночника не только уменьшает страдания и улучшает качество жизни, но и способствует замедлению прогрессирования болезни и предотвращает ее рецидивы. Подтверждением этого является хорошо известный факт: часто при ОА и НБС значительное уменьшение болевых ощущений, которое достигается применением анальгетиков, не имеющих какого-либо противовоспалительного, метаболического или репаративного потенциала, способно привести к стойкой многомесячной ремиссии и значительному восстановлению функции. Такой эффект может отмечаться при использовании, например, местных анестетиков или даже плацебо, причем в тех случаях, когда имеются выраженные структурные изменения суставов и позвоночника, т. е. «органическая» причина для сохранения клинических проявлений и прогрессирования болезни.

Блестящей иллюстрацией эффекта плацебо при ОА стала недавно опубликованная работа R. Altman и соавт. [10]. Авторы провели метаанализ 38 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых внутрисуставное (в/с) введение гиалуроновой кислоты или глюкокортикоидов (ГК) сравнивалось с плацебо (физиологический раствор). Оказалось, что в/с введение плацебо обеспечивало весьма высокий клинический результат в сравнении с исходным уровнем в плане уменьшения боли. Так, кратковременное (до 3 мес) улучшение было оценено у 1705 больных, при этом величина эффекта составила -0,68 (95% доверительный интервал, ДИ — от -0,78 до -0,57; $p < 0,001$). В то же время плацебо демонстрировало и достоверное улучшение при оценке у 1445 больных в срок от 6 до 12 мес (!): величина эф-

ЛЕКЦИЯ

фекта составила $-0,61$ (95% ДИ — от $-0,76$ до $-0,45$; $p < 0,001$). Получается, что физиологический раствор действует не намного хуже, чем гиалуроновая кислота — средство, которое многие эксперты относят к числу патогенетических при ОА.

Еще одним примером парадоксально стойкого эффекта «чистых» анальгетиков при СМБ является успешное применение эпидуральных блокад с местными анестетиками при сильнейшей радикулярной боли, связанной с грыжами межпозвоночного диска. Это подтверждают результаты метаанализа 43 РКИ ($n=3641$), в котором сопоставлялась эффективность эпидуральных инъекций ГК, местных анестетиков и неэпидуральных введений аналогичных препаратов в качестве контроля. Было показано, что вероятность достижения клинически значимого уменьшения боли существенно выше при эпидуральном введении ГК в сравнении с контролем: отношение шансов (ОШ) составило $4,07$ (95% ДИ — $2,44-6,79$). Но применение только местного анестетика давало близкие результаты: ОШ — $3,18$ (95% ДИ — $2,37-4,27$). Суммарно преимущество введения ГК в сравнении с местными анестетиками было минимальным: ОШ — $1,28$ (95% ДИ — $0,98-1,67$) [11]. При этом отмечено не только кратковременное, но и стойкое купирование боли, что подтверждается данными метаанализа 12 РКИ [12].

Получается, что введение местного анестетика, действие которого продолжается лишь несколько часов, позволяет добиться значительного и длительного терапевтического успеха при сохранении грыжи диска, повреждении нервного корешка и перирадикулярном воспалении — основных проявлениях заболевания, на которые это средство прямо не влияет.

Таким образом, при отсутствии иных четко очерченных целей фармакотерапии при ОА и НБС такой целью следует признать максимально полное и быстрое купирование боли. Основным критерием эффективности в данной ситуации будет субъективное уменьшение выраженности болевых ощущений и, как комплексный и очень важный показатель, удовлетворенность больных результатами лечения. По данным серии клинических исследований, пациенты дают высокую оценку («хорошая» или «очень хорошая») анальгетической терапии при снижении боли $>50\%$ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [13–16]. Но добиться такого ответа на терапию удается далеко не во всех случаях.

Именно поэтому в последние годы так активно изучается проблема неадекватной терапии СМБ и неудовлетворенности больных ее результатами. И это, без преувеличения, глобальная проблема [17]. Ее значение показывают, в частности, результаты известного эпидемиологического исследования Н. Breivik и соавт. [18], охватившего 15 стран Евросоюза и Израиль. Согласно полученным данным, 19% жителей развитых стран испытывают хроническую боль, причиной которой в подавляющем большинстве случаев является патология скелетно-мышечной системы. Только в пяти государствах Евросоюза (Великобритания, Франция, Испания, Германия и Италия) около 50 млн жителей страдают от боли, причем 11,2 млн испытывают сильную боль [19]. Большинство из этих пациентов (примерно $2/3$) периодически или регулярно принимали анальгетики, в основном нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): 55% — безрецептурные и 44% — рецептурные; 13 и 23% — безрецептурные и рецептурные слабые опиоиды, 5% — сильные опиоиды. Но при этом более 40% опрошенных сообщали о неадекватном контроле боли (рис. 1) [18].

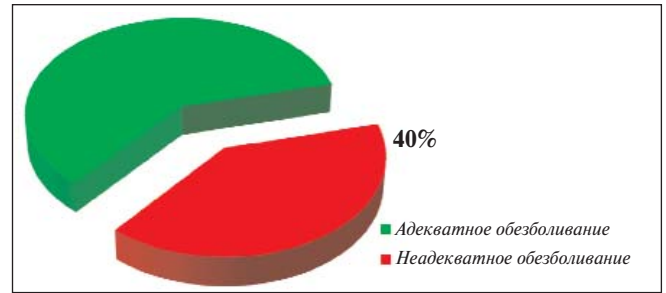


Рис. 1. Неадекватный контроль боли: результаты опроса 4839 пациентов с хронической болью в 15 странах Европы и Израиле [18]

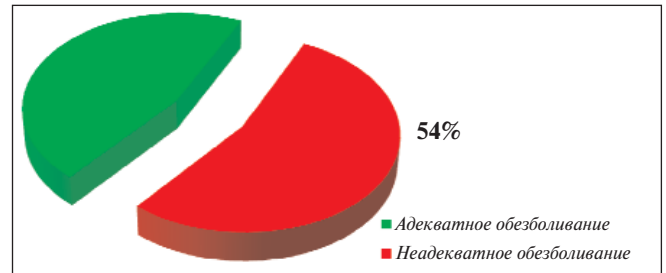


Рис. 2. Неадекватная терапия боли у пациентов с ОА крупных суставов: исследование SORT ($n=1187$) [20]

В последние годы в рамках международной программы SORT (Survey of Osteoarthritis Real World Therapies — Обзор лечения ОА в реальной практике) в ряде стран изучалась удовлетворенность больных ОА проводимым лечением. Так, P.G. Conaghan и соавт. [20] опросили 1187 больных ОА (средний возраст — 68 лет), проживающих в шести государствах Европы, для оценки неадекватного контроля боли. Критерием оценки являлся индекс BPI (Brief Pain Inventory — краткая оценка боли): лечение считалось недостаточно эффективным, если BPI был >4 баллов из 10 возможных. Согласно полученным данным, большинство пациентов (54%) с ОА имели неадекватный контроль боли (рис. 2). Факторами, ассоциирующимися с плохим ответом на терапию, оказались женский пол, поражение обоих коленных суставов, высокий индекс массы тела (ИМТ), депрессия и коморбидный сахарный диабет.

Совсем недавно близкие данные были представлены учеными из Бразилии Р.А. Laires и соавт. [21]: при обследовании 197 больных ОА неадекватный контроль боли (BPI >4 баллов) был зафиксирован в 51,3% случаев.

То, что существенная часть пациентов с ОА и хронической НБС не удовлетворены результатами лечения, не удивляет. Сегодня в арсенале врача нет препаратов, способных полностью или хотя бы в значительной степени купировать боль во всех случаях при этих заболеваниях. Так, по данным РКИ, число пациентов с ОА, ответивших на лечение (улучшение $>50\%$) наиболее популярными средствами, составляет не более 50%. При этом использовались препараты с самым разным механизмом действия.

Начать следует с НПВП — признанного инструмента контроля боли. Так, R. Moore и соавт. [22] провели метаанализ серии 12-недельных РКИ, в которых эффективность различных НПВП сравнивалась с плацебо ($n=3354$). На фоне активной терапии число лиц с улучшением $>50\%$ составило 45–50%, в группах плацебо — 30–35%.

ЛЕКЦИЯ

Примерно такое же число ответивших на лечение отмечается и при использовании в/с инъекций гиалуроновой кислоты, которую широко используют для лечения ОА крупных суставов. Интересно отметить серьезное расхождение в оценке терапевтического потенциала гиалуроната по данным открытых исследований, в реальной клинической практике (например, в нашей стране эффективность «протеза синовиальной жидкости» традиционно оценивается очень высоко) и по результатам хорошо организованных международных РКИ. Последние часто демонстрируют лишь небольшое преимущество гиалуроновой кислоты в сравнении с плацебо [23, 24].

Весьма показательны результаты недавнего РКИ R. Leighton и соавт. [25], в котором оценивалась эффективность однократной в/с инъекции высокомолекулярной синтетической гиалуроновой кислоты и ГК (метилпреднизолон) у 442 больных ОА коленного сустава. Через 12 нед число ответивших на лечение по WOMAC-боль (уменьшение на >40%) в исследуемых группах не различалось (44,6 и 46,2% соответственно, т. е. <50%).

Дулоксетин — антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), который с успехом используется для лечения невропатической боли и фибромиалгии. Он занял важное место в терапии ОА и НБС как средство, влияющее на феномен «центральной сенситизации», во многом определяющий хронизацию боли при этих заболеваниях. В серии РКИ подтвержден хороший терапевтический потенциал дулоксетина при ОА. Но, тем не менее, число пациентов, у которых такая терапия эффективна, составляет около 40–50%, в то время как при использовании плацебо — около 30% [26].

Как видно, ни один из современных фармакологических препаратов, применяемых для лечения СМБ, не может считаться идеальным, обеспечивающим полный терапевтический успех у большинства пациентов. Причинами этого, как было отмечено выше, являются фенотипическое разнообразие ОА и НБС, а также влияние коморбидных состояний (депрессия, тревожность, метаболические нарушения и т. д.).

Для адекватного контроля боли предлагается применять наиболее мощные анальгетики — опиоиды. Так, в последние годы в клиническую практику внедряются новые средства этого ряда, обладающие хорошей эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, например тапентадол, сочетающий в себе свойства агониста опиоидных рецепторов и СИОЗС [27, 28]. Однако опиоиды, которые прекрасно облегчают сильнейшую боль, вызванную хирургическими вмешательствами и острыми травмами, не столь эффективны при хронической СМБ. К тому же их клиническое применение ограничивается плохой переносимостью — нежелательные реакции (НР) становятся причиной прерывания лечения у 15–50% больных, а также риском привыкания и нецелевого (криминального) использования [29, 30].

Большие надежды на прогресс в лечении ОА и хронической НБС связаны с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных целенаправленно воздействовать на цитокины, играющие ключевую роль в развитии «воспалительного каскада» и формировании хронической СМБ. Эти надежды определяются поистине революционным успехом, который был достигнут при использовании ГИБП в лечении ревматических заболеваний, вызванных иммунным воспалением (РА и спондилоартри-

ты) [31]. Как уже было отмечено, основные провоспалительные цитокины — интерлейкин (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли α (ФНО α) — играют ключевую роль в развитии персистирующего воспаления при ОА и хронической НБС, следовательно, ингибиторы этих субстанций или их рецепторов, как представлялось, должны не только оказывать выраженное анальгетическое действие, но и предотвращать прогрессирование и рецидивы болезни.

К сожалению, клинические исследования не подтвердили это предположение. Так, X. Chevalier и соавт. [32] изучили эффективность рекомбинантного ингибитора рецептора ИЛ1 (ИЛ1Ra) анакинры при ОА. В этом РКИ 170 пациентам с ОА коленного сустава была выполнена однократная в/с инъекция анакинры в дозе 50 или 150 мг либо плацебо (физиологический раствор). Согласно полученным данным, достоверного улучшения состояния по динамике индекса WOMAC у больных, получавших активную терапию, в сравнении с группой плацебо не отмечено.

Не слишком успешными оказались и результаты применения ГИБП при НБС. D. Pimentel и соавт. [33] выполнили метаанализ данных наблюдательного исследования (n=143) и 11 РКИ (n=539), в которых сравнивалось действие эпидуральной инъекции ингибиторов ФНО α этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, экспериментального REN-1654 и плацебо. Статистически значимое отличие от плацебо по динамике болевых ощущений было выявлено лишь в 5 РКИ, но уровень эффекта оценивался лишь как умеренный или незначительный.

Большое внимание исследователей и практикующих врачей приковано к новой «мишени» фармакотерапии боли при хронических заболеваниях — ФРН. В настоящее время разработано несколько ГИБП — танезумаб, фуланумаб и фасинумаб (REGN475), представляющих собой моноклональные антитела, способные блокировать ФРН и существенно снижать сенситизацию периферических болевых рецепторов [34]. В нескольких крупных РКИ показана эффективность нового класса анальгетиков. Наиболее изученным из ингибиторов ФРН является танезумаб: его вводят внутривенно в дозе 5 или 10 мг 1 раз в 2 мес. Серия масштабных хорошо организованных РКИ, участниками которых стали тысячи пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, четко показала его преимущество, особенно в комбинации с НПВП, в сравнении с монотерапией НПВП (напроксен, цефекоксид и диклофенак) или опиоидами (оксикодон). Но в этих работах выявлен и ряд недостатков танезумаба, что в итоге приостановило его регистрацию и начало применения в реальной практике. Это серьезные НР: появление сенсорных симптомов (парестезия и гипестезия), в некоторых случаях развитие полиневропатии, а также ускорение прогрессирования ОА, которое у отдельных пациентов потребовало выполнения эндопротезирования [35–37].

Также проведено 4 РКИ (n=2109), в которых изучался лечебный потенциал трех различных ингибиторов ФРН (танезумаб, фуланумаб и фасинумаб) при НБС. Результаты исследований оказались скромными: только танезумаб проявил клинически значимую, хотя и относительно небольшую, анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и плацебо составила -0,44 (95% ДИ — от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию. При этом число НР (прежде всего, неврологических) на фо-

ЛЕКЦИЯ

не использования ингибиторов ФРН было значимо больше, чем на фоне применения плацебо: ОШ — 1,93 [38].

Как видно, проблема эффективного контроля СМБ требует самого серьезного внимания (см. таблицу). И ее решение нельзя связать с применением какого-либо одного, пусть даже самого революционного, класса фармакологических средств. Ключ к достижению успеха при лечении СМБ — в индивидуальном подходе с учетом особенностей конкретного пациента, комплексной терапии с использованием препаратов, имеющих различные «точки приложения» [4, 39]. Ведь даже терапия простыми, хорошо известными анальгетическими препаратами может быть успешной, если они правильно подобраны и назначены своевременно и в адекватной дозе. Однако в реальной клинической практике это нередко вызывает серьезные затруднения.

М. Gogе и соавт. [40] оценивали, как часто врачи Великобритании прекращают, изменяют или усиливают терапию различными обезболивающими препаратами при ОА и хронической НБС. Оказалось, что при использовании любых анальгетиков в течение первого месяца терапии первый назначенный препарат отменяется практически всегда из-за недостаточного эффекта, непереносимости и (реже) купирования боли. Так, при терапии ОА неселективными НПВП (н-НПВП) частота отмен составляет 91,9%, селективными НПВП (с-НПВП) — 86,9%, парацетамолом — 91,4%, трамadolом — 89,7%, слабыми опиоидами — 93,2%, сильными опиоидами — 84,3%; при хронической НБС частота отмен н-НПВП — 97,2%, с-НПВП — 94,0%, парацетамола — 95,0%, трамалола — 92,8%, слабых опиоидов — 97,0%, сильных опиоидов — 86,8%. Частота переключения на другой препарат составляла от 30 до 60%, усиления терапии — от 7,5 до 15,2%. Согласно выводам авторов, полученные данные свидетельствуют о несовершенной системе выбора лекарства для лечения боли. Так, если врач назначает лечение, впоследствии в 2/3 случаев ему приходится его отменять, назначать другое, увеличивать дозы или добавлять другие препараты.

Наиболее удачным дебютом терапии острой СМБ следует считать назначение НПВП. Как было отмечено выше, воспалительная реакция, возникающая в ответ на повреждение живой ткани, — ключевой момент развития скелетно-мышечных заболеваний. Поэтому применение противовоспалительного агента наиболее оправдано: достигается не только анальгетический эффект, но и разрывается патогенетическая цепь, приводящая к хронизации боли и прогрессированию патологического процесса в целом. Ведь НПВП оказывают комплексное действие на механизмы болезни — синтез важнейших провоспалительных медиаторов, развитие локального воспалительного отека, периферическая и центральная сенситизация, а также неоангиогенез [41, 42].

Очевидно, что успех при назначении НПВП зависит от двух важнейших факторов — использования адекватной противовоспалительной дозы и достаточной длительности применения. Ведь для достижения стойкого фармакологического эффекта необходимо добиться устойчивой посто-

Факторы, влияющие на недостаточно эффективный контроль СМБ

1. Фенотипическое разнообразие СМБ — преобладание различных патогенетических механизмов (например, воспаления, биомеханических нарушений, элементов дисфункции ноцицептивной системы и др.)
2. Особенности индивидуального ответа на фармакологические средства
3. Депрессия, тревожность
4. Неблагоприятный психологический настрой пациента («катастрофизация», потребительское поведение, негативный опыт предшествующей терапии)
5. Метаболические нарушения (избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа)
6. Коморбидные заболевания, затрудняющие проведение адекватной терапии
7. Ошибки при назначении анальгетических препаратов (использование неправильно подобранных доз, короткие курсы, монотерапия, отсутствие адекватной профилактики лекарственных осложнений и т. д.)

янной концентрации препарата в плазме крови и области поражения. Но хотя эти правила представляются очень простыми, в реальной практике они соблюдаются далеко не всегда. Например, хорошо известно пристрастие российских врачей к инъекционным формам НПВП. Но при этом надо понимать, что одно-, двукратные инъекции короткодействующего препарата (например, кетопрофена или диклофенака) не могут обеспечить устойчивой концентрации препарата в плазме крови. Также ошибочной тактикой представляется применение НПВП «по требованию» или очень короткими (3–5 дней) курсами.

Разумеется, выбор препарата крайне важен. Ведь применение НПВП ассоциируется с широким спектром НР, в том числе представляющих серьезную угрозу для жизни, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [42]. Поэтому решение о назначении конкретного НПВП следует основывать на тщательной оценке соотношения эффективности, безопасности и, конечно, стоимости.

По-видимому, одним из наиболее удачных НПВП, обладающих сочетанием этих благоприятных свойств, может считаться нимесулид [43–45]. Препарат хорошо подходит для быстрого облегчения умеренной или выраженной СМБ. Его молекула, в отличие от многих других НПВП (слабых органических кислот), имеет свойства основания, что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, снижая тем самым вероятность контактного раздражения. В то же время нимесулид свободно проникает в область воспаления, накапливаясь в зоне тканевого повреждения в большей концентрации, чем в плазме крови [45, 46].

Из-за высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата и, соответственно, максимальное анальгетическое действие [45, 46].

Как и все другие НПВП, нимесулид подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в очаге воспаления. Помимо основного фармакологического действия, он характеризуется рядом эффектов, не зависящих от класс-специфического влияния на синтез простагландинов и во многом оп-

ЛЕКЦИЯ

ределяющих его терапевтическое своеобразие. Это способность подавлять синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокировать фермент фосфодиэстеразу IV, тем самым снижая активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), а также оказывать антигистаминное действие [46–48].

Эффективность нимесулида при лечении СМБ прошла серьезную проверку. Например, он не уступает диклофенаку и даже превосходит его при лечении острой патологии околоуставных мягких тканей, что было показано W. Wober [49]. В этом РКИ 122 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом 14 дней получали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Хороший или отличный эффект на момент окончания исследования в группе нимесулида отмечен у 82,3% пациентов, в группе диклофенака — у 78,0%. Важное преимущество нимесулида показала субъективная оценка пациентами переносимости лечения: 96,8% из них отметили, что нимесулид переносится хорошо или отлично, при этом аналогичную оценку диклофенаку дали лишь 72,9% участников исследования ($p < 0,05$).

Эффективность нимесулида при острой боли в нижней части спины подтверждена в работе T. Pohjolainen и соавт. [50], которые сравнивали действие нимесулида 200 мг/сут и ибупрофена 1800 мг/сут у 102 больных с этой патологией. Как по степени облегчения боли, так и по влиянию на функцию позвоночника нимесулид превосходил препарат контроля. У больных, получавших нимесулид, динамика индекса Остерверти в среднем составила 23 балла (с 38 до 15), в то время как на фоне приема ибупрофена — 16 (с 35 до 20); $p = 0,02$. За время терапии нимесулидом НР со стороны ЖКТ возникли лишь у 7% пациентов, а в группе ибупрофена — у 13%.

Терапия нимесулидом дает прекрасные результаты и при хронической СМБ, в частности при ОА. В РКИ, проведенном P. Lüscher и соавт. [51], 199 больных ОА получали нимесулид 200 мг или этодоллак 600 мг в течение 3 мес. Терапевтический потенциал нимесулида оказался выше: его действие оценили как хорошее или превосходное 80% больных, в то время как препарату сравнения аналогичную оценку дали лишь 68% опрошенных. Хотя этодоллак относится к умеренно селективным НПВП и считается препаратом с очень хорошей переносимостью, число НР в обеих лечебных группах не различалось.

E. Husskisson и соавт. [52] сравнивали нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут у 279 больных ОА, причем курс лечения составил 6 мес. Эффективность препаратов, которая оценивалась по динамике самочувствия больных и функциональному индексу Лекена, оказалась фактически одинаковой. При этом нимесулид существенно превосходил диклофенак по переносимости: НР со стороны ЖКТ отмечались у 36 и 47% больных соответственно ($p < 0,05$).

Наиболее длительным и крупным РКИ нимесулида при ОА является 12-месячное исследование W. Krieger и соавт. [53], которые сопоставляли эффективность и безопасность нимесулида 200 мг/сут и напроксена 750 мг/сут у 370 больных ОА. Как и в работе E. Husskisson соавт., эффективность обоих препаратов оказалась сопоставимой, правда, с некоторым преимуществом нимесулида. Например, суммарное

изменение индекса WOMAC на момент окончания исследования составило -22,5% и -19,9% соответственно. Суммарное число НР при использовании нимесулида также оказалось ниже: 47,5% в сравнении с 54,5% у получавших напроксен. Очень важно, что ни в одной из трех представленных выше работ не зафиксировано значимого повышения частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне длительного приема нимесулида [51–53].

Хорошая переносимость является важнейшим достоинством нимесулида. Итальянские ученые A. Conforti и соавт. [54] проанализировали 10 608 сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВП, опубликованных с 1988 по 2000 г. Оказалось, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Так, жалобы на нимесулид предъявляли 10,4% пациентов, в то время как на диклофенак — 21,2%, на кетопрофен — 21,7%, на пироксикам — 18,6%.

Сравнительный риск ЖКТ-кровотечения при использовании нимесулида в реальной клинической практике оценивался в масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. [55]. В этой работе был использован анализ 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 7193 пациента без данного осложнения. Согласно полученным данным, нимесулид отличался большей безопасностью, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, относительный риск кровоточения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, для мелоксикама — 5,7, а для рофекоксиба — 7,2.

Не так давно опубликовано масштабное исследование J. Castellsague и соавт. [56], в котором оценивалась безопасность нимесулида. Эпидемиологи определяли риск ЖКТ-кровотечений при использовании различных НПВП в ряде регионов Италии с 2001 по 2008 г. (всего 588 827 лиц, принимавших НПВП, 3031 эпизод ЖКТ-кровотечений). Для нимесулида риск оказался минимальным: ОШ — 1,53; ниже он был только при использовании целекоксиба — 1,53. Для напроксена он составил 2,74, для ибупрофена — 3,04, для диклофенака — 3,24, для эторикоксиба — 3,27, для мелоксикама — 4,47, для кетопрофена — 5,45.

По мнению ведущих европейских экспертов, которое прозвучало на совещании в 2015 г., нимесулид по соотношению высокой анальгетической активности и относительно низкому риску НР может считаться одним из наиболее удачных средств для лечения острой боли [57].

Этот препарат остается одним из самых популярных НПВП в России. Его успешное применение продемонстрировано в обзоре отечественных клинических исследований, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность нимесулида. С 1995 по 2009 г. в нашей стране выполнена 21 работа, в которой оценивалось действие нимесулида в дозе от 200 до 400 мг/сут при использовании от 7 дней до 1 года (всего 1590 больных). Были представлены пациенты с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, а также перенесшие стоматологические операции и страдающие урологической патологией. Активный контроль составили больные, которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол, а также гомеопатический препарат артрофен (n=526).

Суммарно нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их. В среднем более чем у 50% больных от-

ЛЕКЦИЯ

мечено значительное улучшение. При оценке безопасности показано, что нимесулид существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки; повышение артериального давления, гепатотоксические реакции; при его использовании реже возникала потребность в прерывании терапии [58].

Важное условие успешного применения любого лекарства — уверенность в его качестве и доверие врачей, особенно это касается широкого спектра генериков коммерческих препаратов. Данное положение справедливо и для нимесулида: до настоящего времени многие российские врачи предпочитают назначать нимулид¹, первый генерик этого препарата, появившийся на российском рынке 22 года назад (в 1995 г.). В недавно опубликованном обзоре известные эксперты-ревматологи Г.Р. Имамединова и Н.В. Чичасова [59] приводят развернутый анализ отечественных исследований, в которых использовался этот препарат, и дают высокую оценку его эффективности и безопасности.

Важным компонентом лечения хронической боли при ОА (а по мнению многих экспертов, и при НБС) является использование медленноразвивающихся противовоспалительных средств (хондропротекторов). Среди препаратов этого ряда нужно отметить диацереин (Д), обладающий свойствами антагониста ИЛ-1 β и способный замедлять разрушение суставного хряща и резорбцию субхондральной кости [60–63]. Эффективность Д как симптоматического и структурно-модифицирующего средства доказана в серии хорошо организованных РКИ и признается многими зарубежными экспертами [64]. В частности, Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), недавно представившее алгоритм ведения больных ОА, выпустило специальную обзорную статью, посвященную Д. Скрупулезно рассматривая его клинические параметры, эксперты ESCEO делают вывод: «...подобно другим SYSADOA, ESCEO определяет Д как фоновое лечение первой линии при остеоартрите...» («...similarly to other SYSADOAs, the ESCEO positions diacerein as a first-line pharmacological background treatment of osteoarthritis...») [65].

Клинические преимущества и растущая популярность Д привели к появлению на фармакологическом рынке нескольких его генериков. Одним из них является Артрокер^{®2}, который сегодня широко используется в российской медицинской практике, а его клинические достоинства подтверждены серией клинических исследований [60]. Так, С.А. Лапшина и соавт. [66] назначали Д в дозе 100 мг/сут 24 больным гонартрозом, испытывавшим выраженную суставную боль. Все больные на момент включения в исследование регулярно принимали НПВП. Через 1 мес терапии боль при ходьбе (по ВАШ, мм) уменьшалась с 61,3 до 23,2 мм, а суммарный индекс WOMAC снизился на 51,1%. У половины пациентов удалось отменить НПВП. Суммарно эффективность Д была оценена как хорошая у 58,8% больных. Серьезных НР не отмечено, лишь у 2 больных возникла тошнота и у 1 — изжога.

Н.К. Заигрова [67] оценила действие Д² у 20 больных гонартрозом, принимавших НПВП «по требованию». Конт-

рольную группу составили 20 больных, получавших только НПВП. Через 3 мес лечения в основной группе, в отличие от контрольной, отмечалось достоверно большее улучшение по таким параметрам, как боль (по ВАШ) и качество жизни (по SF-36). На фоне приема Д удалось отменить НПВП у 22% больных, в контрольной группе таких пациентов не было. Побочные эффекты в основной группе носили легкий, обратимый характер, в то время как в контрольной группе у 3 больных терапия была прервана из-за развития НПВП-гастропатии.

В оригинальном исследовании И.А. Стародубцевой и соавт. [68] Д использовался у больных с вторичным ОА, который развился на фоне РА. Д в дозе 100 мг/сут был назначен на 2 нед 17 больным, которые при этом получали метотрексат и НПВП. Контроль составили 16 больных соответствующего возраста и пола, леченные только метотрексатом и НПВП. За время наблюдения были отмечены определенные сдвиги в состоянии больных, в том числе в уровне боли и показателях активности. Эти данные позволили авторам говорить о целесообразности включения Д в схему лечения подобных пациентов.

Интересные данные получены в работе Л.В. Лучихиной и Д.Е. Каратеева [69], которые сравнили эффективность трех различных препаратов: Д 100 мг/сут, гиалуроновой кислоты (3 еженедельные в/с инъекции) и диклофенака 75 мг/сут у 192 больных ОА. Через 2 мес лечения суставная боль значительно уменьшилась во всех трех группах: на 92; 92,8 и 92% соответственно. Однако после отмены терапии к 12-й неделе у пациентов, получавших диклофенак, интенсивность боли быстро достигла прежнего уровня. Этого не отмечалось в группах Д и гиалуроновой кислоты. Переносимость Д оказалась существенно лучше, чем диклофенака: из-за НР лечение диклофенаком было прервано у 7 больных, Д — у 10.

Совсем недавно опубликованы данные исследования Е.П. Шараповой и соавт. [70], в котором изучалась эффективность Д² у больных ОА тазобедренного сустава. 30 больных в течение 4 мес получали Д 100 мг/сут, при этом результаты лечения оценивались в ходе всего периода активной терапии и через 2 мес после ее прекращения. По всем параметрам оценки (уровень боли, скованность и функциональное состояние) получено значимое улучшение. Так, индекс WOMAC боль исходно составил 245,6 $\pm$ 64,3, через 1 мес — 208,5 $\pm$ 58,6, через 4 мес — 145,0 $\pm$ 66,8, через 2 мес после прекращения приема Д — 142,5 $\pm$ 67,3 мм (во всех случаях различия достоверны). Важно отметить хорошую переносимость терапии — лишь у 1 больного ее пришлось прервать из-за развития тошноты.

Разумеется, представленные здесь российские работы имели открытый характер и включали относительно небольшие группы пациентов, что отчасти ограничивает их доказательность. Тем не менее полученные результаты — это ценный опыт, который оправдывает широкое использование Д в реальной практике и определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Преодоление проблемы неудовлетворенности лечением зависит от индивидуализации подхода и проведения

¹Нимулид, таблетки («Панацея Биотек Лтд», Индия, рег. уд. № П №011525/02. Эксклюзивный поставщик — ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

²Артрокер, капсулы 50 мг («Микро Лабс Лимитед», Индия, рег. уд. ЛСР-007748/09. Эксклюзивный поставщик — ЗАО «КОРАЛ-МЕД», Россия).

ЛЕКЦИЯ

комплексной патогенетически обоснованной терапии СМБ. НПВП и медленнодействующие противовоспалительные средства — это препараты, с которых следует начинать лечение СМБ при ОА и НБС. Если первые дают быстрое, но нестойкое улучшение, то эффект вторых развивается постепенно, нарастает со временем и сохраняется даже после прекращения их приема.

Сохранение боли на фоне приема НПВП и медленнодействующих противовоспалительных средств требует подключения к терапии препаратов с иным механизмом действия — миорелаксантов, опиоидных анальгетиков (наиболее целесообразно применение СИОЗС, в частности трамадола

и тапентадола), локальных инъекций ГК, местных анестетиков и др. Конечно, нельзя забывать и о нефармакологических методах: физиотерапии и методах психологической коррекции.

Практикующие врачи нуждаются в удобном и простом, предназначенном для повседневной работы алгоритме мультимодальной аналгетической терапии. Этот вопрос привлекает внимание многих специалистов и уже рассматривался при создании междисциплинарного консенсуса по лечению СМБ [71]. Тем не менее нужны дальнейшие исследования для решения этой актуальной медицинской и социальной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
3. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
4. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
5. Cohen E, Lee YC. A Mechanism-Based Approach to the Management of Osteoarthritis Pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Dec;13(6):399-406. doi: 10.1007/s11914-015-0291-y.
6. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2017 May 11;18(5). pii: E1028. doi: 10.3390/ijms18051028.
7. Ackermann PW, Franklin SL, Dean BJ, et al. Neuronal pathways in tendon healing and tendinopathy — update. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jun 1;19:1251-78.
8. Carniglia L, Ramirez D, Durand D, et al. Neuropeptides and Microglial Activation in Inflammation, Pain, and Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5048616. doi: 10.1155/2017/5048616. Epub 2017 Jan 5.
9. Straub RH, Bijlsma JW, Masi A, Cutolo M. Role of neuroendocrine and neuroimmune mechanisms in chronic inflammatory rheumatic diseases — the 10-year update. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):392-404. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.008. Epub 2013 May 31.
10. Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):151-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003. Epub 2016 Apr 27.
11. Bicket MC, Gupta A, Brown CH, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the «control» injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013 Oct;119(4):907-31. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829c2ddd.
12. Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural Injections for Lumbar Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2016 Mar;19(3):E365-410.
13. Englbrecht M, Tarner I, van der Heijde D, et al. Measuring Pain and Efficacy of Pain Treatment in Inflammatory Arthritis: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335.
14. Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):593-607.
15. Stauffer M, Taylor S, Watson D, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926. Epub 2011 May 5.
16. Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 Aug;8(4):283-91.
17. Dworkin RH, Jensen MP, Gould E, et al. Treatment satisfaction in osteoarthritis and chronic low back pain: the role of pain, physical and emotional functioning, sleep, and adverse events. *J Pain*. 2011 Apr;12(4):416-24. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.009.
18. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. Epub 2005 Aug 10.
19. Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011 Feb;27(2):463-80. doi: 10.1185/03007995.2010.542136. Epub 2011 Jan 11.
20. Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, et al. Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):270-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu332. Epub 2014 Aug 23.
21. Laires PA, Lains J, Miranda LC, et al. Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017 May–Jun;57(3):229-237. doi: 10.1016/j.rbre.2016.11.005. Epub 2016 Dec 5.
22. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
23. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
24. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
25. Leighton R, Akemark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.04.008.

ЛЕКЦИЯ

- 2013.10.009. Epub 2013 Nov 1.
26. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):291-304. doi: 10.1177/1759720X13508508.
27. Knezevic NN, Tverdohele T, Knezevic I, Candido KD. Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(9):1475-92. doi: 10.1517/17425255.2015.1072169. Epub 2015 Jul 29.
28. Santos J, Alarcao J, Fareleira F, et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 27;(5):CD009923. doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
29. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
30. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72.
31. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163-9. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):163-9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2013-645
32. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):344-52. doi: 10.1002/art.24096
33. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
34. Miller CG, Guermazi A, Roemer F. The current status of imaging in anti-NGF clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23 Suppl 1:S3-7. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.002
35. Ekman EF, Gimbel JS, Bello AE, et al. Efficacy and safety of intravenous tanezumab for the symptomatic treatment of osteoarthritis: 2 randomized controlled trials versus naproxen. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2249-59. doi: 10.3899/jrheum.131294. Epub 2014 Oct 1.
36. Spierings EL, Fidelholtz J, Wolfram G, et al. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain*. 2013 Sep;154(9):1603-12. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035. Epub 2013 Apr 22.
37. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
38. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E45-60.
39. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Feb;29(1):6-19. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.024. Epub 2015 May 23.
40. Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain. *Pain Pract*. 2012 Jul;12(6):457-68. doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00524.x. Epub 2012 Jan 9.
41. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
42. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
43. 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.)].
44. Балабанова РМ, Белов БС, Чичасова НВ и др. Эффективность нимесулида при ревматоидном артрите. Фарматека. 2004;(7):55-8. [Balabanova RM, Belov BS, Chichasova NV, et al. Effectiveness of nimesulide in rheumatoid arthritis. *Farmateka*. 2004;(7):55-8. (In Russ.)].
45. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1161-70.
46. 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
47. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes J., et al. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):393-8.
48. Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, et al. Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in-vitro study of inhibition of collagenase activity. *J Pharm Pharmacol*. 1998 Dec;50(12):1417-23.
49. Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:33-8.
50. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579-85.
51. Lüscher 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.
52. Husskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res* 1999;60:253–65. doi.org/10.1016/S0011-393X(99)80002-2
53. Krieger 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.
54. 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.
55. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20.
56. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-75.
57. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role

ЛЕКЦИЯ

- of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(1):23–36.
58. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. The Russian experience of use of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum.* 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].
59. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид. *Современная ревматология.* 2017;11(2):80–7. [Imamedinova GR, Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: A focus on nimesulide. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):80–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-80-87
60. Балабанова РМ. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). *Современная ревматология.* 2015;9(3):30–2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(3):30–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-30-32
61. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf.* 2015 Mar;38(3): 245–52. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.
62. Mohan GC, Zhang H, Bao L, et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Mar 21;12(3):e0173981. doi: 10.1371/journal.pone.0173981. eCollection 2017.
63. Permuy M, Guede D, Lopez-Pena M, et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res.* 2015 Jul 2;11:143. doi: 10.1186/s12917-015-0458-x.
64. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Mo?a Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
65. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
66. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Салихов ИГ, Васильев АГ. Оценка эффективности и безопасности препарата артрокер (диацереин) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. *Современное искусство медицины.* 2011(2):29–33. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Salikhov IG, Vasil'ev AG. The efficacy and safety of artroker (diacerein) in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennoe iskustvo meditsiny.* 2011(2):29–33. (In Russ.)].
67. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов. *Современная ревматология.* 2013;7(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare® for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
68. Стародубцева ИА, Васильева ЛВ, Никитин АВ. Терапевтический подход с использованием препарата артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом. *Клиническая геронтология.* 2013(5):49–51. [Starodubtseva IA, Vasil'eva LV, Nikitin AV. Therapeutic approach with the use of Arthrocare in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2013(5):49–51. (In Russ.)].
69. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. *Современная ревматология.* 2016;10(1):21–5. [Luchikhina LV, Karateev DE. Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):21–5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-21-25
70. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диацереина у больных остеоартрозом тазобедренных суставов. *Медицинский совет.* 2017(1):84–9. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii sovet.* 2017(1):84–9. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-84-89
71. 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. Obshchie printsipy lecheniya skeletno-myshechnoi boli: mezhdistiplinarnyi konsensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247–65. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265

Поступила 27.07.2017

Исследование поддержано ЗАО «КОРАЛ-МЕД». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы)

Каратеев Д.Е.^{1,1а}, Мазуров В.И.², Зонина Е.В.³, Несмеянова О.Б.⁴, Плаксина Т.В.⁵, Кречикова Д.Г.⁶, Решетько О.В.⁷, Денисов Л.Н.¹, Гордеев И.Г.⁸, Покровская Т.Г.⁹, Антипова О.В.¹⁰, Кропотина Т.В.¹¹, Поварова Т.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Ушакова Е.Н.¹⁴, Сорока Н.Ф.¹⁵, Пристром А.М.¹⁶, Еремеева А.В.¹⁷, Черняева Е.В.¹⁷, Иванов Р.А.¹⁷, Усачева Ю.В.¹⁷

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ^{1а}ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия; ⁴ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ⁵ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия; ⁶НУЗ «Отделенческая больница на ст. «Смоленск» ОАО «РЖД», Смоленск, Россия; ⁷ГБУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия; ⁸ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» ДЗ г. Москвы, Москва, Россия; ⁹ФГАУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия; ¹⁰ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия; ¹¹БУЗ ОО «Областная клиническая больница», Омск, Россия; ¹²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции «Саратов» ПАО «РЖД», Саратов, Россия; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁶УЗ «1-я городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь; ¹⁷ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия. ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ^{1а}129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³630099, Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42; ⁴454076, Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁵603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190; ⁶214025, Смоленск, 1-й Краснофлотский переулок, 15; ⁷410053, Саратов, Смирновское ущелье, 1; ⁸111539, Москва, ул. Вешняковская, 23; ⁹308015, Белгород, ул. Победы, 85; ¹⁰664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118; ¹¹644111, Омск, ул. Березовая, 3; ¹²410004, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7; ¹³660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ¹⁴190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30А; ¹⁵220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8; ¹⁶220013, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 64; ¹⁷198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

В статье приведены результаты международных, многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований (КИ) I и III фазы биоаналога инфликсимаба (ИНФ) — BCD-055. Представлены сравнительные данные о фармакокинетики (ФК), эффективности и безопасности BCD-055 и оригинального препарата у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Цель исследования: КИ I фазы ASART-1 проводилось для доказательства фармакокинетической эквивалентности и равной безопасности препаратов BCD-055 и Ремикейд® (РЕМ), КИ III фазы ASART-2 — для установления не меньшей эффективности и равной безопасности препарата BCD-055 в сравнении с препаратом РЕМ у больных активным АС.

Пациенты и методы. Критерии включения и исключения в обоих исследованиях, основные методики обследования, схема применения препаратов были аналогичными. Всего в анализ включено 199 пациентов. В результате рандомизации (1:1 в ASART-1, 2:1 в ASART-2) пациенты были распределены на две группы и получали BCD-055 или оригинальный препарат в дозе 5 мг/кг на 0—2—6-й неделе, затем каждую 8-ю неделю. Первичной конечной точкой для оценки ФК были: площадь под кривой «концентрация — время» до достижения равновесного состояния ($AUC_{(0-\infty)}$), максимальная концентрация ИНФ в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$). Эффективность оценивалась по достижению критерия ASAS20 на 30-й неделе. Безопасность препаратов определяли по общей частоте случаев развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений (НЯ), частоте случаев НЯ 3—4-й степени токсичности, случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине развития НЯ и СНЯ.

Результаты. В анализ ФК (ASART-1) был включен 81 пациент, в анализ эффективности и безопасности (ASART-2) — 199.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значения $AUC_{(0-100)}$ составляли $25\,420\,996,25 \pm 11\,635\,015,74$ (нг/мл) · ч для BCD-055 и $26\,114\,705,71 \pm 121\,023\,76,9$ (нг/мл) · ч для оригинального ИНФ ($p > 0,05$). $C_{max,ss}$ после введения BCD-055/РЕМ равнялась $122\,752\,994\,01 - 151\,553$ и $119\,844\,98\,120 - 132\,772$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). ASAS20 на 30-й неделе достигли 81,30 и 67,74% пациентов в группе BCD-055 и РЕМ соответственно ($p = 0,061$). При анализе дополнительных конечных точек (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически измененных суставов) достоверных различий в эффективности между группами биоаналога и оригинального препарата не выявлено. На протяжении исследования какие-либо НЯ зарегистрированы у 48,48 и 58,21% пациентов в группах BCD-055 и РЕМ соответственно. Инфузионная реакция развилась у 1 (0,76%) пациента в группе BCD-055 и у 1 (1,49%) в группе препарата сравнения ($p = 1,000$).

Выводы. Параметры ФК были эквивалентны для BCD-055 и оригинального ИНФ, препарат BCD-055 характеризовался не меньшей эффективностью и равной безопасностью по сравнению с оригинальным ИНФ при применении у пациентов с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инфликсимаб (Ремикейд®); биоаналог; BCD-055.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14–25.

Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies)

Karateev D.E.^{1,1a}, Mazurov V.I.², Zonova E.V.³, Nesmeyanova O.B.⁴, Plaksina T.V.⁵, Krechikova D.G.⁶, Reshetko O.V.⁷, Denisov L.N.¹, Gordeev I.G.⁸, Pokrovskaya T.G.⁹, Antipova O.V.¹⁰, Kropotina T.V.¹¹, Povarova T.V.¹², Shesternya P.A.¹³, Ushakova E.N.¹⁴, Soroka N.F.¹⁵, Pristrom A.M.¹⁶, Ereemeeva A.V.¹⁷, Chernyaeva E.V.¹⁷, Ivanov R.A.¹⁷, Usacheva U.V.¹⁷

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ^{1a}Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia; ³City Clinical Polyclinic One, Novosibirsk, Russia; ⁴Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ⁵N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; ⁶Sectional Hospital at the Smolensk Station, OAO «RZhD», Smolensk, Russia; ⁷Saratov Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; ⁸O.M. Filatov Moscow City Clinical Hospital 15, Moscow, Russia; ⁹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; ¹⁰Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia; ¹¹Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; ¹²Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station OAO «RZhD», Saratov, Russia; ¹³prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁴Clinical Rheumatology Hospital 25, Saint-Petersburg, Russia; ¹⁵City Clinical Hospital Nine, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁶City Clinical Hospital One, Minsk, Republic of Belarus; ¹⁷JSC «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia.

^{134A}, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ^{1a}129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2; ³⁴¹, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³⁴², Serebrennikovskaya St., Novosibirsk 630099; ⁴⁷⁰, Vorovsky St., Chelyabinsk 454076; ³¹⁹⁰, Rodionov St., Nizhny Novgorod 603126; ⁶¹⁵, 1st Krasnoflotskiy Ln., Smolensk 214025; ⁷¹, Smirnovskoe ushelie, Saratov 410053; ⁸²³, Veshnyakovskaya Str., Moscow 111539; ⁸⁵, Pobedy Str., Belgorod 308015; ¹⁰¹¹⁸, Baikalskaya St., Irkutsk 664046; ¹¹³, Berezovaya St., Omsk 644111; ¹²⁷, 1st Stations Proezd, Saratov 410004; ¹³¹, Partizana Zheleznyaka St, Krasnoyarsk 660022, Russia; ^{1430A}, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint-Petersburg 190068; ¹⁵⁸, Semashko St., Minsk, Republic of Belarus 220045; ¹⁶⁶⁴, Nezavisimosti Pr., Minsk, Republic of Belarus 220013; ^{1734A}, Svyaz St., Strelnya, Saint Petersburg 198515.

This article presents results from two clinical trials of infliximab biosimilar, BCD-055, including comparative data on the pharmacokinetics (PK), efficacy and safety of BCD-055 and innovator infliximab (IFX) in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Objective: The purpose of phase I clinical study ASART-1 was to evaluate the pharmacokinetic and safety profile of BCD-055 and to prove its equivalence with Remicade®, phase III study ASART-2 was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of BCD-055 in comparison with Remicade® in patients with active AS.

Patients and methods: Both studies were conducted as international multi-center randomized double-blind studies in direct comparison with innovator IFX. Inclusion and exclusion criteria, main examination methods, and drug regimens were the same in both trials. A total of 199 patients were enrolled in the studies. After the screening, the patients were stratified by CRP and BASDAI score, randomized (1:1 ratio in ASART-1; 2:1 ratio in ASART-2) into 2 arms and received BCD-055 or innovator IFX at a dose 5 mg/kg IV at 0, 2, 6 and then every 8 weeks (up to week 54). The primary endpoint for PK profile evaluation was the area under the concentration-time curve ($AUC_{(0-100)}$), maximum serum concentration of infliximab at steady state $C_{max,ss}$. Efficacy was assessed by achieving ASAS20 at week 30, the endpoints for safety profile were the incidence of adverse events and serious adverse events during the maintenance-dosing phase and withdrawals from the study due to the safety reasons.

Results: A total of 81 patients (ASART-1 study) were included in PK analysis, 199 patients were in efficacy and safety analysis. $AUC_{(0-100)}$ value were $25,420,996.25 \pm 11,635,015.74$ (ng/ml) $C_{max,ss}$ for BCD-055 and $26,114,705.71 \pm 12,102,376.9$ (ng/ml) · h for INF innovator ($p > 0.05$). $C_{max,ss}$ for BCD-055/Remicade® was $122,752\,994\,01 - 151,553$ ng/ml and $119,844\,98\,120 - 132,772$ ng/ml, respectively ($p > 0.05$). ASAS20 was achieved at week 30 by 81.30% of the patients in the BCD-055 group, and 67.74% in the INF innovator group ($p = 0.061$). The analysis of secondary endpoints (BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, quality of life, chest excursion, and number of pathologically changed joints) showed no difference between the biosimilar and innovator groups. BCD-055 and innovator IFX showed highly similar safety profiles in both studies without cases of unexpected toxicity. The rates of AEs were equivalent for both drugs and were 48.48% and 58.21% of patients in the BCD-055 and Remicade®, respectively.

Conclusion: BCD-055 is found to be equivalent in terms of PK, and showed the similarity in efficacy and safety profile compared with innovator IFX in patients with active AS.

Key words: ankylosing spondylitis; infliximab; Remicade®; biosimilar; BCD-055.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-14-25>

Фактор некроза опухоли (ФНО) α является плеiotропным цитокином, играющим ключевую роль в поддержании гомеостаза и патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний [1]. Прошло 40 лет с момента описания фактора сыворотки, вызывающего некроз опухолей, 30 лет после клонирования и очистки ФНО и почти 20 лет после одобрения первого препарата, ингибирующего ФНО α [1, 2]. ФНО α — один из наиболее мощных индукторов воспалительного ответа, ключевой регулятор врожденного иммунитета, он играет важную роль в регуляции Th1-иммунного ответа против внутриклеточных бактерий и некоторых вирусных инфекций. Нарушение иммунорегуляторной активности ФНО α может приводить к широкому спектру патологических процессов, включая иммуновоспалительные заболевания [3].

В 1992 г. химерные моноклональные антитела (мАТ) к ФНО α — инфликсимаб (ИНФ) — были впервые применены для лечения ревматоидного артрита (РА) у человека, а в 1999 г. ИНФ был официально разрешен для клинического применения у пациентов с РА. Препараты класса ингибиторов ФНО α (иФНО α) фактически являются родоначальниками генно-инженерной биологической терапии иммуновоспалительных заболеваний [3]. ИНФ представляет собой химерные антитела, на 25% состоящие из мышинных аминокислот (Vh- и VI-домены) и на 75% — из аминокислот человека (ChI- и Fc-константный участок молекулы IgG). На фоне лечения ИНФ наблюдается снижение сывороточной концентрации интерлейкина (ИЛ) 6, 1, коррелирующее со снижением уровня острофазовых белков и медиаторов (ИЛ8, металлопротеиназ, оксида азота, коллагеназы, стромелизина), участвующих в развитии воспаления и повреждении тканей [3]. В настоящее время ИНФ применяется также для лечения заболеваний из группы спондилоартритов (анкилозирующий спондилит — АС, псориатический артрит — ПсА), псориаза, ювенильного идиопатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит).

Появление в клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) значительно повысило эффективность терапии, однако стоимость лечения также существенно возросла. Одним из решений проблемы доступности высокоэффективной терапии для большего числа пациентов является разработка более дешевых неоригинальных препаратов — биоаналогов ГИБП, обладающих параметрами эффективности, безопасности и иммуногенности, соответствующими таковым оригинального препарата [4–6]. Биоаналоги иФНО α уже разработаны и внедрены в клиническую практику [4].

Важно помнить, что биоаналоги не являются «дженериками» ГИБП, так как представляют собой крупные белковые молекулы сложной структуры, для создания которых используются живые клетки и ткани, при этом в процессе биотехнологического производства молекула может подвергаться структурным посттрансляционным изменениям

[7, 8]. В связи с этим биоаналоги часто также называют «биосимилярами» («biosimilars»), т. е. «биологически подобными» оригинальным препаратам веществами. Правила разработки и исследования биоаналогов регламентируются ведущими мировыми регуляторными системами, такими как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) и Федеральное агентство по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания США (FDA). Наиболее важным при исследовании биоаналогов является доклинический этап, на котором проводится тщательная оценка качества с изучением структуры белка, посттрансляционной модификации и функциональной активности препарата. В отличие от оригинальных ГИБП, при разработке которых большое внимание уделяется широкомасштабным рандомизированным плацебоконтролируемым исследованиям I, II и III фазы, программа клинических исследований биоаналогов менее обширна. Целью клинического исследования III фазы является доказательство эквивалентности биоаналога и оригинального препарата по эффективности, безопасности и иммуногенности у чувствительной категории пациентов [8, 9]. Правила разработки биоаналогов ГИБП являются достаточно жесткими и обеспечивают высокую степень их сопоставимости с оригинальным препаратом в отличие от ряда применяющихся преимущественно в странах третьего мира средств (так называемых *intended copies*), не прошедших соответствующих проверок [8].

В настоящее время в Европе уже одобрено три биоаналога ИНФ [10–12]. Отечественная компания ЗАО «БИОКАД» разработала собственный препарат ИНФ (BCD-055), являющийся биоаналогом оригинального препарата Ремикейд® (РЕМ). Комплексные физико-химические испытания, исследования биологической активности *in vitro* и *in vivo*, исследования фармакокинетики и токсичности у лабораторных животных, проведенные в прямом сравнении с оригинальным препаратом, свидетельствовали об отсутствии значимых различий в основных характеристиках и эффектах препаратов BCD-055 и РЕМ и позволили продолжить сравнительное изучение препарата BCD-055 и препарата РЕМ у человека с целью доказательства эквивалентности терапевтического действия у целевой популяции больных.

Цель исследования. В статье представлены данные КИ I и III фазы российского биоаналога ИНФ (BCD-055), задачей которых являлось доказательство сопоставимой фармакокинетики (ФК), эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-055 и оригинального ИНФ.

Пациенты и методы. ASART-1 и ASART-2 являются международными многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми исследованиями, проведенными в прямом сравнении с оригинальным препаратом. Исследования выполнены на базе 16 клинических центров России и Белоруссии. КИ I фазы ASART-1 проводилось с целью доказательства фармакокинетической эквивалентности и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

равной безопасности препаратов BCD-055 и PEM, период наблюдения составил 58 нед, КИ III фазы ASART-2 — с целью установления не меньшей эффективности препарата BCD-055 в сравнении с препаратом PEM при многократном применении, а также оценки безопасности BCD-055 у больных активным АС. К настоящему времени проанализирован основной этап исследования (30 нед), исследование продолжается. Всего в анализ включено 199 пациентов.

Критерии включения и невключения в оба исследования, основные методики обследования, схема применения препаратов были аналогичными. На основании скринингового обследования пациентов стратифицировали в зависимости от исходного уровня СРБ (нормальный/повышенный) и значения индекса BASDAI (4–6 баллов/>7 баллов), путем рандомизации распределяли в одну из двух групп (оригинальный ИНФ или биоаналог) в соотношении 1:1 в ASART-1 и 1:2 в ASART-2. Пациенты одной группы получали исследуемый препарат BCD-055 (ASART-1, n=45; ASART-2, n=132) в дозе 5 мг/кг в виде многократной внутривенной инфузии, пациенты другой группы — препарат сравнения PEM (ASART-1, n=46; ASART-2, n=67) в аналогичной дозе, в обеих группах препарат вводили на неделе 0–2–6–14–22–30–38–46–54.

Основные критерии включения в ASART-1, 2:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- диагноз АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, установленный не менее чем за 3 мес до момента скринингового обследования;
- BASDAI ≥ 4 при условии применения НПВП на протяжении 3 мес, предшествующих началу скринингового обследования;
- боль в спине, интенсивность которой ≥ 4 ед. при оценке по ранговой шкале (шкала от 0 до 10 ед.).

Основные критерии невключения:

- предшествующая терапия АС любыми ГИБП (включая иФНО α);
- тотальный анкилоз позвоночника;
- установленная гиперчувствительность к химерным белкам (мышь/человека) и любым компонентам исследуемых препаратов;
- гепатит В, активный гепатит С, ВИЧ-инфекция, сифилис, опоясывающий лишай;
- установленный диагноз туберкулеза, латентные формы туберкулеза;
- недавно перенесенные генерализованные инфекции или другие заболевания, которые повышают риск развития у больного нежелательных явлений (НЯ) в ходе применения исследуемой терапии или могут повлиять на оценку выраженности симптомов основного заболевания, маскировать, усиливать, изменять симптомы основного заболевания или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с таковыми при АС;
- масса тела >120 кг;
- использование глюкокортикоидов (ГК) в дозе >10 мг/сут в пересчете на преднизолон и внутрисуставное введение ГК менее чем за 4 нед до исследования, прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая гидроксихлорохин, хлорохин, сульфасалазин или метотрексат менее чем за 4 нед до исследования, лефлуномида

менее чем за 12 нед до исследования; алкилирующих агентов в любое время в течение 12 мес до начала исследования;

- наличие любых психических заболеваний, включая тяжелые депрессивные расстройства и/или суицидальные мысли;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 1 год до исследования;
- наличие злокачественных новообразований;
- вакцинация живыми или аттенуированными вакцинами в любое время в течение 8 нед до начала скринингового обследования;
- наркомания, алкоголизм;
- беременность и кормление грудью.

В ходе исследования ASART-1 и ASART-2 в качестве сопутствующей терапии запрещалось использование любых БПВП, таких как метотрексат и сульфасалазин. У пациентов, получавших БПВП, препараты отменяли при включении в исследование. Допускалось использование ГК перорально в стабильной дозе ≤ 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон), если ГК были назначены за 4 нед или более до включения в исследование. Допускалось участие в исследовании больных, не принимающих НПВП из-за их непереносимости или наличия противопоказаний.

ФК препаратов оценивалась по следующим основным параметрам: площадь под кривой «концентрация — время» до достижения равновесного состояния ($AUC_{(0-t_{max})}$), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$); и по дополнительным параметрам: суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию препарата (AUMC), константа элиминации (K_{el}), среднее время пребывания в организме молекулы препарата (MRT), общий клиренс (Cl) и объем распределения (V_d).

Эффективность терапии оценивалась путем определения частоты достижения ответа на терапию, соответствующего критерию ASAS20. Пациент считался достигшим ASAS20, если у него было зарегистрировано как относительное (равное 20%), так и абсолютное (равное 1 ед.), улучшение оценки по 3 из 4 критериев: оценка боли пациентом по числовой ранговой шкале (ЧРШ); оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ; оценка функциональной активности по индексу BASFI; оценка активности заболевания по индексу BASDAI. При этом не должно было регистрироваться как относительного (равного 20%), так и абсолютного (равного 1 ед.) ухудшения по одному оставшемуся критерию.

Для оценки достижения первичной конечной точки выполнялось сравнение значений описанных выше показателей на этапе скрининга и на момент 6-го визита (30-я неделя). Эффективность также оценивалась по таким показателям, как улучшение по критериям ASAS40, индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, изменения экскурсии грудной клетки, число болезненных периферических суставов (из 44), а также изменение качества жизни по результатам опросника SF36.

В основную популяцию для анализа эффективности (per protocol — PP) были включены все больные, прошедшие 30 нед исследования. Из 199 пациентов, вошедших в исследование и получивших хотя бы одно введение препарата, 13 были из-за развития НЯ/серьезных НЯ (СНЯ), по 1 пациенту в каждой группе выпали из-под наблюдения, 2 пациента

в группе исследуемого препарата прекратили участие в исследовании из-за низкой комплаентности, 1 — в связи с отзывом информированного согласия. Необходимо отметить, что из 13 пациентов, выбывших по причине НЯ/СНЯ, 4 пациента выбыли сразу после визита на 30-й неделе и были включены в популяцию для оценки эффективности РР. В целом популяцию РР составили 185 человек. Дополнительно эффективность оценивалась в популяции Intent-to-treat (ИТТ), т. е. у всех пациентов, получивших хотя бы одно введение ИНФ.

В анализ безопасности были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата BCD-055 или РЕМ ($n=199$). Безопасность препаратов оценивалась по общей частоте случаев развития СНЯ и НЯ, частоте случаев НЯ 3–4-й степени токсичности, включая отклонения лабораторных показателей у больных обеих групп на протяжении всего периода наблюдения. Оценивали также частоту случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ.

Иммуногенность определяли путем анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ), при обнаружении САТ определяли их нейтрализующую активность (нейтрализующая активность связывающих антител, нейтрализующие антитела — НАТ). Уровень САТ к ИНФ исследовали в Центральной лаборатории с использованием валидированных методов твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Выявление НАТ к ИНФ в сыворотке крови пациентов проводили с использованием валидированного клеточного метода на культуре клеток Hek-blue TNF- α Cells. Иммуногенность оценивали по доле больных в каждой группе, у которых были выявлены САТ и/или НАТ к ИНФ на этапе скрининга, на 14-й и 30-й неделях. В анализ были включены пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата, у которых было как минимум 2 образца сыворотки крови для исследования, один из которых взят на этапе скрининга. Данным условиям соответствовали 125 пациентов в группе BCD-055 и 63 пациента в группе РЕМ.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 и языка программирования для статистической обработки данных R.

Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения. Для данных, распределенных по нормальному закону распределения, использовались следующие критерии: двухвыборочный критерий Стьюдента и дисперсионный анализ; для данных, распределенных по закону, отличному от нормального, — критерии Манна–Уитни и Вилкоксона.

Для описания категориальных данных применяли проценты или доли. Статистическое сравнение категориальных данных проведено с использованием точного теста Фишера или критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие с обязательством придерживаться всех необходимых правил для настоящего клинического исследования. В анализ ФК были включены пациенты, у которых было пропущено/отсутствовало не более 2 образца крови для исследования показателей ФК: 40 пациентов из группы исследуемого препарата и 41 из

группы препарата сравнения. В анализ эффективности в популяции пациентов, завершивших анализируемый период 30 нед (популяция РР), было включено 185 пациентов: 123 из них входили в группу препарата BCD-055 и 62 — в группу РЕМ. Основные демографические характеристики и характеристики АС были сопоставимы у пациентов обеих групп (табл. 1). Оценка безопасности проводилась у больных, получивших хотя бы по одному введению ИНФ ($n=199$): 132 пациента в группе исследуемого препарата и 67 в группе препарата сравнения. Сопоставимым было число пациентов, имеющих сопутствующую патологию, при этом основную долю составляли заболевания сердечно-сосудистой системы, встречавшиеся более чем у 10% пациентов в каждой группе. Наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь (11,36% пациентов в группе препарата BCD-055 и 17,91% в группе препарата сравнения; $p=0,291$). Также распространенной сопутствующей патологией являлись заболевания желудочно-кишечного тракта, в подавляющем большинстве случаев представленные хроническим гастритом и гастродуоденитом (9,09 и 11,94% пациентов в группах исследуемого препарата и препарата сравнения соответственно; $p=0,702$), остальные заболевания наблюдались значительно реже.

Фармакокинетика

В ходе КИ ASART-1 получены доказательства эквивалентности фармакокинетических показателей препаратов BCD-055 и РЕМ как при однократном, так и при многократном введении. На рис. 1, 2 представлена динамика концентрации ИНФ при введении исследуемого препарата и препарата сравнения. Значения $AUC_{(0-tau)}$ (площадь под кривой концентрации ИНФ — время после 5-й инфузии препарата BCD-055 или препарата РЕМ в равновесном состоянии) составляли $25\,420\,996,25 \pm 11\,635\,015,74$ (нг/мл)·ч для ИНФ в группе исследуемого препарата и $26\,114\,705,71 \pm 12\,102\,376,9$ (нг/мл)·ч для ИНФ в группе препарата сравнения ($p>0,05$). Максимальные концентрации ИНФ в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$) после введения BCD-055/РЕМ составили $122\,752$ [99 401–151 553] и $119\,844$ [98 120–132 772] нг/мл соответственно ($p>0,05$). Рассчитанные 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних геометрических $C_{max,ss}$ препарата BCD-055 к $C_{max,ss}$ препарата РЕМ равнялись 90,16–117,32%; для $AUC_{(0-tau)}$ — 81,35–121,13%. Дополнительно были проанализированы 90% ДИ для отношений $AUC_{(0-336)}$ и C_{max} препаратов после однократного введения. Рассчитанный показатель $AUC_{(0-336)}$ после однократного введения составил $26\,839\,872$ [19 373 494–33 678 176] (нг/мл)·ч в группе BCD-055 и $26\,020\,048$ [21 199 944–32 359 816] (нг/мл)·ч в группе РЕМ ($p>0,05$). Максимальные концентрации ИНФ в сыворотке (C_{max}) после однократного введения равнялись $182\,655$ [129 407,5–270 056] нг/мл для исследуемого препарата и $183\,812$ [142 028–262 636] нг/мл для препарата сравнения ($p>0,05$). Рассчитанные 90% ДИ для отношения средних геометрических C_{max} препарата BCD-055 к C_{max} оригинального ИНФ составили 82,70–109,83%; для $AUC_{(0-336)}$ — 86,40–110,09%.

ДИ не выходят за установленные пределы биоэквивалентности (80–125%), следовательно, можно сделать заключение об эквивалентности фармакокинетических свойств препаратов BCD-055 и РЕМ как при однократном, так и при многократном внутривенном введении.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Основные демографические данные и характеристики заболевания у пациентов группы BCD-055 и PEM

Показатель	BCD-055 (n=123)	Группа (n=62)	p
Возраст, годы, среднее (СО)	38,2 (9,6)	39,0 (10,9)	0,633*
Европеоидная раса, n (%)	122 (99,19)	62 (100)	1,000***
Монголоидная раса, n (%)	1 (0,81)	0 (0,00)	1,000***
Мужчины, n (%)	93 (75,61)	45 (72,58)	0,789***
Женщины, n (%)	30 (24,39)	17 (27,42)	0,789***
Продолжительность заболевания, мес, медиана [Ир]	51,6 [20,0; 120,0]	36,5 [13,40; 88,0]	0,207**
Исходная оценка активности АС и функциональных нарушений, медиана [Ир]:			
BASDAI	6,3 [5,30; 7,40]	5,80 [5,10; 6,70]	0,067**
BASMI	4,0 [2,8; 5,0]	3,8 [2,4; 4,6]	0,510**
BASFI	4,9 [2,8; 6,1]	3,55 [1,9; 6]	0,109**
MASES	2 [1; 5]	3 [1; 5]	0,405**
Оценка активности заболевания пациентом (по ЧРШ), баллы, медиана [Ир]	7[6; 8]	7 [5; 8]	0,544**
Оценка боли пациентом (по ЧРШ), баллы, медиана [Ир]	7[5; 8]	7[5; 7]	0,276**
Оценка экскурсии грудной клетки, см, медиана [Ир]	2,9 [2; 4,3]	3,15 [2; 4,3]	0,573**
Число патологически измененных суставов, медиана [Ир]	2 [1; 6]	2 [0; 5]	0,611**
Предшествующая терапия АС, n (%):			
сульфасалазин	43 (34,96)	23 (37,10)	0,901****
метотрексат	16 (13,01)	9 (14,52)	0,956****
ГК	13 (10,57)	11 (17,74)	0,255****
лефлуномид	4 (3,25)	0	0,303***
антималярийные препараты	2 (1,63)	1 (1,61)	1,000***
азатиоприн	0	1 (1,61)	0,335***

Примечание. * – двусторонний критерий Стьюдента; ** – двусторонний критерий Манна–Уитни; *** – двусторонний точный критерий Фишера, **** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. СО – стандартное отклонение, Ир – интерквартильный размах.

Эффективность

Данные об эффективности, полученные в КИ ASART-2, продемонстрировали равную эффективность исследуемого препарата и препарата сравнения по всем оценочным критериям. Число пациентов, достигших ASAS20, было равнозначным в обеих группах и составило 100 (81,30%) и 42 (67,74%; $p=0,061$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса) в группах BCD-055 и PEM соответственно (рис. 3). Границы 95% ДИ для разницы пропорции пациентов, достигших ASAS20, в группах составляют [-1,18%; 28,29%] и находятся в пределах установленной протоколом границы не меньшей эффективности ($\delta=-17,5\%$), что является доказательством не меньшей эффективности исследуемого препарата BCD-055 в сравнении с оригинальным препаратом ИНФ.

Дополнительно проводилась оценка ASAS40, данные были сходны с таковыми для ASAS20: доля пациентов с АС, достигших улучшения, соответствующего ASAS40, была несколько выше в группе исследуемого препарата как на 14-й, так и на 30-й неделе (рис. 4). Однако эти различия не были статистически значимыми ($p>0,05$), что указывает на сопоставимость групп по анализируемому параметру на протяжении

30 нед исследования и сходный эффект препаратов ИНФ (исследуемого препарата и препарата сравнения) в отношении достижения ASAS20/40.

При анализе дополнительных конечных точек для оценки эффективности (индексы BASDAI, BASMI, BASFI, MASES, показатели качества жизни, экскурсия грудной клетки, счет патологически измененных суставов) было установлено, что каждый из анализируемых параметров характеризовался достоверным резким улучшением уже к моменту оценки на 14-й неделе, сохранявшимся вплоть до 30-й недели и имевшим одинаковую интенсивность как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения (табл. 2). Лишь по одному показателю (BASFI к 30-й неделе) динамика на фоне введения BCD-055 оказалась достоверно лучше, чем на фоне введения препарата сравнения, что в целом не меняет общую картину полной сопоставимости результатов лечения.

Безопасность

В ходе 30-недельного наблюдения исследуемый препарат и препарат сравнения продемонстрировали благоприят-

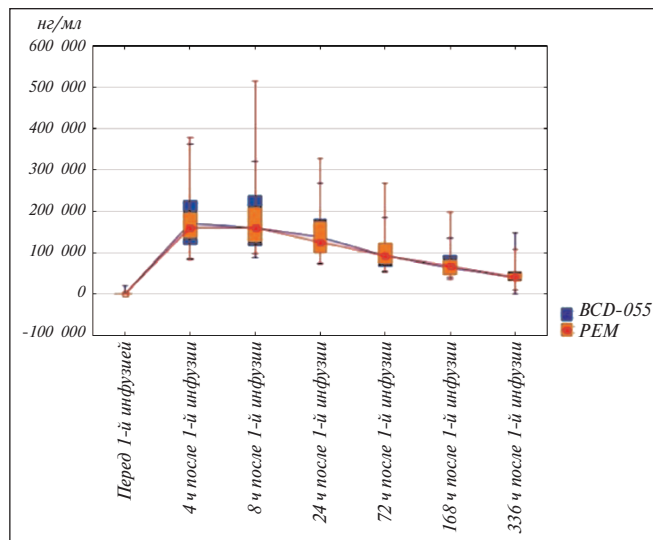


Рис. 1. Динамика концентраций ИНФ в крови пациентов после однократного введения препарата BCD-055 или PEM (приведены медианы с интерквартильным размахом, минимумы и максимумы)

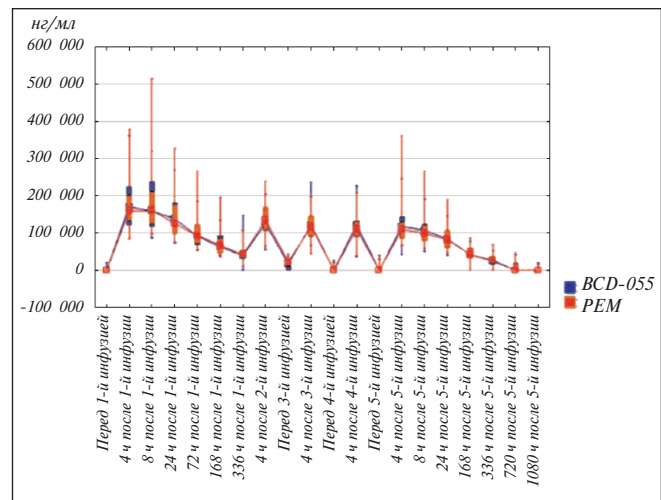


Рис. 2. Динамика концентраций ИНФ в крови пациентов при многократном введении препарата BCD-055 или PEM (приведены медианы с интерквартильным размахом, минимумы и максимумы)

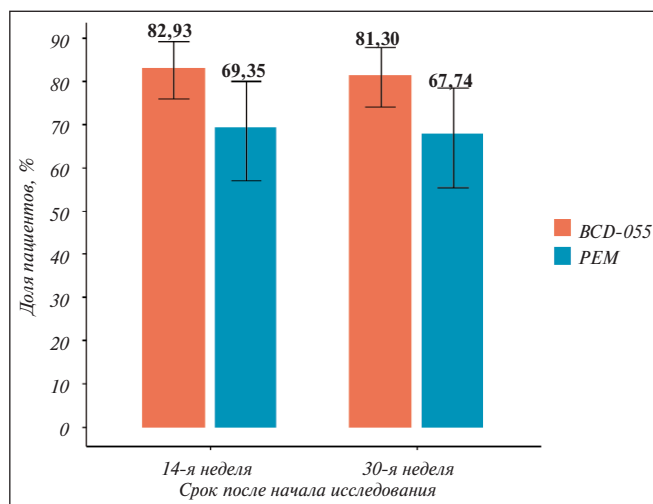


Рис. 3. ASART-2. Результаты оценки ASAS20 в популяции PP

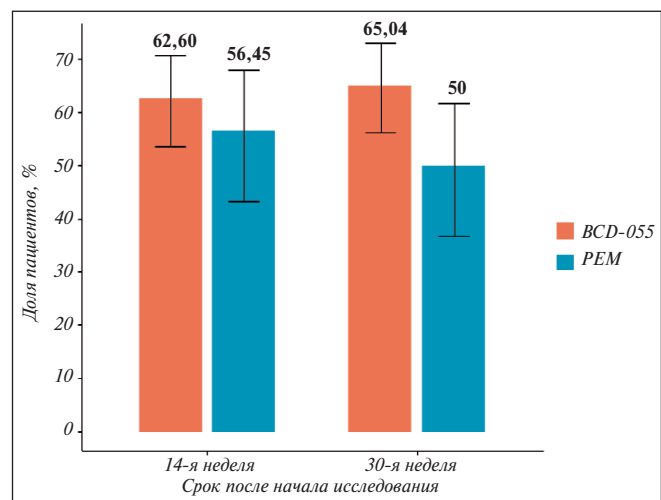


Рис. 4. ASART-2. Результаты оценки ASAS40 в популяции PP

ные профили безопасности и переносимости, по спектру НЯ достоверно не отличающиеся друг от друга. Не зарегистрировано ни одного случая летального исхода. Спектр зарегистрированных НЯ в целом соответствовал данным литературы и инструкции по медицинскому применению оригинального препарата ИНФ (PEM), т. е. все зарегистрированные НЯ были ожидаемыми.

В анализ безопасности ASART-2 были включены все больные, получившие хотя бы одно введение препарата BCD-055 или PEM ($n=199$). На протяжении исследования какие-либо НЯ возникли у 64 (48,48%) пациентов в группе препарата BCD-055 и у 39 (58,21%) в группе препарата PEM. Совокупная частота НЯ, связанных, по мнению исследователей, с проводимой терапией, составила 29 (21,97%) в группе препарата BCD-055 и 22 (32,84%) в группе препарата PEM ($p=0,137$). При этом совокупная частота НЯ 3–4-й степени, связанных, по мнению исследователей, с исследуемой терапией, составила 8 (6,06%) в группе препарата

BCD-055 и 5 (7,46%) в группе препарата PEM ($p=0,765$). На протяжении 30 нед исследования СНЯ (как связанные, так и не связанные с препаратом) были выявлены в общей сложности у 5 пациентов в группе исследуемого препарата и у 3 в группе препарата сравнения (причем у 1 пациента группы PEM зарегистрировано 2 СНЯ). Различий между группами в частоте СНЯ не установлено ($p=1,00$). Также не показано различий в частоте возникновения связанных с препаратом СНЯ, зафиксированных у 2 пациентов в группе BCD-055 и у 2 в группе PEM ($p=0,604$; табл. 3). Инфузионная реакция развилась у 1 пациента в каждой группе (0,76 и 1,49%, в группах исследуемого препарата и препарата сравнения; $p=1,000$), оба случая разрешились без последствий. У пациента в группе PEM по решению врача-исследователя лечение отменено, и пациент досрочно исключен из исследования.

Среди НЯ у пациентов в обеих группах наиболее часто регистрировалось повышение артериального давления (АД),

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика индексов активности, функциональных нарушений при АС и качества жизни в ходе исследования у пациентов группы BCD-055 ($n=123$) и PEM ($n=62$)

Индекс	Группа	Этап скрининга	р*	14-я неделя	р*	30-я неделя	р*
BASDAI	BCD-055 PEM	6,4 (1,4) 6,1 (1,4)	0,135	3,0 (1,7) 3,1 (1,8)	0,608	3,0 (1,9) 3,0 (2,1)	0,873
BASMI	BCD-055 PEM	4,4 (3,2) 4,5 (4,4)	0,326	3,3 (1,8) 3,3 (3,1)	0,287	3,0 (1,5) 3,0 (1,4)	0,477**
BASFI	BCD-055 PEM	4,6 (2,3) 4,2 (2,7)	0,211	2,3 (2,0) 2,4 (2,1)	0,805	2,1 (2,0) 3,0 (2,6)	0,046
MASES	BCD-055 PEM	2 (2,8) 3,4 (2,8)	0,345	0 (1,6) 1,3 (2,5)	0,682	0 (1,3) 0,9 (2,1)	0,559
SF-36:							
физический компонент	BCD-055 PEM	31,6 (8,0) 33,0 (8,0)	0,170	43,1 (9,0) 41,9 (9,4)	0,550	42,9 (9,6) 41,8 (9,4)	0,503
психологический компонент	BCD-055 PEM	41,6 (10,7) 44,7 (13,4)	0,113**	50,1 (9,5) 51,2 (9,1)	0,511	49,3 (9,8) 47,9 (9,9)	0,352
Экскурсия грудной клетки	BCD-055 PEM	3,1 (1,8) 3,6 (2,4)	0,165	4,0 (2,0) 4,1 (2,3)	0,819	4,2 (2,1) 4,3 (2,3)	0,975
Счет суставов (из 44)	BCD-055 PEM	4,0 (4,6) 4,3 (5,7)	0,633	1,5 (2,9) 1,8 (3,5)	0,530	1,3 (2,4) 2,3 (4,1)	0,545

Примечание. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение, СО); * – двусторонний критерий Манна–Уитни; ** – двусторонний критерий Стьюдента для независимых выборок.

Таблица 3. Общие данные о безопасности терапии в группе BCD-055 и группе PEM ASART-2

Отклонение	Группа		Группа		р*
	BCD-055 ($n=132$)	PEM ($n=67$)	BCD-055 ($n=132$)	PEM ($n=67$)	
	n	%	n	%	
Любые НЯ (в том числе СНЯ)	64	48,48	39	58,21	0,251**
Любые СНЯ	5	3,79	3	4,48	1,000*
НЯ, связанные с препаратом	29	21,97	22	32,84	0,137**
СНЯ, связанные с препаратом	2	1,52	2	2,99	0,604*
Любые НЯ/СНЯ 3–4-й степени тяжести	14	10,60	9	13,43	0,723**
НЯ 3–4-й степени тяжести, связанные с препаратом	8	6,06	5	7,46	0,765*
Отмена лечения вследствие НЯ/СНЯ	8	6,06	5	7,46	0,765*

Примечание. * – двусторонний точный критерий Фишера; ** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

у некоторых пациентов отмечено изолированное повышение систолического или диастолического АД. Также на протяжении исследования у ряда участников наблюдались проявления острой респираторной вирусной инфекции. Среди отклонений лабораторных показателей чаще всего регистрировались: повышение активности печеночных трансаминаз, лимфоцитоз, нейтропения и анемия. Прочие НЯ отмечены в единичных случаях. Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую и среднюю степень тяжести. Тяжелые НЯ (3–4-й степени) в основном были представлены нарушениями со стороны сердца и сосудов, проявляющимися повышением АД и коллапсом, лабораторными отклонениями в виде повышения активности печеночных трансаминаз, инфекционным поражением нижних дыхательных путей (пневмония), а также нарушением со стороны иммунной системы в виде системной красной волчанки (СКВ).

Частота СНЯ также была сопоставима в обеих группах: они отмечены у 5 (3,79%) и 3 (4,48%) пациентов в группе BCD-055 и в группе PEM. СНЯ в группе BCD-055 были представлены инфекционными осложнениями, потребовавшими госпитализации: внебольничная пневмония (степень связи с препаратом сомнительная), ангина (степень связи с препаратом – не связано), осложненная острая респираторно-вирусная инфекция (степень связи с препаратом возможная); у 1 пациента во время проведения первой инфузии BCD-055 развились симптомы коллапса, что потребовало реанимационных мероприятий (связь с препаратом определенная), СНЯ завершилось полным выздоровлением; у пациентки 46 лет через 12 дней после 2-й инфузии исследуемого препарата развились симптомы (лихорадка, скованность), также потребовавшие госпитализации, был установлен диагноз СКВ.

(степень связи с препаратом возможная). В группе РЕМ пациентка 41 года через 1 мес после 5-го введения ИНФ была госпитализирована по поводу двусторонней нижнедолевой пневмонии, в ходе госпитализации также был диагностирован агранулоцитоз. Таким образом, у 1 пациентки оба НЯ имели критерий серьезности и, по мнению исследователя, были обусловлены вторичным иммунодефицитом, степень причинно-следственной связи с терапией ИНФ расценена как возможная. У 1 пациента после 3 инфузий РЕМ впервые был диагностирован псориаз, что потребовало стационарного лечения, связь с препаратом расценена как возможная. Также в ходе исследования 1 пациент в результате дорожно-транспортного происшествия получил перелом правой ключицы, закрытую черепно-мозговую травму, что потребовало госпитализации. Состояние расценено как СНЯ, связи с исследуемой терапией не было.

Таким образом, СНЯ, зарегистрированные как в группе BCD-055, так и в группе сравнения, соответствовали данным о безопасности ИНФ. События, имевшие какую-либо связь с исследуемой терапией, были представлены инфекционными осложнениями и нарушениями иммунной системы, обусловленными проведением иммуносупрессивной терапии и известной иммуногенностью ИНФ.

Иммуногенность

Исследование иммуногенности продемонстрировало эквивалентную частоту формирования как САТ, так и НАТ к ИНФ в обеих группах. По результатам 30-недельного наблюдения за больными САТ были выявлены у 21 (16,80%) пациента в группе BCD-055 и у 10 (15,87%) пациентов в группе РЕМ ($p>0,05$); НАТ — у 2 (1,60%) и 3 (4,76%) пациентов соответственно ($p>0,05$). В целом формирование САТ и НАТ к ИНФ, в том числе влияющих на эффективность препарата, было ожидаемым и показано ранее в ходе исследований ИНФ [13–15]. Однако данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют предполагать наличие связи между формированием антител к ИНФ и отсутствием ответа на терапию только у 1 пациента. Таким образом, вероятнее всего, выявленные на данном этапе оценки САТ и НАТ к ИНФ не оказывали прямого влияния на эффективность исследуемой терапии как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения.

Обсуждение

В статье суммированы данные завершившегося исследования I фазы и основного этапа III фазы КИ биоаналога ИНФ у пациентов с АС.

Основные фармакокинетические показатели после как однократного, так и многократного введения BCD-055 и РЕМ изменялись аналогичным образом. 90% ДИ для отношения средних геометрических $AUC_{(0-tau)}$ и $C_{max,ss}$ составили 81,35–121,13 и 90,16–117,32% соответственно. Все значения находились в предопределенных пределах биоэквивалентности (80–125%), что подтверждает эквивалентность фармакокинетических свойств препарата BCD-055 и РЕМ.

Данные анализируемого 30-недельного периода демонстрируют схожий профиль эффективности и безопасности препаратов BCD-055 и РЕМ. Не было различий между группами в достижении первичной оценочной точки эффективности (ASAS20), динамике стандартных индексов активности АС

(ASAS40, BASDAI, MASES), функциональных нарушений (BASMI, BASFI, экскурсия грудной клетки), качества жизни (SF-36) в группах биоаналога и оригинального препарата.

Данные об эффективности BCD-055 также коррелируют с ранее полученными результатами для оригинального препарата в других КИ. В настоящем исследовании у пациентов, леченных BCD-055, улучшение по критериям ASAS20 и ASAS40 на 30-й неделе достигнуто в 81,3 и 65,0% случаев соответственно. Похожие данные представлены для оригинального ИНФ в исследовании ASSERT на 30-й неделе: 61,2% пациентов достигли ASAS20 и 47,0% — ASAS40 [16]. Медиана изменения индекса BASDAI в настоящем исследовании составила -3,4, BASFI — -2,3, BASMI — -0,8; похожие данные представлены для оригинального ИНФ в КИ ASSERT: -2,9, -1,7, -1,0 соответственно [16]. Обращают на себя внимание более низкие показатели ASAS20/40 для РЕМ в раннем исследовании ASSERT, что, вероятно, связано с различиями в популяции пациентов. В частности, средняя продолжительность заболевания до включения в КИ ASART составляла 3,7 года, а в исследовании ASSERT — 10,5 года. В настоящее время накопленный опыт применения ГИБП позволяет назначать эту терапию на более ранних стадиях АС и получать лучший эффект.

В ходе исследования профили безопасности препаратов BCD-055 и РЕМ были сопоставимы и соответствовали известным данным оригинального препарата. Среди НЯ, представляющих особый интерес, можно выделить манифестацию внескелетных проявлений АС, развитие аутоиммунных заболеваний, а также активацию туберкулезной инфекции.

В настоящем исследовании у 1 пациента после 3 инфузий РЕМ был диагностирован псориаз *de novo*. Развитие псориаза *de novo* и обострение псориаза являются известной парадоксальной реакцией при терапии иФНО α и описаны в литературе. По данным метаанализа, опубликованного в 2008 г., у 74 из 120 пациентов, у которых на фоне терапии иФНО α развился псориаз, он диагностирован впервые [17]. По данным Британского регистра, включавшего 9826 пациентов с РА, получавших иФНО α , псориаз возник у 25 пациентов, из них 50% получали адалимумаб, а остальные — ИНФ или этанерцепт [18]. В настоящем исследовании у пациента диагностирован распространенный псориаз кожи туловища и конечностей, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, псориаз волосистой части головы, алопеция — данная клиническая форма является самой распространенной. Это подтверждается результатами клинических наблюдений, согласно которым наиболее часто сообщалось о следующих формах псориаза на фоне терапии иФНО α : пустулезный (ладонно-подошвенный) псориаз — 56% случаев, вульгарный псориаз — 50%, каплевидный псориаз — 12%, более одного типа псориаза — 15% [19]. Французское исследование также показало, что большинство пациентов имели пустулезный псориаз, примерно половина из них получали ИНФ [20]. В другом исследовании зафиксировано развитие и пустулезного, и вульгарного псориаза, причем в 54% случаев при терапии ИНФ, в 34% — адалимумабом, в 7% — этанерцептом [21]. Предположительно, патогенетическим обоснованием развития псориаза на фоне терапии иФНО α является гиперпродукция интерферона α (ИФН α) и активация Th1-лимфоцитов. В норме ФНО α ингибирует активность дендритных клеток, которые являются основным источником ИФН α , на фоне терапии иФНО α возникает гиперпродукция ИФН α дендритными клетками с последующей

активацией Th1-лимфоцитов и синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ17, ФНО α). ИФН α также является индуктором некоторых рецепторов хемокинов на Т-клетках (CXCR3), которые индуцируют миграцию Т-клеток в кожу, тем самым поддерживая хроническое воспаление [22–24].

Зарегистрированный в настоящем КИ случай СКВ также не является неожиданной реакцией. Способность иФНО α индуцировать синтез аутоантител отмечена еще в первых клинических испытаниях ИНФ при РА [25]. Объединенный анализ этих исследований выявил выработку антител к двуспиральной ДНК у 22 (14%) из 156 пациентов, только у 1 из них развился обратимый волчаночно-подобный синдром [25]. Синтез аутоантител также был зарегистрирован у пациентов с АС, получавших иФНО α [26, 27]. По данным литературы, среди 233 случаев развития аутоиммунных заболеваний на фоне терапии иФНО α одним из наиболее частых был волчаночно-подобный синдром, который зарегистрирован у 94 пациентов, причем только 25 (35%) из них соответствовали критериям диагноза СКВ [28]. Среди иФНО α использовались: ИНФ у 47 (44%) пациентов, этанерцепт — у 37 (40%) и адалимумаб — у 15 (16%) [29]. Несмотря на способность иФНО α индуцировать синтез аутоантител, в большинстве случаев волчаночно-подобные синдромы разрешаются на фоне терапии ГК и после прекращения использования иФНО α [28]. Данные наблюдения подтверждают необходимость тщательного обследования и проведения дифференциальной диагностики, так как иФНО α индуцированная СКВ может быть как первичным заболеванием, так и манифестацией скрытого процесса [30].

В ходе проанализированного этапа КИ ASART не выявлено ни одного случая туберкулеза, однако выполненный на 30-й неделе исследования диаскинтест был положительным у 4 (3 (2,27%) пациентов в группе BCD-055 и у 1 (1,49%) в группе РЕМ ($p=1,000$). ФНО α является ключевым цитокином в формировании защиты организма человека от микобактерий туберкулеза [31, 32], при этом блокирование ФНО α приводит к повышенному риску реактивации латентного туберкулеза или развития нового туберкулезного процесса, которые являются класс-специфическими нежелательными реакциями для всей группы препаратов, ингибирующих ФНО α [33]. Как свидетельствует анализ ряда баз данных пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО α по поводу ревматических заболеваний, по частоте развития туберкулезной инфекции ИНФ занимает промежуточную позицию между адалимумабом и этанерцептом, и этот показатель колеблется от 54 (Система репортирования о нежелательных реакциях — Adverse Events Reporting System, AERS, FDA) до 136 (Британское исследование) и 187,5 (Французское ретроспективное исследование) на 100 тыс. пациентов [33]. Согласно существующим рекомендациям, все пациенты с ревматическими заболеваниями, которым планируется проведение биологической терапии, должны проходить скрининговое обследование на латентную туберкулезную инфекцию перед началом терапии, а затем каждые 6 мес на протяжении всего периода лечения [34].

Известно, что все ГИБП обладают потенциальной иммуногенностью, т. е. способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител, направленных против чужеродных эпитопов [35], что приводит к изменениям ФК, уменьшению концентрации ГИБП и снижению клинического ответа, а также может вызывать тяжелые инфузи-

онные реакции, увеличение риска тромбозомболических осложнений [3]. Иммуногенность препарата во многом зависит от структуры молекулы, химерные МАТ, к которым относится ИНФ, характеризуются более высокой иммуногенностью по сравнению с гуманизированными и полностью идентичными человеческими МАТ [36]. Так, частота обнаружения антител к препарату на фоне терапии ИНФ составляет от 12–44% у больных РА [36] до 29% у пациентов с АС [37]. По данным литературы, наличие антител к ИНФ у пациентов с АС коррелирует с низким уровнем препарата в крови, снижением ответа на терапию и большим риском инфузионных реакций [37], хотя этот негативный эффект значительно менее выражен, чем при РА. В исследовании ASART-2 иммуногенность биоаналога и оригинального препарата была аналогичной, что коррелирует с данными многолетнего изучения оригинального ИНФ. Однако доказательств прямого влияния выявления антител к препарату на эффективность терапии как в группе исследуемого препарата, так и в группе препарата сравнения не получено, возможно, это связано с ограниченным периодом наблюдения (30 нед).

Актуален вопрос о стоимости ГИБП, которая играет все большую роль при выборе препарата. Так, в Великобритании Национальный институт здравоохранения и ухода за больными (NICE) рекомендует использовать наиболее дешевый препарат [38]. В Европе проведен фармакоэкономический анализ, который продемонстрировал, что внедрение в клиническую практику биоаналога ИНФ (СТ-P13) позволяет снизить стоимость и повысить доступность генно-инженерной биологической терапии. Например, прекращение с РЕМ на СТ-P13 при РА при снижении стоимости по сравнению с оригинальным препаратом на 20 или 30% позволит сэкономить в течение 5 лет в Великобритании, Италии, Франции и Германии 233 млн и 433,5 млн евро соответственно [39]. Аналогичные расчеты проводились и в США: данные экономических моделей показывают, что применение биоаналогов позволит снизить стоимость лечения ГИБП в течение 10 лет на 40%, прямая экономия за 10 лет составит 44,2 млрд долл. США [40]. Стоит отметить, что снижение стоимости генно-инженерной биологической терапии направлено не столько на экономии средств, сколько на повышении доступности эффективного лечения и обеспечения им пациентов, так как удешевление означает возможность пролечить на 30–40% больше пациентов в рамках прежнего уровня финансирования.

Выводы. Представленные в настоящей публикации результаты исследований, полученные в ходе прямого сравнения препаратов у чувствительной популяции пациентов с АС, подтверждают эквивалентность параметров ФК, эффективности, безопасности и иммуногенности отечественного биоаналога (BCD-055) и оригинального ИНФ (РЕМ). Согласно руководству Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), при доказательстве сопоставимой эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога и оригинального препарата на популяции пациентов по одной нозологии возможна экстраполяция всех показаний оригинального препарата на показания биоаналога при условии, что заболевания имеют схожий патогенез и терапевтическое действие препарата осуществляется по одному механизму [41]. Таким образом, появление качественного биоаналога ИНФ позволит сделать эффективную терапию иммуновоспалительных заболеваний доступной для большего числа пациентов.

1. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(1):49-62. doi:10.1038/nrrheum.2015.169.
2. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-65. doi:10.1182/blood-2011-04-325225.
3. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
4. Dömer T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: Current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec;11(12):713-24. doi: 10.1038/nrrheum.2015.110. Epub 2015 Aug 18.
5. Dömer T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):322-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202715. Epub 2012 Dec 19.
6. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-640. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
7. Declercq P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs*. 2017 Apr;77(6):671-677. doi: 10.1007/s40265-017-0717-1.
8. Guideline on similar biological medical products. European Medical Agency. VHMP/437/04.London, 30 October 2005. <http://www.emea.eu.int>
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs), annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2013;977:53-89.
10. Generics and Biosimilars Initiative. Biosimilars approved in Europe. [February 24, 2017]. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
13. Eng GP, Bentzen K, Bliddal H, et al. Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:784825. doi: 10.1155/2015/784825. Epub 2015 Feb 11.
14. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
15. Bito T, Nishikawa R, Hatakeyama M, et al. Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):922-9. doi: 10.1111/bjd.12791.
16. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91.
17. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):1-14.
18. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288. Epub 2008 Apr 2.
19. Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Dec;40(3):233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003. Epub 2010 Jun 26.
20. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):700-6. Epub 2012 Oct 17.
21. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038. Epub 2011 Jul 14.
22. Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239. doi:10.1136/rmdopen-2015-000239.
23. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):996-1001. doi: 10.1002/art.23835.
24. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, et al. Cytokine imbalance with increased production of interferon- α in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor- α treatments. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):1081-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09329.x. Epub 2009 Jun 5.
25. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2383-90.
26. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1015-23. doi:10.1002/art.10876
27. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol*. 2008 Sep;28(5):445-55. doi: 10.1007/s10875-008-9214-3. Epub 2008 Jun 28.
28. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
29. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 233 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
30. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
31. Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002 May 1;168(9):4620-7.
32. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces

- CD8+ T cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009 May;119(5):1167-77. doi: 10.1172/JCI38482. Epub 2009 Apr 20.
33. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: From bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Aug;47(4):268-74. doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.005. Epub 2013 May 30.
34. Борисов СЕ, Лукина ГВ. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. [Borisov SE, Lukina GV. Recommendations for screening and monitoring of tuberculosis infection in patients treated with genetically engineered biological agents. (In Russ.)]. <http://www.rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec21.pdf>
35. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67-72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-527
36. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):82-9. doi: 10.1007/s12016-009-8140-3.
37. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1. doi:10.1136/ard.2007.072397.
38. Scheinberg M, Gomez-Reino JJ. Therapy: The NICE position on indications for biologics and biosimilars. *Nature Reviews Rheumatology* 2016 May;12(5):255–256. doi:10.1038/nrrheum.2016.56
39. Dörner T, Strand V, Cornes P, et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):974-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209166. Epub 2016 Mar 8.
40. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2014.
41. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. 2014

Поступила 2.08.2017

Исследование проведено при поддержке ЗАО «БИОКАД». 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. Авторы не получали гонорар за статью. Авторы Еремеева А.В., Иванов Р.А., Усачева Ю.В., Черняева Е.В. являются сотрудниками компании «БИОКАД».

Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга

Сантимов А.В.¹, Рупп Р.А.¹, Алексеев И.Г.², Плутова Н.Н.², Москвина Е.А.², Кручина М.К.², Тарасенко А.Н.², Соколова Н.Е.², Савельева Е.А.², Богданов И.Ю.², Иванов Д.В.², Кандрин Т.И.², Копаневич О.В.², Графская А.Я.², Игнатъева Н.А.², Пулукчу Д.Б.¹, Павлова Н.В.¹, Солодкова И.В.¹, Калашникова О.В.¹, Корнишина Т.Л.¹, Дубко М.Ф.¹, Часнык В.Г.¹, Костик М.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПбГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург, Россия
¹194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14А

Болезнь Кавасаки (БК) — остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии. Примерно у 20–25% не получивших лечения больных развиваются изменения коронарных артерий различной степени тяжести — от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм, тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти. До настоящего времени официальных данных о заболеваемости БК в России нет. В нашей стране БК недостаточно известна широкому кругу врачей и часто проходит под маской других более распространенных заболеваний. В Санкт-Петербурге после 2010 г. резко возросла выявляемость БК.

Цель исследования — проанализировать опыт диагностики и лечения БК в двух крупных стационарах Санкт-Петербурга.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены данные о 30 детях (18 мальчиков, 12 девочек), находившихся на стационарном лечении с диагнозом БК в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга с января 2011 г. по сентябрь 2016 г. Данные представлены медианой и крайними значениями. Возраст детей составил 2,8 [0,2; 4,6] года, из них 5 (16,7%) пациентов были в возрасте до 1 года. Дети были госпитализированы на 5-е [1; 14] сутки болезни, диагноз БК установлен на 9-й [3; 52] день болезни.

Результаты. Сразу после установления диагноза получили аспирин 27 детей (90%). В ранние сроки (до 10-го дня болезни) терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) проводилась у 15 (50%) пациентов, из них 1 получил ВВИГ ранее 5-го дня болезни (на 3-й день), однако без эффекта. На 11–20-й день болезни (сразу после установления диагноза) ВВИГ назначен 10 (33,3%) детям, после чего лихорадка была купирована у всех пациентов. Температура тела нормализовалась на 11-й [6; 23] день. Поражение коронарных артерий при УЗИ выявлено у 13 (43,3%) пациентов. Из 30 находившихся под наблюдением детей у 1 ребенка, заболевшего в возрасте 3 мес и получившего ВВИГ на 30-й день болезни, зафиксирован летальный исход.

Выводы. В настоящее время БК продолжает диагностироваться с опозданием. Терапия ВВИГ была эффективной, особенно в случаях своевременного установления диагноза. Необходимо повышение осведомленности клиницистов и врачей ультразвуковой диагностики о БК.

Ключевые слова: болезнь Кавасаки; диагностика; лечение.

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

Для ссылки: Сантимов АВ, Рупп РА, Алексеев ИГ и др. Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга. Современная ревматология. 2017;11(3):26–32.

Experience in the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Saint Petersburg City Children's Hospital One

Santimov A.V.¹, Rupp R.A.¹, Alekseev I.G.², Plutova N.N.², Moskvina E.A.², Kruchina M.K.², Tarasenko A.N.², Sokolova N.E.², Savelyeva E.A.², Bogdanov I.Yu.², Ivanov D.V.², Kandrina T.I.², Kopanovich O.V.², Grafskaya A.Ya.², Ignatyeva N.A.², Pulukchu D.B.¹, Pavlova N.V.¹, Solodkova I.V.¹, Kalashnikova O.V.¹, Kornishina T.L.¹, Dubko M.F.¹, Chasnyk V.G.¹, Kostik M.M.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²City Children's Hospital One, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²14A, Avangardnaya St. Saint Petersburg 198205

Kawasaki disease (KD) is acute systemic vasculitis of unknown etiology. Approximately 20–25% of untreated patients develop coronary artery changes with a range of severity from asymptomatic coronary artery dilatation to giant coronary artery aneurysms with thrombosis, myocardial infarction, and sudden death. To date there is no official data on the incidence of KD in Russia. In Russia, the disease is not enough known now to a wide circle of physicians and often masks other more common diseases. Since 2010, the detection rate of KD has dramatically increased in Saint-Petersburg.

Objective: to analyze the experience in diagnosing and treating KD in two largest hospitals of Saint Petersburg.

Patients and methods. The retrospective study included data on 30 children (18 boys, 12 girls) who were hospitalized with a diagnosis of KD in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Children's Hospital One (Saint Petersburg) between January 2011 and September 2016. Data are represented by median and extreme values. The age of the children was 2.8 (0.2; 4.6) years; of them 5 (16.7%) patients were under the age of 1 year. The children were hospitalized on 5 (1; 14) days of disease onset; KD was diagnosed on 9 (3; 52) day of the disease.

Results. Immediately after diagnosis, 27 (90%) children received aspirin. In early stages (before 10 days of the disease), intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy was performed in 15 (50%) children, one of them received IVIG before disease day 5 (on day 3), but without effect. On disease days 11–20 (immediately after diagnosis), 10 (33.3%) children were prescribed with IVIG; thereafter fever was abolished in all the patients. Their body temperature became normal on day 11 (6; 23). Ultrasonography revealed coronary artery lesions in 13 (43.3%) patients. Out of the 30 children followed up, one baby who fell ill at the age of 3 months and received IVIG died on day 30 of the disease.

Conclusion. Currently, there continues to be a delayed diagnosis of KD. IVIG therapy was effective, especially in cases of timely diagnosis. It is necessary to increase awareness of KD among clinicians and ultrasound diagnosticians.

Keywords: Kawasaki disease; diagnosis; treatment.

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

For reference: Santimov AV, Rupp RA, Alekseev IG, et al. Experience in the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Saint Petersburg City Children's Hospital One. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):26–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-26-32>

Болезнь Kawasaki (БК) — остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии, чаще всего поражающий детей в возрасте до 5 лет, характеризующийся лихорадкой, двусторонней гиперемией конъюнктив, изменениями слизистой оболочки ротоглотки, эритематозной сыпью, эритемой и индуративным отеком ладоней и стоп и шейной лимфаденопатией [1]. Примерно у 20–25% не получивших лечения больных развиваются изменения коронарных артерий различной степени тяжести — от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм, тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1].

Впервые необычные симптомы ранее не известного заболевания описал в 1961 г. у мальчика 4 лет Томисаку Кавасаки [2]. К концу 1966 г. Т. Кавасаки наблюдал в общей сложности уже 50 подобных случаев, которым дал название «острый лихорадочный слизисто-кожно-лимфодулярный синдром» [3]. В 1967 г. он опубликовал описание симптомов «новой» болезни и при этом столкнулся с множеством оппонентов, оспаривавших самостоятельный характер заболевания, взаимосвязь сыпи и лихорадки с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями [4]. В 1970 г. первый японский регистр аутопсий четко установил взаимосвязь 10 случаев внезапной смерти детей младшего возраста вследствие кардиоваскулярных осложнений с болезнью, описанной Кавасаки [5]. В англоязычном журнале публикация об этом заболевании впервые появилась в 1974 г., после чего оно стало регистрироваться по всему миру, чаще под названием «Болезнь Кавасаки» [6]. В настоящее время в развитых странах БК считается основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей [7]. Заболеваемость в Японии составляет 138 на 100 тыс. детей младше 5 лет, в США — 17,1 на 100 тыс., а в Великобритании — 8,1 на 100 тыс. [8]. В Финляндии, где в настоящее время заболеваемость колеблется от 3,1 до 7,2 на 100 тыс. детей младше 5 лет, с июня 1981 г. по апрель 1982 г. (в течение 10 мес) зарегистрирована первая эпидемическая вспышка БК с уровнем заболеваемости 31 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [9]. Однако в границах с Финляндией Ленинградской области и Карельской АССР, в тот же период не выявлено ни одного случая БК.

Первые описания отдельных клинических случаев БК в России появились в 1982 г. [10–13], а первые детальные обзоры литературы, посвященные БК, — в 1984 и 1995 гг. [14, 15]. До настоящего времени официальных данных о заболеваемости БК в России нет. Проведенные в 1995–2009 гг. исследования в Иркутской области показали, что средний уровень заболеваемости составил 6,6 на 100 тыс. детей до 5 лет. Однако авторы отмечают, что действительный уровень заболеваемости БК, вероятно, выше, так как регистрация случаев БК проводилась по обращаемости, обычно уже после развившихся кардиальных осложнений [16]. Публикации на русском языке, посвященные этому заболеванию, немногочисленны. В России до настоящего времени БК недостаточно известна широкому кругу врачей и часто проходит под маской других более распространенных заболеваний [17]. В Санкт-Петербурге после 2010 г. резко возросла выявляемость БК, что можно объяснить повышением уровня информированности врачей об этом заболевании.

Цель исследования — проанализировать опыт диагностики и лечения БК в двух крупных стационарах Санкт-Петербурга.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включены данные о 30 детях (18 мальчиков, 12 девочек), находившихся на стационарном лечении с диагнозом БК в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) и Детской городской больнице №1 Санкт-Петербурга (ДГБ №1) с января 2011 г. по сентябрь 2016 г. Диагноз БК устанавливали на основании лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$ не менее 5 дней в сочетании не менее чем с 4 критериями из 5, такими как: 1) двусторонняя инъекция конъюнктивы; 2) изменения слизистой оболочки рта, губ, языка, глотки; 3) изменения конечностей в виде эритемы ладоней и стоп, плотного отека кистей и стоп на 3–5-й день болезни, шелушения на кончиках пальцев кистей/стоп на 2–3-й неделе заболевания; 4) полиморфная экзантема; 5) острая негнойная шейная лимфаденопатия (диаметр одного лимфоузла $>1,5$ см) [1, 2]. При наличии лихорадки и 2–3 из 5 указанных диагностических критериев с типичными лабораторными изменениями или изменениями коронарных артерий устанавливается диагноз неполной БК [1, 2].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Основные симптомы БК и сроки их появления у обследованных ($n=30$)

Симптом	Число детей, n (%)	Сроки появления, дни (медиана, крайние значения)
Фебрильная лихорадка*	30 (100,0)	1,0 [1,0; 3,0]
Двусторонняя инъекция конъюнктивы*	27 (90,0)	3,0 [1,0–8,0]
Экзантема*	29 (96,7)	3,0 [1,0; 10,0]
Поражение дистальных отделов конечностей (отечность, гиперемия), шелушение конечностей*	24 (80,0) 18 (60,0)	6,0 [2,0; 15,0] 13,0 [8,0; 16,0]
Шейная лимфаденопатия*	19 (63,3)	4,0 [1,0; 9,0]
Поражение слизистой оболочки полости рта*	26 (86,7)	5,0 [1,0; 17,0]
Боль в животе	7 (23,3)	4,0 [1,0; 8,0]
Рвота	12 (40,0)	4,0 [1,0; 7,0]
Диарея	11 (36,7)	5,0 [1,0; 13,0]
Суставной синдром (артрит, артралгии)	12 (40,0)	8,0 [3,0; 15,0]
Отечность/шелушение лица	8 (26,7)	5,0 [1,0; 9,0]

* – диагностические критерии БК.

Возраст детей составил 2,8 [0,2; 4,6] года, из них в возрасте до 1 года было 5 (16,7%) детей. Пациентов госпитализировали в среднем на 5-е сутки болезни [1; 14]. Продолжительность госпитализации составила 18 дней [7; 54]. Из особенностей анамнеза: 2 детей родились недоношенными (один ребенок – на 29/30-й неделе, второй – на 34/35-й неделе), 2 детей имели пищевую аллергию, атопический дерматит, 1 – тяжелую форму гемофилии А (диагностирована в 3 мес, БК – в 1 год) и 1 – системный вариант ювенильного идиопатического артрита (диагностирован в возрасте 1 года, на момент дебюта БК – 6 мес безмедикаментозной ремиссии).

Результаты. Диагноз БК устанавливали в среднем на 9-й день болезни [3; 52]. У 5 детей развитию БК предшествовала острая инфекция. До момента диагностики БК у всех детей подозревали инфекционные заболевания (острая респираторно-вирусная инфекция, ринофарингит, отит, конъюнктивит, стоматит, лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез, острый гастроэнтерит, пневмония, обструктивный бронхит, шейный лимфаденит, парафарингеальный абсцесс, рожистое воспаление, инфекция мочевыводящих путей, нейроинфекция), аллергические реакции (токсико-аллергическая сыпь, распространенная крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на антибиотики, жаропонижающие препараты) и реже прочие заболевания (нейробластома, нефротический синдром, аутоиммунный синдром, системный артрит, полиартрит, гемартроз, острый аппендицит, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, лихорадка неясной этиологии).

Характеристика симптомов, часть из которых относится к диагностическим критериям, и сроки их появления представлены в табл. 1. Неполная форма БК имела у 6 (20,0%) детей. Поражение слизистой оболочки полости рта было представлено следующими изменениями: язык малинового цвета с выступающими сосочками, красные сухие потрескавшиеся губы, гиперемия слизистой оболочки полости рта

и губ, корки на губах, контактная кровоточивость, гингивит. У подавляющего большинства пациентов – 26 (86,7%) детей – отмечались катаральные явления (яркая гиперемия зева, дужек, задней стенки глотки, миндалин, гипертрофия миндалин, кашель, насморк). У 22 (73,3%) пациентов имелось выраженное нарушение самочувствия даже на фоне нормальной температуры тела. Гепатомегалия выявлена у 22 (73,3%) детей, спленомегалия – у 5 (16,7%). Признаки холестаза при УЗИ отмечены у 2 (6,7%) пациентов. Еще у 2 (6,7%) детей на 4-е и 9-е сутки возникли менингеальные симптомы. Одному ребенку выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, второму – спинномозговая пункция. Данных в пользу нейроинфекции не получено. 1 (3,3%) ребенку была проведена пункция костного мозга для исключения системного заболевания крови. Изменения лабораторных показателей представлены в табл. 2.

В среднем задержка с установлением диагноза БК составила 3 дня [0,0; 50,0]. На рисунке показана разница между сроками появления набора диагностических симптомов, необходимых для верификации диагноза, и реальными сроками установления диагноза. К 3-му дню болезни диагноз был установлен у 1 пациента, к этому времени 5 из 6 диагностических симптомов имелись у 4 детей; к 6-му дню диагноз установлен у 7 пациентов, и 5 из 6 симптомов наблюдались уже у 16 пациентов; к 9-му дню болезни диагноз установлен у 16 детей при наличии 5 из 6 симптомов у 22 пациентов; к 12-му дню диагноз установлен у 20 пациентов при наличии 5 из 6 симптомов у 23 детей. У 5 пациентов было только 4 из 6 диагностических критериев: 2 пациента описаны отдельно – аппендицит и летальный исход, у 1 ребенка диагноз установлен ретроспективно на 52-й день, у 2 пациентов БК распознана на основании лишь 4 из 6 диагностических критериев. У 1 девочки 5 мес с лихорадкой, сыпью и конъюнктивитом диагноз был установлен на основании выявленного коранарита по данным УЗИ.

У 9 (30%) детей выявлены возбудители инфекций, при этом у 1 ребенка в мазке из зева обнаружены *Pseudomonas*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

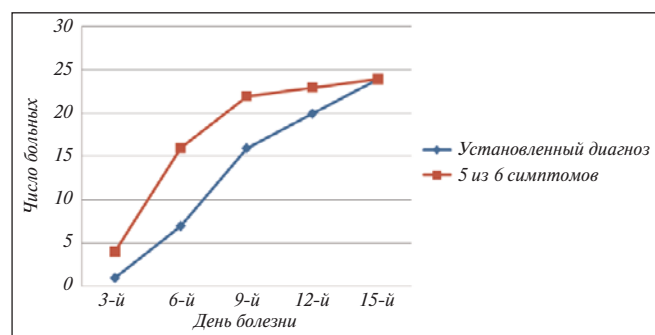
Таблица 2. Лабораторные изменения у обследованных ($n=30$)

Показатель	Результат
Число лейкоцитов периферической крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	18,3 [8,7; 40,2]
Число гранулоцитов периферической крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	12,9 [3,0; 37,4]
Частота анемии, n (%)	11 (36,7)
Гемоглобин, г/л	106,5 [73; 124]
СОЭ, мм/ч	42 [3; 78]
Число детей с СОЭ >20 мм/ч, n (%)	23 (76,7)
СРБ, мг/л	96,5 [10; 221,6]
Число детей с СРБ >5 мг/л, n (%)	30 (100)
Число тромбоцитов в дебюте заболевания, $\cdot 10^9/\text{л}$	422 [117; 1027]
Активность АЛТ, Е/л	58 [8; 429]
Число детей с повышенным уровнем АЛТ, n (%)	19 [63,3]
Активность АСТ, Е/л	54,5 [18; 275]
Число детей с повышенным уровнем АСТ, n (%)	17 (65,4)
Транзиторная протеинурия ($<1,0$ г/л)	11 (36,7)
Транзиторная лейкоцитурия (>10 клеток в поле зрения)	12 (40,0)

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

aeruginosa, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. При серологическом исследовании крови обнаружены: значительное повышение титра антистрептолизина О (у 1 ребенка), антитела к вирусу простого герпеса (у 2), к цитомегаловирусу (у 1), к вирусу Эпштейна–Барр (у 2). С помощью полимеразной цепной реакции в кале либо крови в зависимости от возбудителя у детей были определены: норовирус (у 1), ротавирус (у 3), энтеровирус (у 3) и герпес-вирус VI типа (у 3). У 6 (20%) пациентов имелись признаки микст-инфекции.

В период госпитализации 22 ребенка осмотрены ЛОР-врачом. Из них у 7 (31,8%) патологии не выявлено; у 4 (18,2%) диагностирован острый ринофарингит, у 5 (22,7%) — острый фарингит, у 4 (18,2%) — двусторонний средний отит (у 3 — катаральный, у 1 — геморрагический, потребовавший выполнения двустороннего парацентеза), у 1 (4,5%) — острый ринит и у 1 (4,5%) — острый аденоидит.



Разница между сроками появления набора диагностических симптомов, необходимых для верификации диагноза, и реальными сроками установления диагноза

Рентгенография/КТ грудной клетки выполнена 18 детям. У 11 из них (61,1%) наблюдалось усиление легочного рисунка в нижних отделах и прикорневой зоне, у 2 (11,1%) легочный рисунок был усилен диффузно с обеих сторон, отмечались реактивные изменения корня легкого. У 1 (5,6%) ребенка визуализировалось расширение границ сердца в поперечнике в обе стороны.

У 1 (3,3%) ребенка с подозрением на парафарингеальный абсцесс при КТ шеи на 6-й день заболевания выявлен участок неоднородного разрежения с нечеткими неоднородными контурами — картина левостороннего парафарингеального инфильтрата. Выполнено вскрытие и дренирование парафарингеального абсцесса.

До установления диагноза БК в связи с «рабочим» диагнозом инфекционного заболевания 14 (46,7%) детей получали противовирусную и 12 (40%) — антигистаминную терапию. Проводившаяся антибактериальная терапия зачастую была избыточной и неоправданной (от 1 до 7 препаратов).

Сразу после установления диагноза БК аспирин назначен 27 (90%) детям. Из них 23 получали аспирин в противовоспалительной дозе — в среднем 50 мг/кг [15; 117], в дальнейшем они были переведены на дезагрегантные дозы (3–5 мг/кг). Остальным 4 детям аспирин сразу был назначен в дезагрегантной дозе (5 мг/кг).

Терапия глюкокортикоидами (ГК; преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) проводилась 11 (36,7%) детям, из них 10 на этапах диагностического поиска (преимущественно с целью лечения ложно диагностированных аллергических реакций). У 1 из этих 10 детей диагноз трактовался как недифференцированный системный васкулит, и ему длительно проводили терапию преднизолоном в стартовой дозе 1,6 мг/кг. Только 1 ребенок получил пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в течение 3 дней с последующим переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг в связи с сохранявшимся перикардитом, отеком кистей и стоп, высокой воспалительной активностью после введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), несмотря на купирование лихорадки.

В ранние сроки (до 10-го дня болезни) терапию ВВИГ в дозе 2 г/кг проводили 15 (50%) пациентам, 1 из этих детей ВВИГ был назначен ранее 5-го дня болезни (на 3-й день). Учитывая сохранявшуюся картину коронарита с отрицательной динамикой на 15-й день болезни (попавление аневризм коронарных артерий до 4,5 мм), параклиническую активность, субфебрильную температуру, на 15-й день болезни этому пациенту проведено второе введение ВВИГ в дозе 2 г/кг. Все дети получали 5% либо 10% нормальный человеческий ВВИГ.

На 11–20-й день болезни (сразу после установления диагноза) ВВИГ в дозе 2 г/кг был назначен 10 (33,3%) детям, после чего лихорадка была купирована у всех пациентов.

Температура нормализовалась на 11-й [6; 23] день с момента установления диагноза. Сроки купирования лихорадки практически всегда были связаны со своевременностью установления диагноза.

После купирования лихорадки у 11 (36,7%) пациентов во время последующего нахождения в стационаре отмечались повторные кратковременные (от 1 до 3 дней) повышения температуры, сопровождавшиеся симптомами острой инфекции (у 4 пациентов — респираторной, у 7 — кишечной), с хорошим ответом на симптоматическую терапию, без существенного нарастания воспалительной активности в анализах крови, что вызывало определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики между присоединением интеркуррентной инфекции и рецидивом основного заболевания. Вместе с тем, как уже упоминалось, до установления диагноза у 9 (30%) детей были выявлены лабораторные маркеры инфекционных заболеваний, что также затрудняло своевременную диагностику.

На 30-й день болезни ВВИГ получил 1 мальчик, заболевший в возрасте 3 мес и имевший стертую клиническую картину (лихорадка, катаральные явления, сыпь, минимальное шелушение дистальных отделов конечностей, минимальная и кратковременная гиперемия губ и конъюнктивы в дебюте). На 14-й день болезни ребенок был госпитализирован с жалобами на изменения в анализах крови: высокая воспалительная активность, прогрессирующая анемия, тромбоцитоз до $1330 \cdot 10^9/\text{л}$, в динамике присоединение диарейного синдрома, возобновление фебрильной лихорадки. На 29-й день болезни выявлено нарушение ритма сердца в виде транзиторной атриовентрикулярной блокады 1-й степени, суправентрикулярной экстрасистолы, эпизодов атриовентрикулярной блокады 2-й степени. При повторной эхокардиографии (ЭхоКГ) на 30-й день болезни определялись аневризмы коронарных артерий до 6 мм без признаков тромбоза, с признаками митральной, аортальной недостаточности 2-й степени. Начата инфузия ВВИГ в дозе 2 г/кг. После инфузии отмечалось ухудшение состояния — нарастающая вялость, плавающий взор, мышечная гипотония, тахипноэ, снижение диуреза, вздутие живота с развитием полиорганной недостаточности, выраженным нарастанием уровня трансаминаз (АЛТ — 8700 Ед/л, АСТ — 14 885 Ед/л), развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и последующим летальным исходом через 15 ч после инфузии. На вскрытии — БК с преимущественным поражением коронарных, почечных и мезентериальных артерий с развитием аневризмы правой коронарной артерии, выраженным стенозом и очаговым тромбозом мезентериальных артерий.

Терапию ВВИГ не получали 4 (13,3%) ребенка. У 2 из них диагноз был установлен на 23-й и 28-й день, т. е. к моменту купирования лихорадки. Поражения коронарных сосудов у них не отмечалось. У 1 ребенка БК диагностирована ретроспективно при госпитализации в клинику СПбГПМУ на 52-й день болезни. Лихорадка была купирована на 14-й день на фоне терапии преднизолоном (в стационаре по месту жительства диагноз трактовался как недифференцированный системный васкулит), поражения коронарных сосудов не отмечалось. У 1 пациента, мальчика 3,5 лет, через 10 дней после выздоровления от двустороннего гнойного отита возникли лихорадка, сыпь, конъюнктивит, слабовыраженная гиперемия губ. На 5-й день

болезни присоединились выраженная боль в животе, госпитализирован с подозрением на острый аппендицит. На 6-й день болезни выполнена лапароскопическая аппендэктомия, обнаружен флегмонозный аппендицит. В послеоперационном периоде сохранялись фебрильная лихорадка, боль в животе и вздутие, тошнота, рвота. На 16-й день болезни на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определялись множественные горизонтальные уровни жидкости в петлях кишечника, выполнена диагностическая лапароскопия, выявлена паретическая кишечная непроходимость. К этому моменту (15-й день болезни) температура тела и лабораторные показатели практически нормализовались, но при УЗИ сердца на 21-й день болезни выявлена картина коронарита с аневризмами коронарных артерий до 6 мм, диагностирована БК. Аппендицит, паретическая кишечная непроходимость были расценены как осложнения основного заболевания. В связи с поздней диагностикой БК, отсутствием лихорадки, параклинической активности терапия ВВИГ не проводилась, был назначен аспирин в дозе 15 мг/кг в течение 1 нед с последующим снижением дозы до 5 мг/кг. При контрольном обследовании через полгода признаков активности заболевания не выявлено, по данным УЗИ сердца сохранялись дилатация коронарных артерий без аневризм, участков стеноза и признаков поражения стенки коронарных артерий (диаметр левой коронарной артерии — 3,6 — 5,3 — 5,3 — 4,9 мм, правой коронарной артерии — 4,5 — 4,6 мм).

Поражение коронарных артерий (признаки коронарита, очаговое увеличение диаметра артерий, аневризмы) при УЗИ выявлено у 13 (43,3%) детей: 6 (46,2%) из них ВВИГ был назначен до 10-го дня заболевания, 6 (46,2%) — после 10-го дня (включая 1 летальный исход), 1 (7,6%) ребенок не получал терапию ВВИГ.

Из 17 пациентов без изменений по данным УЗИ сердца 9 (52,9%) терапия ВВИГ проведена до 10-го дня заболевания, 5 (29,41%) — после 10-го дня, 3 (17,7%) детям ВВИГ не назначали.

При ЭхоКГ в динамике у 10 (76,9%) из 13 пациентов, имеющих изменения коронарных артерий, наблюдался положительный результат лечения (исчезновение слоистости стенок, уменьшение диаметра коронарных артерий, существенное уменьшение размеров или исчезновение аневризм) независимо от сроков введения ВВИГ. У 3 (23,1%) детей, в том числе у 1 (7,7%) ребенка с летальным исходом, положительной динамики при УЗИ не выявлено. Только 1 ребенку с признаками коронарита проведена коронарография — патологии не обнаружено. Следует отметить, что коронарография была выполнена через 5 дней после начала терапии ВВИГ.

При проведении сравнительного анализа пациентов с наличием либо отсутствием признаков поражения коронарных артерий выявлены достоверные различия в сроках появления конъюнктивита — 2,0 [25%–75%: 2,0; 3,0] ($p=0,03$) и 5,0 [3,0; 6,0] дней и относительном числе моноцитов — 8,5 [5,0; 11,5] % ($p=0,017$) и 3,0 [2,0; 7,5] % соответственно. При помощи ROC-анализа были рассчитаны отрезные значения для количественных переменных, характеризующих течение БК. Анализ чувствительности и специфичности выявил основные предикторы риска поражения коронарных артерий в нашей когорте. Данные представлены в табл. 3.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Основные факторы риска поражения коронарных артерий у пациентов с БК

Параметр	Поражение КА, n (%)	Без поражения КА, n (%)	Сенситивность	Специфичность	ОШ (95% ДИ)	p
Появление конъюнктивита в первые 3 дня заболевания	10/13 (76,9)	5/14 (35,7)	0,77	0,64	6,0 (1,1; 32,6)	0,03
Длительность госпитализации >15 дней	12/13 (92,3)	9/17 (52,9)	0,92	0,47	10,7 (1,1; 101,3)	0,02
Тромбоциты в дебюте >360·10 ⁹ /л	11/13 (84,6)	8/17 (47,1)	0,85	0,53	6,2 (1,0; 36,8)	0,03
Лейкоциты > 21,8·10 ⁹ /л	5/13 (38,5)	1/17 (5,9)	0,38	0,94	10,0 (1,0; 100,6)	0,027

Примечание. КА — коронарные артерии; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Обсуждение. За последние годы в Санкт-Петербурге существенно возросла заболеваемость БК. Только в двух крупных стационарах города (СПбГПМУ и ДГБ №1) за последние 6 лет зарегистрировано более 30 случаев БК (за время написания статьи в обоих стационарах зафиксировано еще несколько случаев, не вошедших в изучаемую группу). Этиология заболевания остается неизвестной, четкой связи с инфекцией или другими предрасполагающими факторами не получено. У всех детей отмечались типичные клиничко-лабораторные проявления БК, напоминающие течение инфекционных и некоторых других соматических заболеваний, что требует дальнейшего повышения осведомленности инфекционистов и педиатров широкого профиля об этом заболевании. БК всегда следует включать в круг дифференциальной диагностики у детей первых лет жизни с длительной лихорадкой, особенно у пациентов первого года, у которых чаще наблюдаются стертые и неполные формы БК. Существуют объективные трудности дифференциальной диагностики БК с псевдотуберкулезом, стрептококковой инфекцией, другими бактериальными и вирусными инфекциями. Кроме того, типичная для БК сыпь напоминает крапивницу и часто трактуется как аллергическая реакция на антибиотики. Помимо основных диагностических симптомов, у подавляющего большинства пациентов отмечаются те или иные дополнительные признаки, требующие дифференциальной диагностики с менингитом, пиелонефритом, гастроэнтеритом и даже с острым аппендицитом и кишечной непроходимостью, наличие которых не исключает БК. Также большие сложности при дифференциальной диагностике вызывает наличие сопутствующей инфекции, которая может предшествовать заболеванию или присоединиться в подострую стадию.

Цель ранней диагностики и лечения БК — профилактика коронарных осложнений. Среди пациентов, не имеющих признаков поражения коронарных артерий, больше половины получили ВВИГ в первые 10 дней болезни. Однако у единственного пациента, которому терапия ВВИГ была проведена ранее 5-го дня болезни, развился коронарит, что потребовало повторного введения препарата. Это согласуется с данными литературы, согласно которым оптимальными сроками для введения ВВИГ является 5–9-й день болезни [18]. У всех пациентов, получивших ВВИГ на 11–20-й день болезни, также отмечена выраженная положительная динамика, что может являться основанием для рекомендации вводить ВВИГ даже при поздней диагностике БК, на 2–3-й неделе болезни, при наличии клиничко-лабораторных

признаков активности заболевания. У всех пациентов, не получивших ВВИГ, БК была диагностирована после 21-го дня, к моменту купирования всех клиничко-лабораторных признаков активности заболевания.

Риск развития коронарных аневризм наиболее высок у детей, которым своевременно не был назначен ВВИГ в высоких дозах (до 10-го дня после начала лихорадки), а также у пациентов, у которых сохраняются лихорадка и высокие лабораторные показатели воспалительной активности после введения ВВИГ. Фактором риска является и мужской пол [19]. Среди наших пациентов поражение коронарных артерий имело у 8 (44,4%) из 18 мальчиков и 5 (41,7%) из 12 девочек. Пациенты младше 1 года и старше 9 лет имеют больший риск поражения коронарных артерий, чем пациенты в возрасте от 1 года до 4 лет, тогда как у детей 5–9 лет этот риск считается наименьшим [20]. Среди наших пациентов не было детей старше 5 лет, а из 5 пациентов младше 1 года поражение коронарных артерий было зафиксировано у 4 (80%) против 9 (36%) случаев коронарита у 25 пациентов в возрасте от 1 года до 5 лет.

Лабораторными предикторами развития коронарита являются более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов и гипоальбуминемия [20]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты в отношении лейкоцитоза и тромбоцитоза как предикторов развития коронарита. Лабораторными предикторами резистентности к терапии ВВИГ и как следствие — более высокого риска развития коронарных аневризм являются нейтрофилез >80%, уровень тромбоцитов <300·10⁹/л, СРБ >100 мг/л, натрия <133 ммоль/л, АЛТ >100 Е/л [21], а также повышение уровня АСТ, общего билирубина, лактатдегидрогеназы [22], гамма-глутамилтрансферазы [23], анемия; ультразвуковые аномалии (водянка и холецистит) желчного пузыря [24]. В ряде публикаций такие клинические проявления, как шейная лимфаденопатия [25], полиморфная экзантема и перианальные изменения [26], названы независимыми факторами риска резистентности к терапии ВВИГ.

Катамнез у изученной группы пациентов благоприятный. Все они получили терапию ВВИГ в рекомендуемой дозе 2 г/кг, тогда как дозы аспирина существенно варьировали. Аналогичные данные приводятся в литературе. Так, в США при БК наиболее широко применяются высокие дозы аспирина (80–100 мг/кг), в Японии же стандартной терапией являются более низкие дозы (30–50 мг/кг) [18]. Одному пациенту, резистентному к терапии ВВИГ и аспирином, проведена терапия ГК, которая может быть назначена как

во второй линии, так и в более ранние сроки в группах высокого риска, в том числе у детей первого года жизни [27]. Все чаще для лечения резистентных случаев используется генно-инженерная иммунобиологическая терапия, в первую очередь инфликсимаб [28].

Выводы. В настоящее время наблюдается поздняя диагностика БК. Терапия ВВИГ эффективна, особенно в случаях своевременного распознавания заболевания. Необходимо повышение осведомленности клиницистов и врачей ультразвуковой диагностики о БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.
2. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.
3. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967 Mar;16(3):178-222.
4. Головач ИЮ. История описания болезни Kawasaki. Томисаку Kawasaki — известный японский педиатр, автор системного васкулита у детей. Украинский ревматологический журнал. 2013;53(3):45-9. [Golovach IYu. Istoriya opisaniya bolezni Kawasaki. Tomisaku Kawasaki is a famous Japanese pediatrician, author of systemic vasculitis in children. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal.* 2013;53(3):45-9. (In Russ.)].
5. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):E27.
6. Kawasaki T, Kosaki T, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics.* 1974 Sep;54(3):271-6.
7. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP, et al. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Nov;19(11):1087-91.
8. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):74-83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841. Epub 2013 Oct 25.
9. Salo E, Pelkonen P, Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1986 Jan;75(1):75-80.
10. Дорофеева ГД. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика. Педиатрия. 1982;(4):65-6. [Dorofeeva GD. Kawasaki disease (Mucocutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in 6-year-old boy. *Pediatr.* 1982;(4):65-6. (In Russ.)].
11. Зернов НГ, Костиков МВ, Федоров АМ. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей. Педиатрия. 1983;(4):71-3. [Zernov NG, Kostikov MV, Fedorov AM. Kawasaki disease (Mucocutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in children. *Pediatr.* 1983;(4):71-3. (In Russ.)].
12. Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Поражение сердца при болезни Kawasaki у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998;(5):22-35. [Bregel' LV, Belozеров YuM, Subbotin VM. Cardiac involvement in Kawasaki disease in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998;(5):22-35. (In Russ.)].
13. Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Болезнь Kawasaki у детей — первые клинические наблюдения в России. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998;(4):25-30. [Bregel' LV, Belozеров YuM, Subbotin VM. Kawasaki disease in children — first clinical observations in Russia. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998;(4):25-30. (In Russ.)].
14. Исаева ЛА, Лыскина ГА. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром). Узелковый периартериит у детей. Москва: Медицина; 1984. С. 154-8. [Isaeva LA, Lyskina GA. *Bolezni' Kawasaki (slizisto-kozhnyi limfaticheskii sindrom). Uzelkovyi periarteriit u detei* [Kawasaki disease (Mucocutaneous lymph syndrome). Periarthritis nodosa in children]. Moscow: Meditsina; 1984. P. 154-8.]
15. Белозеров ЮМ. Болезнь Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995;(40):41-7. [Belozеров YuM. Kawasaki disease. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1995;(40):41-7. (In Russ.)].
16. Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА и др. Эпидемиологические особенности болезни Kawasaki в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. Педиатрия. 2011;(5):49-53. [Bregel' LV, Subbotin VM, Soldatova TA, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region. The results of many years of observations. *Pediatr.* 2011;(5):49-53. (In Russ.)].
17. Лыскина ГА, Ширинская ОГ. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Kawasaki). Диагностика и лечение. Москва: Видар-М. 2008. 144 с. [Lyskina GA, Shirinskaya OG. *Slizisto-kozhnyi limfodulyarnyi sindrom (sindrom Kawasaki). Diagnostika i lechenie* [Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnosis and treatment]. Moscow: Vidar-M. 2008. 144 p.]
18. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, et al. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016 Feb;49(1):1-7. doi: 10.1016/j.jmii.2014.11.001. Epub 2014 Nov 11.
19. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2710-38. Epub 2006 Nov 27.
20. Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e410-5. doi: 10.1542/peds.2009-0099. Epub 2009 Aug 24.
21. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606-12. Epub 2006 May 30.
22. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007 Feb;166(2):131-7. Epub 2006 Aug 1.
23. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008 Jul;153(1):117-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.021. Epub 2008 Mar 4.
24. Chen CJ, Huang FC, Tiao MM, et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Scientific World Journal.* 2012;2012:485758. doi: 10.1100/2012/485758. Epub 2012 Jun 18.
25. Wei M, Huang M, Chen S, et al. A Multicenter Study of Intravenous Immunoglobulin Non-response in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015 Aug;36(6):1166-72. doi: 10.1007/s00246-015-1138-0. Epub 2015 Mar 27.
26. Fu PP, Du ZD, Pan YS. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Aug;32(8):e319-23. doi: 10.1097/INF.0b013e31828e887f.
27. Yu JJ. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2015 Nov 8;4(4):135-42. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.135. eCollection 2015.
28. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011 Apr;158(4):644-649.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.012. Epub 2010 Dec 3.

Поступила 20.02.2017

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.

Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом

Салугина С.О.¹, Каменец Е.А.², Федоров Е.С.¹, Захарова Е.Ю.², Каледа М.И.¹

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

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) интенсивно изучаются. Большое значение для диагностики АВЗ имеет молекулярно-генетическое тестирование пациентов, поскольку основой развития АВЗ являются патологические мутации, обуславливающие нарушения в системе врожденного (антиген-неспецифического) иммунитета и развитие воспаления. Это касается и пациентов с системным ювенильным артритом (СЮА), который в последние годы отнесен к группе АВЗ ввиду большой схожести симптоматики. В связи с этим вполне обоснованным стало предположение, что у ряда пациентов под маской СЮА скрываются моногенные АВЗ. Известно более 25 генов, мутации в которых приводят к развитию АВЗ, наиболее распространенными и хорошо изученными являются гены *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*. Эти гены вызывают развитие основных моногенных АВЗ: криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), периодического синдрома, ассоциированного с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (TNF-receptor-associated periodic syndrome, TRAPS) и синдрома гипериммуноглобулинемии Д/дефицита мевалонат-киназы (Hyper-immunoglobulinemia D-syndrome, HIDS).

Цель исследования — с помощью молекулярно-генетического тестирования выявить пациентов с моногенными АВЗ среди больных с лихорадкой, артралгиями и другими проявлениями системного воспалительного ответа, в том числе среди пациентов с СЮА.

Пациенты и методы. В 2012–2016 гг. в рамках скринингового обследования 184 больным (94 женского, 90 мужского пола) было выполнено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *MVK* и *TNFRSF1A*. В исследование включено 117 пациентов с подозрением на АВЗ (1-я группа) и 67 больных СЮА (2-я группа). Критериями включения служили наличие периодической или персистирующей лихорадки, клинических проявлений системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, серозит и др.), острофазовых маркеров при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин. Диагноз СЮА устанавливали на основании критериев ILAR (2001). Возраст больных варьировал от 6 мес до 60 лет ($M = 9,0$ лет [5; 15]), длительность заболевания — от 2 мес до 54 лет ($M = 3,0$ года [1,0; 8,5]). Для выявления семейной агрегации генетические тесты были выполнены также 18 родственникам пациентов с генетически подтвержденными АВЗ.

Молекулярно-генетический анализ осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва.

Результаты. У 43 (23,4%) обследованных выявлены 15 вариантов патогенных мутаций в изучаемых генах: у 31 (16,8%) больного — в *NLRP3*, у 10 (5,4%) — в *TNFRSF1A* (в гетерозиготном состоянии) и у 2 (1,1%) — в *MVK* (в компаунд-гетерозиготном состоянии). В группе АВЗ мутации обнаружены у 31 (26,5%) пациента: у 24 (20,5%) — в *NLRP3*, у 1 (0,9%) — в *MVK*, у 6 (5,1%) — в *TNFRSF1A*. В группе СЮА мутации имелись у 12 (17,9%) больных: у 7 (10,4%) — в *NLRP3*, у 1 (1,5%) — в *MVK* и у 4 (5,9%) — в *TNFRSF1A*. Наиболее частыми мутациями в гене *NLRP3* были миссенс-замена с. 1049C>T (р.Т350М), выявленная у 7 (25,9%) пациентов, а также мутация низкой пенетрантности с. 2113C>A (р.Q705K), обнаруженная у 13 (28,3%) пациентов. В результате обследования были установлены генетические диагнозы: CAPS — у 19 (10,3%) пациентов, TRAPS — у 9 (4,9%), HIDS — у 2 (1,1%). В 1-й группе: CAPS определен у 17 (14,5%) больных, из них у 15 имелся синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS) и у 2 — CINCA/NOMID (Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome — CINCA; Neonatal onset multisystem inflammatory disorder — NOMID); TRAPS — у 6 (5,1%), HIDS — у 1 (0,9%); во 2-й группе: CAPS (MWS) установлен у 2 (2,9%) больных, TRAPS — у 3 (4,5%), HIDS — у 1 (1,5%). Из 18 родственников больных у 11 выявлены мутации и у 7 диагностированы АВЗ (у 4 — CAPS, у 3 — TRAPS).

Выводы. Среди пациентов, имеющих воспалительный фенотип, в том числе проявления СЮА, почти четверть страдают моногенными АВЗ. Половине из них проведена терапия ингибитором интерлейкина 1 канакиумабом с выраженным положительным эффектом. Интерпретация диагностической значимости низкопенетрантных мутаций затруднена и требует индивидуального подхода. У негативных по мутациям пациентов диагноз АВЗ нужно устанавливать с большой осторожностью, при этом необходимы наличие клинко-лабораторных критериев заболевания, тщательная оценка данных анамнеза, особенно семейного. Решение о назначении таким больным дорогостоящей пожизненной таргетной терапии должно быть хорошо обоснованным.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; системный ювенильный артрит; мутации генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*; молекулярно-генетический скрининг; лечение; канакинумаб.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Каменец ЕА, Федоров ЕС и др. Результаты молекулярно-генетического скрининга мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями и системным ювенильным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):33–43.

Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis

Salugina S.O.¹, Kamenets E.A.², Fedorov E.S.¹, Zakharova E.Yu.², Kaleda M.I.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552; ²1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Autoinflammatory diseases (AIDs) are being intensively studied. Molecular genetic testing of patients is of great importance for the diagnosis of AIDs since the basis for its development is pathological mutations that cause innate (antigen-nonspecific) immunity system disorders and the development of inflammation. This also applies to patients with systemic juvenile arthritis (SJA) that has been recently assigned to a group of AIDs due to the great similarity of symptoms. In this connection, the assumption that monogenic AIDs mask SJA in a number of patients was well founded. More than 25 genes, mutations in which lead to AIDs, are known; the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes are most common and well investigated. These genes cause major monogenic AIDs, such as cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), and hyperimmunoglobulinemia D/deficit mevalonate kinase syndrome (HIDS).

Objective: to identify patients with monogenic AIDs among those with fever, arthralgias, and other manifestations of systemic inflammatory response, including among those with SJA, through molecular genetic testing.

Patients and methods. In 2012–2016, molecular genetic testing for mutations in the *NLRP3*, *MVK*, and *TNFRSF1A* genes was carried out within the framework of screening in 184 patients (94 women and 90 men). The investigation enrolled 117 patients with suspected AIDs (Group 1) and 67 patients with SJA (Group 2). The selection criteria were periodic or persistent fever, clinical manifestations of systemic inflammatory response (skin rashes, arthralgias/arthritis, lymphadenopathy, hepatolienal syndrome, serositis, etc.), acute-phase markers when excluding infectious, oncohematologic, and autoimmune causes. SJA was diagnosed based on the ILAR criteria (2001). The patients' age ranged from 6 months to 60 years (mean age, 9.0 years [5; 15]), disease duration, 2 months to 54 years (mean duration, 3.0 [1.0; 8.5]). To identify familial aggregation, genetic tests were also carried out in 18 relatives of the patients with genetically verified AIDs.

Molecular genetic analysis was performed in the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Center of Medical Genetics, Moscow.

Results. 15 variants of pathogenic mutations in the studied genes were identified in 43 (23.4%) patients: 31 (16.8%) patients with those in *NLRP3*, 10 (5.4%) in *TNFRSF1A* (in a heterozygous state), and 2 (1.1%) in *MVK* (in a compound heterozygous state). In the AID group, the mutations were detected in 31 (26.5%) patients: 24 (20.5%) in *NLRP3*, 1 (0.9%) in *MVK*, and 6 (5.1%) in *TNFRSF1A*. In the SJA group, the mutations were present in 12 (17.9%) patients: 7 (10.4%) in *NLRP3*, 1 (1.5%) in *MVK*, and 4 (5.9%) in *TNFRSF1A*. The most common mutations in the *NLRP3* gene were substitution-missense c. 1049C>T (p.T350M) in 7 (25.9%) patients and low-penetrance mutation c. 2113C>A (p.Q705K) in 13 (28.3%). Examinations established the genetic diagnoses of CAPS in 19 (10.3%) patients, TRAPS in 9 (4.9%), and HIDS in 2 (1.1%). In Group 1, CAPS was identified in 17 (14.5%) patients, of whom 15 had Muckle-Wells syndrome (MWS) and 2 had CINCA/NOMID (Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome (CINCA)/Neonatal onset multisystem inflammatory disorder (NOMID)); TRAPS and HIDS were present in 6 (5.1%) and 1 (0.9%) patients, respectively. In Group 2, there was CAPS (MWS) in 2 (2.9%) patients, TRAPS in 3 (4.5%), and HIDS in 1 (1.5%). Eleven of the 18 relatives of the patients were ascertained to have mutations and 7 were diagnosed as having AIDs (CAPS in 4, TRAPS in 3).

Conclusion. About one-quarter of the patients who have an inflammatory phenotype, including the manifestations of SJA, suffer from monogenic AIDs. Half of them received therapy with the interleukin-1 inhibitor canakinumab, which had a pronounced positive effect. Interpretation of the diagnostic value of low-penetrance mutations is hampered and requires an individual approach. The diagnosis of AIDs should be established in patients having no mutations with great caution, in this case, there is a need for clinical and laboratory criteria for the disease and a thorough assessment of the data of medical history of the patient, and his/her family in particular. The decision to assign these patients to receive lifetime expensive targeted therapy should be well justified.

Keywords: autoinflammatory diseases; systemic juvenile arthritis; mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* genes; molecular genetic screening; treatment; canakinumab.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Kamenets EA, Fedorov ES, et al. Results of molecular genetic screening of mutations in the *NLRP3*, *TNFRSF1A*, and *MVK* genes in patients with autoinflammatory diseases and systemic juvenile arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):33–43.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-33-43>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — относительно новая гетерогенная группа генетически детерминированных синдромов, характеризующихся гиперактивацией системы врожденного (антиген-неспецифического) иммунитета. В эпоху интенсивного изучения

АВЗ крайне важными представляются аспекты молекулярно-генетической диагностики, поскольку основой развития этих заболеваний являются генетические дефекты белков, задействованных в реализации иммунного ответа.

Известно более 25 генов, мутации в которых обуславливают возникновение АВЗ. Из них лучше всего изучены гены *NLRP3*(*CIAS1*)¹, *TNFRSF1A* и *MVK*, соответственно отвечающие за развитие наиболее распространенных моногенных АВЗ:

- криопирин-ассоциированных периодических синдромов (cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS), включая синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome, MWS, MIM 191900), семейную холодовую крапивницу (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS, MIM 120100) и CINCA/NOMID-синдром (Chronic infantile neurologic, cutaneous articular syndrome, CINCA; Neonatal onset multisystem inflammatory disorder, NOMID, MIM 607115);
- TNF-рецептор-ассоциированного синдрома (TNF-receptor-associated periodic syndrome, TRAPS, MIM 142680);
- синдрома гипериммуноглобулинемии D (Hyperimmunoglobulinemia D-syndrome, HIDS, MIM 260920).

Ген *NLRP3* (MIM 606416) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q44) и содержит 9 экзонов. Белковый продукт криопирин (*CIAS1*) состоит из 1036 аминокислотных остатков; молекула включает центральный нуклеотид-связывающий домен (NACHT/NOD-домен), за счет которого возможны агрегация и олигомеризация. Криопирин является внутриклеточным рецептором — представителем важнейшей разновидности молекул системы естественного иммунитета — паттерн-распознающих рецепторов, относящихся к семейству NLR (NOD-like receptor family). Протеины NLR способны в ответ на воздействие различных типов патогенных молекул и молекул, выделяющихся при тканевом повреждении (PAMP и DAMP), формировать специфические супрамолекулярные комплексы — инфламмосомы. *NLRP3*-инфламмосомы индуцируют воспаление посредством активации и секреции интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ18 [1]. NACHT-домену преимущественно соответствует третий, наиболее протяженный, экзон гена *NLRP3* (кодоны 136–718). Мутации в данном регионе приводят к усилению функциональной активности белка (gain-of-function mutations) — повышению вероятности олигомеризации и образования инфламмосом и, следовательно, гиперактивации иммунного ответа. Таким образом, одного мутантного аллеля достаточно для развития фенотипа CAPS, что объясняет доминантный тип наследования данной группы заболеваний. Однако следует отметить клиническую гетерогенность проявлений и неполную пенетрантность синдромов CAPS, которая определяется не только природой конкретного дефекта *NLRP3*, но и ассоциирована с полиморфизмами генов, таких как *CARD8*, кодирующих другие компоненты инфламмосомы [2, 3].

Ген *TNFRSF1A* (MIM 191190) локализован на коротком плече 12-й хромосомы (12p13), содержит 10 экзонов и кодирует мембранный белок — рецептор фактора некроза опухоли (ФНО) α 1-го типа. ФНО является мощным воспалительным цитокином системы врожденного иммунитета. Мутации при TRAPS-синдроме затрагивают экстраклеточную часть рецептора ФНО1. Первый механизм патогенеза связан с дефектом шеддинга (сброса) рецепторов с поверхности клеточной мембраны. Растворимая фракция рецептора нейтрализует избыток ФНО α во внеклеточном пространстве, препятствуя взаимодействию с мембранным

рецептором и передаче провоспалительного сигнала в клетку [4, 5]. В то же время мутантный рецептор может оказывать не способен встраиваться в мембрану и накапливается в цитоплазме клетки системы естественного иммунитета (моноцита или макрофага), что в итоге приводит к запуску механизма воспаления [5]. Наблюдается фенотипически-генотипическая корреляция: тяжесть заболевания обусловлена положением генетического дефекта [5], тип наследования, как и при CAPS, — аутосомно-доминантный.

Ген *MVK* (MIM 251170) локализован на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.11), состоит из 11 экзонов. Продукт — мевалонат-киназа, один из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопреноидов. Его генетически обусловленная дисфункция влечет за собой развитие одной из двух нозологических форм: HIDS, для которого характерна неполная потеря функции, и более тяжелой мевалоновой ацидурии — недостаточности мевалонат-киназы (mevalonate kinase deficiency, MKD), при которой почти полностью отсутствует активность этого фермента и, таким образом, наблюдается сочетание АВЗ с метаболическим дефектом. Механизм развития заболевания неизвестен. Предполагается, что в результате дефицита мевалонат-киназы снижается изопренилирование (присоединение гидрофобных групп) в процессе посттрансляционных изменений ряда белков, что влияет, в частности, на апоптоз лимфоцитов и регуляцию воспаления. Основным медиатором воспаления при этом синдроме, по современным представлениям, является ИЛ1 β [5, 6]. Функция мутантного фермента восполняется нормальным аллелем, поэтому и MKD, и HIDS развиваются при условии гомозиготного или компаунд-гетерозиготного дефекта и наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Мутации в этих генах идентифицированы не так давно (в *MVK* — в 1998 г., в *TNFRSF1A* — в 1999 г., в *NLRP3* — в 2001 г.), на сегодняшний день они достаточно изучены и представлены в различных публикациях зарубежных авторов, занимающихся проблемой АВЗ [5, 7–10]. Однако своевременная диагностика даже уже хорошо известных АВЗ крайне затруднена, поскольку их симптоматика весьма разнообразна, включает лихорадку, кожные высыпания и множество других проявлений, требующих проведения тщательного дифференциально-диагностического поиска. В круг заболеваний, требующих верификации, включен и системный ювенильный артрит (СЮА), который в последние годы также рассматривается с позиций АВЗ [11]. Основанием для этого стало наличие общих клинико-лабораторных проявлений СЮА и ряда моногенных АВЗ, особенно CAPS, и вполне обоснованным явилось предположение, что у ряда пациентов под маской СЮА скрываются эти заболевания. Осуществлялись попытки выявления каких-либо мутаций у пациентов с СЮА, они представлены в отдельных зарубежных публикациях, а в России пока эксклюзивны [12–14]. Экспертами в области изучения АВЗ для их идентификации предложены алгоритмы диагностики, включающие клинические классификационные критерии, рекомендации по лечению [15–19]. Разработаны также диагностический счет для определения степени риска наличия АВЗ и показания для проведения молекулярно-генетического анализа [20]. Поскольку одних клинических данных для диагностики АВЗ не всегда достаточно, современные методы генетиче-

¹В настоящей статье вся номенклатура для мутаций гена *NLRP3* дана согласно референсным последовательностям NM_004895, NP_004886.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты (n=184)	AB3 (n=117)	СЮА (n=67)
Пол (женщины/мужчины)	94/90 (1:1)	1,2/1	1/1,2
Возраст (М), годы	9,0 (6 мес – 60 лет)	9,0 (6 мес – 60 лет)	9,0 (1–18)
Возраст дебюта (М), годы	3,5 (0–51)	2 (0–51)	3,5 (1–16)
Длительность заболевания (М), годы	3,0 (2 мес – 54 года)	3,0 (2 мес – 54 года)	3,0 (2 мес – 15,5 года)

Примечание. М – медиана.

Таблица 2. Результаты скрининга на мутации генов *NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A*, n (%)

Группа обследованных	Число обследованных	у пациентов в группе	Наличие мутации <i>NLRP3</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
AB3	117	31 (26,5)	24 (20,5)	1 (0,9)	6 (5,1)
СЮА	67	12 (17,9)	7 (10,4)	1 (1,5)	4 (5,9)
Всего	184	43 (23,4)	31 (16,8)	2 (1,1)	10 (5,4)
Родственники	18	11	6	–	5

ской диагностики существенно ускорили установление диагноза и назначение таргетной терапии. Таргетная терапия этих заболеваний включает препараты, обладающие ИЛ1-блокирующим эффектом. Среди ИЛ1-ингибиторов (анакинра, рилонцепт, канакинумаб) только канакинумаб (моноклональные антитела к ИЛ1 β) зарегистрирован в России по показаниям CAPS, TRAPS, HIDS, FMF и СЮА, следовательно, может активно использоваться [5, 6, 17]. В последние годы эта эффективная терапия все шире применяется в клинической практике при лечении АВЗ. Однако назначение дорогостоящих препаратов сопряжено с определенными трудностями, зависит от государственного обеспечения, требует высокой степени точности и обоснованности диагноза. Поэтому молекулярно-генетический анализ представляется актуальным, особенно у пациентов с лихорадкой и другими признаками системного воспаления.

Цель настоящей работы – выявление с помощью молекулярно-генетического тестирования пациентов с моногенными АВЗ среди больных с лихорадкой и другими проявлениями системного воспалительного ответа, в том числе среди пациентов с СЮА.

Пациенты и методы. В 2012–2016 гг. в рамках скринингового обследования 184 больным (94 женского, 90 мужского пола) было выполнено молекулярно-генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *MVK* и *TNFRSF1A*, ответственных за развитие наиболее распространенных моногенных АВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS).

В исследование включено 117 пациентов с подозрением на АВЗ (1-я группа) и 67 больных СЮА (2-я группа). Критериями включения служили наличие периодической или персистирующей лихорадки, клинических проявлений системной воспалительной реакции (кожные высыпания, артралгии/артрит, лимфаденопа-

тия, гепатолиенальный синдром, серозит и др.), острофазовых маркеров при исключении инфекционных, онкогематологических и аутоиммунных причин. Диагноз СЮА устанавливали на основании критериев ILAR (2001) [21]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Возраст больных варьировал от 6 мес до 60 лет (М – 9,0 лет [5; 15]), длительность заболевания – от 2 мес до 54 лет (М – 3,0 года [1,0; 8,5]). Для выявления семейной агрегации генетические тесты были выполнены также 18 родственникам пациентов с генетически подтвержденными АВЗ.

Родители всех детей и взрослые пациенты дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Молекулярно-генетический анализ выполнялся в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Образцы ДНК экстрагировали из цельной крови. Кодировочную последовательность генов *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK* анализировали методом прямого автоматического секвенирования.

Результаты. У 43 (23,4%) обследованных выявлено 15 различных вариантов мутаций генов (табл. 2): 7 мутаций

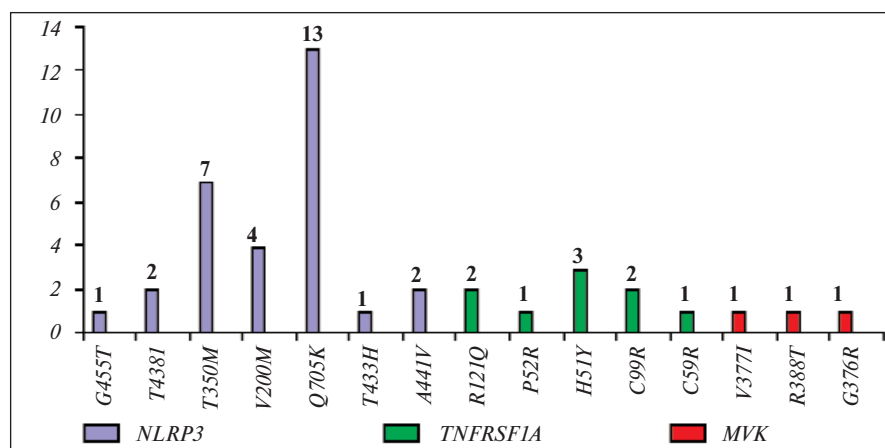
Структура выявленных у пациентов мутаций в генах *NLRP3* (*CIAS1*), *TNFRSF1A*, *MVK*

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика 13 пациентов с мутацией/полиморфизмом Q705K

№ Пациент	Диагноз	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Серозит	Поражение суставов	Острофазовые маркеры	ГК	МТ	ГИБП
1. Г.	СЮА	13	Женский	13 лет	+	+	+	+	+	+	+	-
2. Ю.	СЮА	14	Мужской	4 года	+	+	-	+	+	+	+	-
3. Д.	нAB3	1,5	Женский	1 год	+	+	-	-	+	-	-	-
4. Ч.	MWS	2,5	Мужской	1 мес	+	+	-	-	+	+	-	-
5. О.	СЮА	11	Мужской	4,5 года	+	+	+	+	+	+	+	+
6. В.	MWS	14	Мужской	С рождения	+	+	-	+	+	-	-	+
7. Л.	СЮА	3	Женский	2,5 года	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Х.	нAB3	5,5	Мужской	5 лет	+	-	-	+	+	+	-	-
9. С.	MWS + PA	57	Женский	6 лет	+	-	-	+	-	+	-	-
10. Т.	MWS	17	Женский	9 мес	+	+	-	+	+	-	-	-
11. Т.	пЮА	8	Женский	7 лет	-	-	-	+	-	+	+	+
12. С.	СЮА	4	Мужской	1 год	+	+	-	+	+	+	+	+
13. С.	пЮА	16	Мужской	9 мес	-	+	-	+	+	+	+	+

Примечание. пЮА – полиартрикулярный ювенильный артрит.

в *NLRP3* – у 31 (16,8%) пациента, 5 мутаций в *TNFRSF1A* в гетерозиготном состоянии – у 10 (5,4%) и 3 мутации в *MVK* в компаунд-гетерозиготном состоянии – у 2 (1,1%). В группе AB3 мутации обнаружены у 31 (26,5%) больного: в *NLRP3* – у 24 (20,5%), в *MVK* – у 1 (0,9%), в *TNFRSF1A* – у 6 (5,1%). В группе СЮА мутации выявлены у 12 (17,9%) больных: в *NLRP3* – у 7 (10,4%), в *MVK* – у 1 (1,5%), в *TNFRSF1A* – у 4 (5,9%). Варианты мутаций представлены на рисунке. Все они описаны как патогенные в базе данных Infevers. Наиболее частой мутацией в гене *NLRP3* была миссенс-замена с. 1049C>T (p.T350M). Из 18 родственников больных у 11 обнаружены мутации и у 7 установлены AB3 (у 4 – CAPS, у 3 – TRAPS). Всего в нашей когорте зарегистрировано 6 семей с AB3 (4 – с CAPS и 2 – с TRAPS).

У 13 (7,1%) пациентов выявлен полиморфизм с. 2113C>A (p.Q705K), что составило около четверти всех обнаруженных мутаций, у 4 в сочетании с другими патогенными мутациями (Val200Met – у 2, T350M – у 2). Пациенты (6 женского, 7 мужского пола) были в возрасте от 1,5 до 57 лет (М – 12 лет [1,0; 8,5]). В табл. 3 представлена характеристика пациентов. Возраст дебюта заболевания колебался от 0 до 13 лет, его длительность – от 1 мес до 51 года. Клинико-лабораторные проявления включали лихорадку (у 11 пациентов), кожные высыпания (у 10), острофазовые маркеры (у большей части обследованных – у 11), серозит (у 3). Суставной синдром имелся у большинства пациентов (у 11), чаще в виде полиартрита, однако артрит в основном был нестойким, без деструкции и функциональных нарушений. У 2 больных наблюдались деструктивные изменения в суставах, обусловленные наличием достоверно установленного ювенильного артрита (ЮА). Замена с. 2113C>A рассматривается рядом исследователей как мутация низкой пенетрантности, или полиморфизм, ведущий к развитию CAPS при наличии гетерозиготных дефектов в других компонентах инфламмосомы [2, 3].

У 4 (8,7%) больных выявлена мутация с.598G>A (p.V200M; табл. 4). Все они имели эпизоды лихорадки, у 2 отмечались кожные высыпания, у 2 – артриты, у 3 – острофазовые маркеры, у 1 пациентки эпизоды лихорадки сопровождались выраженной головной болью, повышением СОЭ и уровня СРБ. У всех пациентов диагностирован CAPS (MWS). Одна больная 57 лет являлась третьим членом семьи с этим заболеванием, с детства она страдала тяжелым ревматоидным артритом (РА). Ни у одного из этих пациентов не было показаний для назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе ИЛ1-ингибиторами.

В результате обследования в группе в целом были установлены следующие заболевания: CAPS – у 19 (10,3%) пациентов, TRAPS – у 9 (4,9%), HIDS – у 2 (1,1%). В 1-й группе: CAPS имелся у 17 (14,5%) пациентов (у 15 – MWS и у 2 – CINCA/NOMID), TRAPS – у 6 (5,1%), HIDS – у 1 (0,9%); во 2-й груп-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов с MWS, имевших низкоконтрастную мутацию V200M

№ Пациент	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта	Лихорадка	Сыпь	Поражение ЦНС	Поражение суставов	Острофазовые маркеры	ГК	МТ	ГИБП
1. Ч.	2,5	Мужской	1,5 мес	+	+	-	-	+	+	-	-
2. С.	57	Женский	51 год	+	-	-	+	-	+	-	-
3. Д.	10	Женский	9 лет	+	-	+	-	+	-	-	-
4. И.	12	Женский	11 лет	+	+	-	+	+	-	-	-

пе: CAPS (MWS) — у 2 (2,9%), TRAPS — у 3 (4,5%), HIDS — у 1 (1,5%; табл. 5). Выявление мутаций и диагностирование АВЗ позволило почти половине из них (46,7%) начать терапию ИЛ-1 ингибитором канакину-мабом и кардинально изменить многолетнее течение заболевания, что наглядно демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 9 лет, поступил в НИИР им. В.А. Насонов в сентябре 2015 г. с жалобами на повторяющиеся эпизоды фебрильной лихорадки с ознобом, сильной болью в животе и сыпью. Из анамнеза известно, что мальчик болен с 1,5 лет. Заболевание протекало в виде стереотипных рецидивов фебрильной лихорадки до 40,7 °С, которая быстро нарастала, сопровождалась потрясающим ознобом, значительной слабостью. За 2–3 дня до дебюта болезни появилась боль в животе, которая также нарастала до сильной и сохранялась в лихорадочном периоде. Во время атак отмечались эритематозно-папулезная сыпь с элементами в виде колец, иногда увеличение шейных лимфатических узлов, микрогематурия, всегда повышение острофазовых маркеров (СОЭ — до 50 мм/ч). Продолжительность эпизода — от 2 до 2,5 нед, интервал между эпизодами — от 1 до 2 мес. Вне обострений ребенок чувствовал себя здоровым. Длительно состояние трактовалось как хроническая бактериальная инфекция, транзиторный неуточненный иммунодефицит. Многочисленные повторные курсы антибиотикотерапии эффекта не дали. В 2011 г. заподозрена семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь). Выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *MEFV* (ген семейной средиземноморской лихорадки) — выявлены мутации P369S и R408Q, расположенные в 3-м экзоне. В течение 2 мес получал колхицин, но без особого эффекта. С апреля 2011 г. по май 2015 г. проводилась терапия плаквенилом и седалитом. Первоначально под влиянием терапии наблюдалось некоторое увеличение интервалов между атаками, однако впоследствии этот эффект был утрачен. В апреле 2015 г. обследован стационарно по месту жительства (в период атаки), в анализах крови: СОЭ — 52 мм/ч, Hb — 10° г/л, л. — 24,6·10⁹/л. Лабораторные тесты на малярию, хламидии, микоплазмы, иерсинии, бруцеллез, вирус простого герпеса, цитомегаловирус от-

рицательные. Трепанобиопсия костного мозга — данных в пользу онкогематологической патологии не получено.

Госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в межприступный период. Состояние удовлетворительное. Температура нормальная. Кожные покровы чистые, видимые слизистые чистые, розовые. Легкие и сердце без патологических особенностей. Лимфаденопатии нет. Частота сердечных сокращений — 69 в минуту, артериальное давление — 120/60 мм рт. ст. Печень и селезенка не увеличены. Все суставы внешне и функционально сохранены. Рост — 139 см, масса тела — 30,7 кг. Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови без патологии, СОЭ — 8 мм/ч, СРБ — 0,4 мг/л (норма — 0–5,0), ревматоидный фактор <9,5 МЕ/мл (норма — 0–15,0), антитела к двуспиральной ДНК — 0,1 ЕД/мл (норма — 0–20), антинуклеарный фактор на HEp2 отрицательный.

Молекулярно-генетическое исследование гена *TNFRSF1A*: методом прямого секвенирования проведен частичный анализ гена, исследованы экзоны 2, 3, 4. В экзоне 2 выявлена мутация с175C>T (pCys59Arg) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация описана в Международной базе данных как патогенная (CM9911179). Молекулярно-генетическое исследование: частичный анализ гена *NLRP3* (*CIAS1*) в областях, где описано наибольшее число мутаций, гена *MVK* (11-й экзон) — патогенных мутаций не выявлено. Диагноз TRAPS был подтвержден с высокой вероятностью.

Был уточнен семейный анамнез: у отца пациента с возраста 3 лет отмечались повторные эпизоды лихорадки, боль в животе, с 20 лет — рецидивирующие распространяющиеся красные болезненные высыпания на конечностях. У отца обнаружена и аналогичная мутация. В связи с наличием у пациента мутации гена *TNFRSF1A*, приводящей к замене цистеинового остатка в молекуле белка и создающей повышенный риск развития амилоидоза почек и хронической почечной недостаточности, прогноз заболевания без лечения крайне неблагоприятен. Также у пациента имелись 2 мутации в гене *MEFV* (ген семейной средиземноморской лихорадки, или периодической болезни), хотя клинические проявления соответствовали диагнозу TRAPS, но не периоди-

Таблица 5. Диагнозы, установленные у пациентов обследуемой группы, n (%)

Группа пациентов	Число пациентов	CAPS	HIDS	TRAPS	Итого
АВЗ	117	17 (14,5)	1 (0,9)	6 (5,1)	24 (20,5)
СЮА	67	2 (2,9)	1 (1,5)	3 (4,5)	6 (8,9)
Всего	184	19 (10,3)	2 (1,1)	9 (4,9)	30 (16,3)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Полиморфизмы, выявленные у пациентов в гене *NLRP3*

Полиморфизмы NLRP3	Всего пациентов (n=184)	AB3 (n=117)	СЮА (n=67)	в общей выборке	Частота аллеля		
у пациентов с AB3	у пациентов с СЮА	общепопуляционная (1000 Genomes)					
rs7525979 (с.663C>T) в гетерозиготном состоянии	24 (13)	15 (12,8)	9 (13,4)				
rs7525979 (с.663C>T) в гомозиготном состоянии	2 (1,1)	2 (1,7)	—	0,076	0,081	0,067	0,099
rs3806268 (с.732G>A) в гетерозиготном состоянии	81 (44)	53 (45,3)	28 (41,8)				
rs3806268 (с.732G>A)) в гомозиготном состоянии	35 (19)	19 (16,2)	16 (23,9)	0,410	0,389	0,448	0,387
rs4925543 (с.786G>A) в гетерозиготном состоянии	10 (5,4)	3 (2,6)	7 (10,4)				
rs4925543 (с.786G>A)) в гомозиготном состоянии	4 (2,2)	1 (0,9)	3 (4,5)	0,049	0,021	0,097	0,080
rs34298354 (с.1308C>T) в гетерозиготном состоянии	41 (22,3)	26 (22,2)	15 (22,4)	0,111	0,111	0,112	0,066
rs35829419 (с.2113C>A) в гетерозиготном состоянии	13 (7,1)	8 (6,8)	5 (7,5)	0,035	0,034	0,037	0,022
rs41311573 (с.1026C>T) в гетерозиготном состоянии	1 (0,5)	—	1 (1,5)	0,003	—	0,007	0,002
rs148478875 (с.1237C>T) в гетерозиготном состоянии	2 (1,0)	1 (0,9)	1 (1,5)	0,005	0,004	0,007	0,004
rs141637807 (с.1407C>T) в гетерозиготном состоянии	1 (0,5)	—	1 (1,5)	0,003	—	0,007	0,0002

Примечание. В скобках — показатели в процентах.

ческой болезни. Тем не менее наличие мутаций в гене *MEFV* еще более увеличивает риск амилоидоза. В данной клинической ситуации самым эффективным методом лечения является применение ГИБП — ингибиторов ИЛ1. С учетом этого пациенту был назначен канакинумаб в дозе 100 мг подкожно каждые 8 нед. На фоне 2-летнего регулярного приема препарата прекратились приступы, состояние пациента остается удовлетворительным, лабораторной активности нет.

Из 141 пациента без мутации в генах у 45 было исключено АВЗ, у 26 диагностировано недифференцированное АВЗ (нАВЗ), у 55 подтвержден или впервые установлен диагноз СЮА. Еще у 15 (10,6%) больных верифицированы другие заболевания: синдром Шницлера (у 1), болезнь Бехчета (у 2), синдром Маршалла (PFAPA — periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenopathy syndrome; у 8), семейная средиземноморская лихорадка (Familial mediterranean fever, FMF) + ювенильный хронический артрит (у 1), синдром Блау (у 2), синдром SAVI (у 1). У 1 больной диагноз MWS сочетался с достоверно верифицированным РА с ювенильным началом. Следует отметить, что у 1 пациента с клинически несомненным диагнозом CAPS (CINCA/NOMID) не выявлено мутаций в генах. Назначение ИЛ1-ингибитора канакинумаба, который пациент получает более 3 лет, оказалось очень успешным.

У 140 (76,1%) больных определялись распространенные в нормальной популяции полиморфизмы в гене *NLRP3*: в 1-й группе — у 85 (72,6%) пациентов, во 2-й группе —

у 55 (82,1%). Спектр полиморфизмов представлен в табл. 6. Наиболее часто обнаруживались rs3806268 (с.732G>A) в гомо- и гетерозиготном состоянии (19 и 44% больных соответственно); rs34298354 (с.1308C>T) в гетерозиготном состоянии и rs7525979 (с.663C>T) в гетерозиготном состоянии (у 22,3 и 13% пациентов соответственно). Другие полиморфизмы наблюдались в единичных случаях. Достоверных различий в частоте выявления полиморфизмов у пациентов двух групп, а также в зависимости от наличия или отсутствия патогенных мутаций не выявлено.

Обсуждение. В настоящее время для ревматолога большой интерес представляет оценка механизмов развития АВЗ у детей и взрослых, поскольку эти заболевания являются хорошей моделью для изучения воспалительного процесса с четко установленной генетической основой. СЮА — один из ярких представителей воспалительных ревматических заболеваний у детей, имеющий наибольшее сходство с рядом АВЗ, в частности с CAPS. Признаки острой общевоспалительной реакции организма, такие как лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, серозит, возможность полиорганного поражения, повышение уровня острофазовых воспалительных параметров, а также отсутствие маркеров аутоиммунитета объединяют СЮА с АВЗ [22–25]. Хотя клиническая картина СЮА имеет большое сходство с таковой многих инфекционных состояний, это заболевание не ассоциируется с каким-либо патогеном. Кроме того, не выявляются аутоантитела и аутореактивные

клетки. Не найдено ассоциации также и с системой HLA-антигенов. СЮА — одно из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей. Этот уникальный вариант ювенильного артрита отличается разнообразным течением и исходами — от благоприятного до крайне тяжелого и летального, в связи с чем его природа остается неясной [22, 24]. Диагноз СЮА, согласно современным критериям ILAR, требует наличия артрита и документированной лихорадки в течение как минимум 2 нед в сочетании с ≥ 1 из следующих признаков: типичная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени или селезенки либо серозит [21]. Однако возможность присоединения суставного синдрома в отдаленные сроки или вообще его присутствие только в виде артралгий или доброкачественного транзиторного артрита выдвигают на первый план системные признаки болезни, что объединяет СЮА с АВЗ и создает определенные диагностические сложности для быстрой верификации диагноза.

Полициклическое течение СЮА без формирования хронического артрита также является диагностической и терапевтической проблемой. В последние годы у ревматологов вызывает затруднения и такое состояние, как синдром Висслера—Фанкони (СВФ) [26], хотя именно у этих больных высока вероятность наличия АВЗ. Некоторые авторы утверждают, что для диагностики СВФ достаточно четырех типичных признаков: полиморфная сыпь, возвратная высокая лихорадка, лейкоцитоз и артралгии [26, 27]. Но ведь все эти признаки могут быть проявлениями и СЮА, и АВЗ, в частности CAPS. Ввиду схожести симптомов у части пациентов с АВЗ ошибочно диагностируют СЮА. В некоторых случаях большую роль в диагностике играет наличие семейных случаев, что подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза.

Таким образом, сходство клинико-лабораторной симптоматики СЮА и АВЗ, возможное развитие синдрома активации макрофагов, который по сути является аутовоспалительным состоянием, амилоидоза, практическое отсутствие аутоиммунных сдвигов, ведущая патогенетическая роль ИЛ1 и хороший ответ на применение его ингибиторов позволяют предполагать, что в основе этих заболеваний лежат аналогичные процессы, определяющие их единый патогенез. Генетического подтверждения эта идея пока не нашла. Тем не менее в ряде работ показано, например, что у больных СЮА, обнаруживались мутации в гене *MEFV*, ответственном за развитие семейной средиземноморской лихорадки (FMF) [12, 13]. Исследования мутаций в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у больных СЮА пока единичны [12–14].

Мы попытались показать, что среди больных, имеющих лихорадку и признаки системного воспалительного ответа, могут быть пациенты с различными моногенными АВЗ. У 23,4% обследованных нами пациентов было выявлено 15 различных мутаций (см. табл. 2), наиболее часто в гене *NLRP3* (16,8%), что соответствует данным литературы [9]. Как уже указывалось, все эти мутации присутствуют в регистре *Infevers* и являются патогенными. Некоторыми авторами представлены сведения о наиболее частых мутациях, выявляемых в гене *NLRP3* у пациентов с CAPS [9, 28]. В нашем исследовании также наиболее частой мутацией была T350M (25,9%). Однако генетические варианты могут различаться в зависимости от этнической принадлежности пациента и региона проживания. По данным D.M. Rowczenio и соавт. [28], в специализированном центре Великобритании в гене *NLRP3* у 29% пациентов была обнаружена мутация R260W, а

у 24% — мутация V200M. В нашем исследовании данная мутация не выявлена, но определены другие мутации, которые, возможно, являются особенностью российской популяции. Мутация с.1322C>T (р.А441V), которая считается самой распространенной в семьях с CAPS, установлена в нашей работе у 3 членов одной семьи (мать и двое детей) с проявлениями MWS умеренной степени выраженности [9, 29]. В популяции, обследованной L. Cuisset и соавт. [9], она обнаружена у 9% пациентов.

Среди больных СЮА мутации выявлены у 12 (17,9%). Практически аналогичные данные были получены Е.И. Алексеевой и соавт. [14], которые у 14,4% пациентов с СЮА также обнаружили генетические мутации. Однако у наших больных АВЗ диагностированы лишь в 8,9% случаев (у 2 — CAPS, у 3 — TRAPS, у 1 — HIDS). Вопрос об установлении диагноза АВЗ на основании выявления мутаций остается открытым, особенно в случаях низкопенетрантных мутаций, оценка клинического значения которых вызывает споры среди специалистов [7, 9, 19, 20]. Известно, что среди 138 вариантов мутаций гена *NLRP3* только 110 считаются ассоциированными с CAPS, а 28 являются непатогенными и/или неуточненной значимости. К ним относится Q705K — низкопенетрантная мутация, или полиморфизм, которая выявляется у 3–6,5% здоровых лиц [3, 30–33].

У 13 (7,1%) из 184 обследованных выявлен полиморфизм Q705K. Как показано в табл. 3, возраст дебюта АВЗ у этих пациентов (6 женского, 7 мужского пола) колебался от нескольких месяцев до 13 лет, длительность заболевания — от 1 мес до 51 года. Все пациенты имели воспалительный фенотип: лихорадку (11), сыпь (10), острофазовые маркеры (11), серозит (3), суставной синдром (11; у большинства в виде нестойкого полиартрита без деструкции и функциональных нарушений).

Израильские авторы наблюдали 70 пациентов с диагнозом CAPS, 10 из которых имели мутацию Q705K [31]. Как и в обследованной нами группе, у части пациентов, кроме стандартных проявлений, наблюдались другие признаки (спленомегалия, перикардит, сенсорная невропатия, хроническое воспалительное заболевание суставов), не вполне характерные для классического течения этого заболевания. По данным авторов, лечение высокими дозами глюкокортикоидов (ГК), базисными противоревматическими препаратами (метотрексат — МТ, азатиоприн), колхицином было неэффективным. Терапия ингибиторами ФНО и ИЛ1 оказалась успешной. Большинство наших больных с данной мутацией (76,9%) получали ГК, 7 — МТ, 7 — ГИБП (тоцилизумаб — 4, канакинумаб — 2, абатацепт — 2, этанерцепт — 2). Ингибитор ИЛ1 канакинумаб был эффективен у больных с достоверно установленным CAPS.

М. Lidar и соавт. [31] рассматривали заболевание у своих пациентов как отражение гетерогенности CAPS. В нашем исследовании, несмотря на выявление данной мутации, CAPS диагностирован только у 4 больных. У них имелись еще и патогенные мутации в гене *NLRP3*: T350M и V200M, что позволило с большой уверенностью установить диагноз. 5 пациентов страдали СЮА, 2 — ЮА, именно у них развился деструктивный полиартрит, не связанный с АВЗ. У 2 пациентов диагностировано нАВЗ, так как ни подтвердить, ни исключить какое-либо АВЗ не представлялось возможным. У 1 из этих пациентов клиническая картина заболевания была представлена эпизодами лихорадки, гепатос-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пленомегалии, рецидивирующим менингоэнцефалитом и высокой воспалительной активностью (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Приводим это наблюдение.

Пациент X, блет, впервые был консультирован в инфекционном отделении ДКБ г. Москвы с подозрением на наличие АВЗ.

Заболел 15.10.2015 г., когда повысились температура тела до фебрильных цифр без катаральных явлений и уровень СРБ до 116–143 мг/л, в общем анализе крови — лейкоцитоз $17 \cdot 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 38 мм/ч. Диагноз: пиелонефрит; анализы мочи без патологии. Наблюдалась положительная динамика на фоне применения имипенема и ампициллин-содержащих антибиотиков.

С 05.12 — ухудшение состояния: вновь повысилась температура тела до фебрильных цифр, отмечались рвота, головная боль, боль в суставах. Госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. В анализах крови: лейкоцитоз $31,9 \cdot 10^9$ /л, Hb — 10^9 г/л, СОЭ — 37 мм/ч, СРБ — 230 мгЕ/л; в анализе ликвора: цитоз — $3413 \cdot 10^6$ /мкл, нейтрофилы — 100%, глюкоза — 1,5 ммоль/л, лактат — 6,0 ммоль/л (норма — до 2,2 ммоль/л). Состояние расценено как гнойный менингит. Проведена антибактериальная и противогрибковая терапия с положительным эффектом.

В январе 2016 г. — резкое ухудшение состояния с повторными признаками менингита (лихорадка, положительные менингеальные знаки, рвота, боль в голеностопных суставах, увеличение печени и селезенки — печень выступает из-под края реберной дуги до 3 см, селезенка — до 1 см). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга — картина многоочагового поражения белого вещества головного мозга и мозжечка, вероятно, воспалительного характера, воспаление оболочек мозга. Применение антибактериальной терапии не дало эффекта, сохранялись лихорадка, менингеальный синдром, общая слабость, в связи с чем с 16.01 начата терапия ГК парентерально 60 мг/сут. На фоне гормональной терапии нормализовались температура тела, СОЭ и уровень СРБ. При попытке отменить преднизолон — вновь подъем температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$, головная боль, боль в ногах, менингеальные знаки, повышение уровня острофазовых маркеров. В феврале — марте 2016 г. отмечались эпизоды рецидивирующего менингита.

Госпитализирован в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Базилевской, где повторно были исключены инфекционные и другие причины заболевания, диагноз формулировался как рецидивирующий гнойный менингит неустановленной этиологии. В связи с подозрением на АВЗ был консультирован ревматологом, в круг дифференцируемых состояний включали менингит Молларе, моногенные АВЗ. Обследован на мутации в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A* и *MVK*. В связи с положительным ответом на парентеральное применение ГК пациент переведен на пероральный прием преднизолона с постепенным снижением дозы. В гене *NLRP3* выявлена мутация/полиморфизм Q705K, и заболевание было расценено как аутовоспалительное, в частности как CAPS. Решено при повторных обострениях заболевания начать терапию ИЛ1-ингибиторами. В ноябре при последующем снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечены рецидив лихорадки, появление менингеальных знаков, повышение уровня СРБ.

В январе 2017 г. пациент госпитализирован в иммунологическое отделение ФНКЦ им. Д. Рогачева, вновь проведено подробное обследование, в том числе неврологическое (неоднократно выполнена МРТ головного мозга) для исключения инфекционной, онкологической, аутоиммунной патологии. МРТ

головного мозга от 16.01: признаков объемного и очагового поражения не выявлено. В связи с подозрением на наличие менингита Молларе проводилась терапия ацикловиrom, однако эффекта не получено. Морфологических признаков данного заболевания (клетки Молларе) не выявлено. Из-за невозможности исключить АВЗ принято решение о начале с 18.01 терапии ИЛ1-ингибитором анакинрой 100 мг/сут (4 мг/кг) с дальнейшим увеличением дозы до 200 мг/сут. Но и эта терапия не дала эффекта и 01.02 была прекращена. Использование ингибитора ФНО инфликсимаба также оказалось неэффективным.

11.02 — повторный эпизод менингита. На фоне фебрильной лихорадки наблюдались положительные менингеальные симптомы, светобоязнь, рвота, головная боль, судорожный синдром, кома (5–6 баллов). При цитологическом исследовании спинно-мозговой жидкости определялся цитоз до 3000 клеток. В анализах крови выявлен выраженный лейкоцитоз за счет нейтрофилеза, уровень СРБ — до 137 мг/л. При МРТ обнаружены инфекционно-воспалительные изменения вещества головного мозга. На фоне комплексной симптоматической терапии, использования ампициллин-содержащего антибиотика сультамина отмечена значительная положительная динамика с купированием всех проявлений. 22.03 зарегистрированы короткий эпизод лихорадки, повышение уровня СРБ до 84,5 мг/л. Через сутки на фоне терапии сультамином вновь отмечено улучшение с нормализацией уровня СРБ. Продолжена терапия преднизолоном 3,75 мг/сут, ампициллином (уназин) 375 мг 3 раза в сутки.

Данное наблюдение отражает сложности диагностики и правильной интерпретации генетической находки. Казалось бы, сочетание обнаруженной даже низкопенетрантной мутации Q705K с воспалительными проявлениями может быть основанием для установления диагноза АВЗ. В пользу последнего свидетельствуют воспалительный характер повторяющихся атак при исключении инфекционных и других причин, острофазовые маркеры, ответ на терапию ГК, отсутствие эффекта ряда антибактериальных препаратов. Кроме того, имеются единичные работы, в которых описаны неврологические проявления, в том числе асептический менингит, у пациентов с полиморфизмом Q705K [2, 33]. T.V. Ting и соавт. [2] приводят три случая нетипичного течения CAPS с наличием неврологических симптомов, в которых была выявлена мутация Q705K, причем в одном из них эта мутация была единственной. Однако детальный анализ данных анамнеза у нашего пациента, позволивший выявить положительный ответ на определенную группу антибиотиков, нестойкий ответ на преднизолон, неэффективность терапии ГИБП, в том числе, что крайне важно, ИЛ1-ингибитором, могут являться контраргументами для установления диагноза CAPS. Возможно, имеющийся недифференцированный аутовоспалительный феномен, проявляющийся повторяющимися эпизодами менингита в сочетании с общевоспалительными симптомами, когда-нибудь получит свое наименование и займет место в ряду генетических заболеваний.

В нашем исследовании встретились пациенты, имеющие мутацию V200M. Согласно данным литературы, значение этой мутации также неясно. Описаны больные как с различными фенотипами CAPS, так и с неопределенными клиническими вариантами. D.M. Rowczenio и соавт. [28] из 830 обследованных, у подавляющего большинства из которых подозревалось АВЗ или имелись проявления CAPS у родственников, у 78 (9%) выявили различные варианты мутаций *NLRP3*, в том числе у 19 — мутацию V200M. Только у 5 боль-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ных определялся клинический симптомокомплекс CAPS, у 1 — синдром Шницлера, у 1 — синдром SAPHO, у 3 — в сочетании с мутациями в других генах (*MEFV*, *TNFRSF1*, *MVK*), у 3 — недифференцированный аутовоспалительный фенотип, у 7 — симптомы не определялись. Положительный ответ на ИЛ1-ингибиторы практически у всех пациентов с данной мутацией свидетельствует о том, что клиническая симптоматика у них была обусловлена именно ИЛ1-связанным воспалением.

Низкопенетрантная мутация в гене *TNFRSF1A* R92Q, о которой также упоминается в литературе как о мутации неясной значимости, в нашей когорте не наблюдалась [14, 20, 33]. Все другие выявленные мутации описаны в базе данных регистра Infervers как патогенные. Наиболее редкой находкой была мутация в гене *MVK*, ответственном за развитие HIDS, у пациентов как с подозрением на АВЗ, так и с СЮА (выявлено всего по 1 пациенту). Вероятно, это связано с особенностями контингента, попадающего на прием к ревматологу. Поскольку наиболее тяжелой формой недостаточности фермента мевалонат-киназы является мевалоновая ацидурия, которая чаще встречается в практике педиатра и иммунолога, больные с пограничными вариантами этой патологии консультируются именно у врачей этих специальностей.

У 1 пациента с достоверными клиническими признаками CAPS (CINCA/NOMID) не выявлено мутаций ни в одном из исследуемых генов ни в горячих точках, ни в последующем при полногеномном исследовании. Однако классические проявления болезни, очень хороший ответ на терапию ИЛ1-ингибитором канакинумабом позволили с уверенностью диагностировать это заболевание. Известно, что у пациентов с CINCA/NOMID частота выявления мутаций может составлять лишь 60% и высока вероятность наличия соматических мутаций [34].

Выводы. Таким образом, проведенное исследование, показало, что среди 184 пациентов, имеющих воспалительный фенотип, в том числе проявления СЮА, почти у четверти имелись мутации в генах, ответственных за развитие моногенных АВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS), наиболее часто в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A*. У 16,3% пациентов диагностированы АВЗ, чаще CAPS и TRAPS. Среди больных СЮА мутации выявлены у 17,9%, диагноз АВЗ установлен у 8,9% (также чаще CAPS и TRAPS). Данные находки свидетельствуют о том, что под маской типичных ревматических проявлений могут скрываться другие заболевания, в том числе АВЗ, требующие применения таргетной терапии. Половине пациентов была начата терапия ИЛ1-ингибитором, которая сопровождалась выраженным положительным эффектом. Не у всех пациентов, имеющих мутации, установлен диагноз АВЗ. Это касается низкопенетрантной мутации/полиморфизма Q705K, которая чаще всего определялась у наших больных, однако не всегда играла главную роль в развитии болезни. Интерпретация диагностической значимости низкопенетрантных мутаций затруднена и требует индивидуального подхода. В гене *NLRP3* у трети пациентов (76,1%) выявлялись и другие полиморфизмы, примерно с одинаковой частотой в двух группах. Эти полиморфизмы не имели какой-либо значимости, поэтому не могут приниматься во внимание при установлении диагноза. Не найдено мутаций в горячих точках у 141 больного, что не позволило во всех случаях окончательно верифицировать диагноз. У пациентов, не имеющих мутаций, диагноз АВЗ следует устанавливать с большой осторожностью, с учетом наличия клинико-лабораторных критериев заболевания, тщательного анализа данных анамнеза, особенно семейного. Решение о назначении таким больным дорогостоящей пожизненной таргетной терапии должно быть хорошо обоснованным.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Волосовец АП, Юлеш ЕИ. Роль NOD-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Теоретическая медицина. 2013;(1):154-9. [Abaturov AE, Volosovets AP, Yulesh EI. The role of NOD-like receptors in recognition of pathogen-associated structures of pathogenic infectious agents and the development of inflammation. *Teoreticheskaya meditsina*. 2013;(1):154-9. (In Russ.)].
- Ting TV, Scalzi LV, Hashkes P. Nonclassic Neurologic features in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Pediatr Neurol*. 2007 May;36(5):338-41.
- Verma D, Lerm M, Blomgran Julinder R, et al. Gene polymorphisms in the NALP3 inflammasome are associated with interleukin-1 production and severe inflammation. Relation to common inflammatory diseases? *Arthritis Rheum*. 2008 Mar;58(3):888-94. doi: 10.1002/art.23286.
- Барабанова ОВ, Коноплева ЕА, Продус АП, Щербина АЮ. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007;(2): 46–52. [Barabanova OV, Konopleva EA, Prodeus AP, Shcherbina AYU. Periodic syndromes. *Trudnyi patsient*. 2007;(2):46-52. (In Russ.)].
- Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Hereditary autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;(13):55-64. (In Russ.)].
- 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
- De Pieri C, Vuch J, De Martino E, et al. Genetic profiling of autoinflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Apr 10;13:11. doi: 10.1186/s12969-015-0006-z. eCollection 2015.
- Guiset L, Drenth JP, Berthelot JM, et al. Genetic Linkage of the Muckle-Wells Syndrome to Chromosome 1q44. *Am J Hum Genet*. 1999 Oct;65(4):1054-9.
- Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory periodic syndrome gene : epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3): 495-9. doi: 10.1136/ard.2010.138420. Epub 2010 Nov 24.
- Witsch-Baumgartner M, Touitou I. Clinical utility gene card for: Prototypic hereditary recurrent fever syndromes (monogenic autoinflammatory syndromes). *Eur J Hum Genet*. 2015 Aug;23(8). doi: 10.1038/ejhg.2014.257. Epub 2014 Nov 19.
- Takei S. Systemic JIA as an Autoinflammatory Disease Inflammation and regeneration 2011;31,1: 52-65.
- Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):23-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken409. Epub 2008 Nov 4.
- Abstracts of the 17th Pediatric Rheumatology European Society Congress. Valencia, Spain. September 9-12, 2010. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Mar-Apr; 29(2):367-464.
- Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Слепцова ТВ и др. Клинические и молекуляр-

- но-генетические особенности аутовоспалительных синдромов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(3):363-73. [Alekseeva EI, Savost'yanov KV, Sleptsova TV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of hereditary autoinflammatory syndromes in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2015;14(3):363-73. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v14i3/1372.
15. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
16. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
17. Ter Haar N, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendation for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
18. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782. Epub 2013 Oct 24.
19. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.
20. Gattorno M, Sormani MP, Osualdo AD, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi:10.1002/art.23474.
21. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
22. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Cassidy JT, editor. Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed. Elsevier Saunders; 2015. P. 609-41.
23. 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* [Hereditary autoinflammatory diseases and syndromes in children]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
24. Prieur AM, Malleson PN, Kimura Y. Systemic arthritis. In: Szer LS, Kimura Y, Malleson PN, Southwood TR, editors. Arthritis in children and adolescent. Oxford University Press; 2006. P. 210-22.
25. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Oct;23(5):655-64. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.003.
26. Салугина СО, Кузьмина НН. О так называемом первичном (идиопатическом) синдроме Висслера-Фанкони в практике педиатра-ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2005;43(6):73-8. [Salugina SO, Kuz'mina NN. About the so-called primary (idiopathic) syndrome Wissler-Fanconi in the practice of pediatric rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(6):73-8. (In Russ.)].
27. Fink-Puches R, Smolle J, Kerl H. Wissler's allergic subsepsis. *Hautarzt*. 1994 Feb;45(2):80-3.
28. Rowczenio DM, Trojer H, Russel T, et al. Clinical Characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK Centre and a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 19;15(1):R30. doi: 10.1186/ar4171.
29. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):2043-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204991. Epub 2014 Jul 18.
30. Sobolewska B, Angermair E, Deuter C, et al. NLRP3 A439V Mutation in a large family with cryopyrin-associated periodic syndrome: description of ophthalmologic symptoms in correlation with other organ symptoms. *J Rheumatol*. 2016 Jun;43(6):1101-6. doi: 10.3899/jrheum.150681. Epub 2016 May 1.
31. Lidar M, Livneh A, Zvi IB, et al. The clinical phenotype of Israeli patients with Q703K mutation in NLRP3 gene. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Oct 13;13(1):42. doi: 10.1186/s12969-015-0040-x.
32. Von Muhlen I, Gabay C, Finckh A, et al. NLRP3 Q703K and TNFRSF1A R92Q mutations in a patient with autoinflammatory disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Nov 10;13(1):47. doi: 10.1186/s12969-015-0046-4.
33. Schuh E, Lohse P, Ertl-Wagner B, et al. Expanding spectrum of neurologic manifestations in patients with NLRP3 low-penetrance mutations. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 May 14;2(4):e109. doi: 10.1212/NXI.0000000000000109. eCollection 2015 Aug.
34. 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.

Поступила 1.08.2017

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.

Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом

Кузнецова П.А.¹, Маслянский А.Л.¹, Лапин С.В.², Мазинг А.В.², Бэнг Х.³, Мазуров В.И.⁴

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

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ³Отдел исследований и разработок, «Орджентек Диагностика», Майнц, Германия; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

¹197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8;

³55129, Mainz, Germany, Carl-Zeiss-Straze, 49; ⁴191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание (АРЗ), ассоциированное с продукцией широкого спектра антител, определение которых имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Проблемы диагностики РА связаны с ограниченной чувствительностью применяемых в настоящее время серологических маркеров.

Цель исследования — оценка диагностической информативности аутоантител к различным посттрансляционным модификациям (ПТМ) виментина у пациентов с РА и другими АРЗ.

Пациенты и методы. Оценивали встречаемость аутоантител к различным изоформам виментина у 144 пациентов с РА, 36 больных с другими АРЗ (анкилозирующий спондилартрит и системная склеродермия), а также у 25 пациентов контрольной группы, не страдавших ревматическими заболеваниями. Определяли антитела к различным ПТМ виментина, полученным методами цитруллинирования, карбамилрования/гомоцитруллинирования и ацетилирования. Аутоантитела к цитруллинированному (anti-citrullinated vimentin peptide, анти-CitVim), карбамилрованному (anti-carbamylated vimentin peptide, анти-CarVim) и ацетилированному (anti-acetylated vimentin peptide, анти-AcVim) виментину классов IgG и IgA оценивали в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Как показали результаты исследования, максимальной площадью под характеристической кривой (AUC) оказалась у анти-CitVim IgG и IgA — 0,859 и 0,855 соответственно. Немного меньшая AUC была у анти-CarVim IgG (0,85), анти-AcVim IgG (0,784) и анти-AcVim IgA (0,651). Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность для анти-CitVim IgG составили 66,2 и 96,77%, анти-CitVim IgA — 60,56 и 91,94%, анти-CarVim IgG — 91,55 и 53,23%, анти-AcVim IgG — 63,38 и 93,55% и анти-AcVim IgA — 49,3 и 70,97% соответственно.

Позитивность по анти-CitVim, анти-CarVim и анти-AcVim класса IgG, а также анти-CitVim IgA значительно чаще выявлялась у больных РА, чем у пациентов с другими АРЗ и в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленные аутоантитела к модифицированным пептидам виментина оказались диагностически полезными серологическими маркерами при РА. Анти-CarVim и анти-AcVim класса IgA могут быть также использованы в диагностике РА у пациентов, серонегативных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллиновому пептиду.

Выводы. При установленных значениях верхней границы нормы для анти-CitVim IgG — 20 ед/мл, анти-CitVim IgA — 8,95 ед/мл, анти-CarVim IgG — 6,25 ед/мл, анти-AcVim IgG — 17,1 ед/мл, анти-AcVim класса IgA — 9,85 ед/мл аутоантитела к различным изоформам виментина рекомендуются к применению в качестве дополнительных лабораторных тестов для диагностики РА.

Ключевые слова: антитела; аутоантитела к различным посттрансляционным модификациям виментина; ревматоидный артрит; модифицированные формы виментина; цитруллинированный виментин; карбамилрованный виментин; ацетилированный виментин.

Контакты: Полина Андреевна Кузнецова; olejnik.polina@yandex.ru

Для ссылки: Кузнецова ПА, Маслянский АЛ, Лапин СВ и др. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2017;11(3):44–49.

Antibodies against post-translationally modified vimentin peptides in patients with rheumatoid arthritis

Kuznetsova P.A.¹, Maslyanskiy A.L.¹, Lapin S.V.², Mazing A.V.², Bang H.³, Mazurov V.I.⁴

¹V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ³Research and Development Department, Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

¹2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341; ²6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; ³Carl-Zeiss-Straze 49, 55129, Mainz, Germany; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune rheumatic disease (ARD) associated with the production of broad-spectrum antibodies, the detection of which is of important diagnostic and prognostic values. The problems of RA diagnosis are associated with the limited sensitivity of currently used serological markers.

Objective: to evaluate the diagnostic informative value of autoantibodies against different post-translationally modified (PTM) vimentin peptides in patients with RA and other ARDs.

Patients and methods. The frequency of autoantibodies against different isoforms of vimentin was estimated in 144 patients with RA, in 36 patients with other ARDs (ankylosing spondylitis and scleroderma systematica), and in 25 patients of a control group, who had no rheumatic diseases. Antibodies against different PTM vimentin peptides obtained using citrullination, carbamylation/homocitrullination, and acetylation were determined. Anti-citrullinated vimentin (anti-CitVim) peptide, anti-carbamylated vimentin (anti-CarVim) peptide, and anti-acetylated vimentin (anti-AcVim) peptide autoantibodies of IgG and IgA classes were estimated in the serum by enzyme immunoassay.

Results. The results of the study showed that IgG and IgA anti-CitVim had the maximum area under the ROC curve (AUC) (0.859 and 0.855, respectively). A slightly smaller AUC was seen in IgG anti-CarVim (0.85), IgG anti-AcVim (0.784), and IgA anti-AcVim (0.651). The diagnostic sensitivity and diagnostic specificity were 66.2 and 96.77% for IgG anti-CitVim, 60.56 and 91.94% for IgA anti-CitVim, 91.55 and 53.23% for IgG anti-CarVim, 63.38 and 93.55% for IgG anti-AcVim, and 49.3 and 70.97%, IgA anti-AcVim, respectively.

Positivity for IgG anti-CitVim, IgG anti-CarVim, and IgG anti-AcVim, and anti-IgA CitVim was significantly more frequently detected in patients with RA than in those with other ARDs and in the control group ($p < 0.05$).

Thus, the identified autoantibodies against modified vimentin peptides proved to be diagnostically useful serological markers in RA. IgA anti-CarVim and IgA anti-AcVim can also be used in the diagnosis of RA in patients who are seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Conclusion. When the upper reference limits are set for IgG anti-CitVim (20 U/ml), IgA anti-CitVim (8.95 U/ml), IgG anti-CarVim (6.25 U/ml), IgG anti-AcVim (17.1 U/ml), and IgA anti-AcVim (9.85 U/ml), antibodies against different isoforms of vimentin are recommended for use as additional laboratory tests to diagnose RA.

Keywords: antibodies; autoantibodies against different post-translationally modified vimentin peptides; rheumatoid arthritis; modified forms of vimentin; citrullinated vimentin; carbamylated vimentin; acetylated vimentin.

Contact: Polina Andreevna Kuznetsova; olejnik.polina@yandex.ru

For reference: Kuznetsova PA, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Antibodies against post-translationally modified vimentin peptides in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):44–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-44-49>

Ревматоидный артрит (РА) — классическое аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого важная роль отводится активации В-клеточного звена иммунной системы и продукции широкого спектра различных аутоантител [1].

Основными серологическими маркерами РА являются ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые были включены в последний пересмотр классификационных критериев РА 2010 г. [2, 3]. Под термином «ревматоидный фактор» понимают семейство аутоантител, распознающих Fc-фрагмент молекулы IgG [4, 5]. РФ может быть выявлен в сыворотке крови 60–80% больных РА, однако недостатком данного биомаркера является сравнительно низкая специфичность [6]. АЦЦП превосходят по диагностической ценности РФ и используются, как правило, для распознавания ранних стадий РА [7–9]. В настоящее время определение только основных серологических маркеров (РФ и АЦЦП) не позволило окончательно решить проблему лабораторной диагностики серонегативного РА.

Высокие диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС) аутоантител к цитруллинированным белкам (АЦБ) у больных РА связаны с участием процессов цитруллинирования в формировании аутоантигенов, вовлеченных в патогенез данного заболевания. Цитруллинирование виментина приводит к изменению структурного строения белка и, таким образом, появлению большого количества иммунодоминантных эпитопов, которые в дальнейшем могут стать мишенями для АЦБ. В настоящее время основным методом выявления АЦБ в клинической практике является иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием в качестве аутоантигена синтетического циклического цитруллинированного пептида (ЦЦП).

В лабораторной диагностике РА особое внимание уделяется другому представителю семейства АЦБ — аутоанти-

телам к модифицированному цитруллинированному виментину [10]. Виментин в отличие от ЦЦП является естественным человеческим белком с известной структурой, который определяется в синовиальной жидкости при РА [11]. Если в составе синтетического ЦЦП имеется лишь 1 или 2 возможных для посттрансляционной модификации эпитопа, то белок виментин содержит до 45 возможных доменов, которые могут подвергаться цитруллинированию. У пациентов с РА в синовиальной оболочке и сыворотке крови при использовании метода масс-спектропии были выделены молекулы белка виментина, которые подвергались посттрансляционным модификациям [12].

В настоящее время продолжается поиск новых серологических маркеров, которые способны повысить ценность используемых аутоантител в диагностике РА. Наряду с цитруллинированием могут иметь значение и другие варианты модификаций белковых молекул *in vivo*: в том числе ацетилирование и карбамилирование (гомоцитруллинирование). В зарубежной литературе имеются немногочисленные данные о том, что аутоиммунные реакции против посттрансляционных модифицированных антигенов характерны для аутоиммунных ревматических заболеваний (АРЗ) [12, 13]. Относительно недавно в сыворотках крови пациентов с РА были выявлены аутоантитела к карбамилированным isoформам виментина (anti-carbamylated vimentin peptide, anti-CarVim), которые обладали определенным прогностическим значением: их присутствие ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания [12].

Таким образом, диагностическая значимость аутоантител к карбамилированным и ацетилированным пептидам, в том числе виментину, остается неизученной. Возможно, получение новых isoформ виментина путем превращения аргининовых остатков в цитруллин, а также с помощью гомоцитруллинирования (карбамилирования) и ацетилирова-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	РА	Группа обследованных АРЗ	контроль	Достоверность различий (p)
Число больных, n	144	36	25	—
Мужчины/женщины, n	35/109	21/16	9/16	<0,05
Возраст, годы, Ме [25; 75 перцентили]	53,0 [47,0; 60,0]	46,0 [24,0; 63,0]	44,0 [26,0; 52,0]	<0,05
Длительность заболевания, мес, М±SD	23,0±47,0	71,0±92,0	—	>0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентили]	29,6 [15,0; 40,0]	17,4 [10,0; 24,0]	2,3 [1,5; 13]	<0,05
СРБ, ед/мл, Ме [25; 75 перцентили]	39,5 [5,9; 44,12]	5,1 [1,5; 5,3]	2,1 [1,2; 4,3]	<0,05
Позитивность по РФ IgM, n, %	104 (72,2)	—	—	—
Позитивность по АЦЦП, n, %	91 (63,2)	—	—	—

ния в дальнейшем поможет выявить новые серологические маркеры для дифференциальной диагностики АРЗ.

Цель настоящего исследования — оценка диагностической информативности определения аутоантител к различным ПТМ виментина, полученным цитруллинированием, карбамилированием и ацетилением, у пациентов с РА по сравнению с пациентами с другими формами АРЗ, а также с контрольной группой.

Пациенты и методы. В исследование включено 144 больных РА, 36 больных с другими АРЗ, в том числе 19 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС) и 17 с системной склеродермией (ССД), а также 25 пациентов контрольной группы, не страдавших ревматическими заболеваниями. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

Диагнозы верифицированы на основе типичных клинических, биохимических, гистологических и серологических данных, согласно соответствующим классификационным критериям для каждого АРЗ: критерии ACR/EULAR 2010 г. [2] для РА, Нью-Йоркские классификационные критерии [14] для АС и критерии ACR (ARA) 1980 г. [15] для ССД. Как следует из табл. 1, большинство больных РА с длительностью заболевания 23±47,0 мес были женского пола, средний возраст — 53,0 [47,0; 60,0] года.

Маркер РФ IgM определяли латекс-иммунотурбидиметрическим методом в соответствии с инструкцией производителя тест-системы фирмы Roche Diagnostics (Германия). Концентрацию РФ >15 МЕ/мл расценивали как положительный результат. АЦЦП определяли методом ИФА, согласно инструкции завода-изготовителя Euroimmun AG. (Любек, Германия). Результаты выражали в относительных единицах (RU/ml = ед/мл). Положительными считали показатели >5 ед/мл в соответствии с рекомендациями производителя.

Пептиды виментина были получены методами твердофазного синтеза с цитруллинированием, карбамилированием и ацетилением ряда аминокислотных остатков. Аутоантитела к цитруллинированному виментину (anti-citrullination vimentin peptide, анти-CitVim), анти-CarVim и аутоантитела к ацетилованному виментину (anti-acetylated vimentin peptide, анти-AcVim) классов IgG и IgA оценивали с помощью ИФА в сыворотках крови пациентов с РА, а также с другими АРЗ и в контрольной группе. Тест-система предоставлена отделом исследований и разработок «Орджентек Диагностика» (Майнц, Германия). Для каждой груп-

пы аутоантител к полученным синтетическим изоформам виментина в основной группе больных РА были определены значения верхней границы нормы (ВГН) в сравнении с группой пациентов с АРЗ и группой контроля (табл. 2). ВГН рассчитывали с помощью ROC-анализа и построения ROC-кривых с использованием программной системы GraphPad Prism 6.0.

Для обработки полученных данных применяли программу Statistica for Windows (версия 5.5). В случае ненормального характера распределения выборки анализируемые параметры были представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили), а в случае нормального распределения среднее значение вычисляли в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (М±SD). Использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург). Пробирки с сывороткой крови хранили при температуре -20 °C и в дальнейшем использовали для выявления антител.

Результаты. Диагностическую значимость аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина оценивали по следующим показателям: площадь под характеристической кривой (AUC), ДЧ, ДС, отношение правдоподобия положительных результатов, отношение правдоподобия отрицательных результатов. Определение уровня аутоантител в группах пациентов с РА и АРЗ, а также в контрольной группе позволило провести ROC-анализ, задачами которого являлись сопоставление диагностической ценности тестов между собой и определение оптимальных пороговых уровней для разных задач клинической диагностики. При проведении ROC-анализа для расчета ВГН использовали уровень аутоантител у больных РА в сравнении с группой больных, в которую вошли пациенты с другими АРЗ, и группой контроля. Оптимальные значения ВГН представлены в табл. 2.

По данным ROC-анализа, максимальная AUC для анти-CitVim IgG составила 0,859, анти-CitVim IgA — 0,855 и анти-CarVim IgG — 0,851, что указывает на «очень хорошее» качество и высокую клиническую эффективность этих тестов. Другие серологические показатели значительно уступали трем указанным тестам, однако также были диагностиче-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Диагностические параметры аутоантител к различным изоформам виментина при РА

Показатель	Аутоантитела к различным изоформам виментина (n=144)					
	анти-CitVim IgG	IgA	анти-CarVim IgG	IgA	анти-AcVim IgG	IgA
ВГН, ед/мл	20	8,95	6,25	14,3	17,1	9,85
AUC	0,849***	0,842***	0,840***	0,564	0,784***	0,661***
ДЧ, %	66,2	60,56	91,55	26,06	63,38	49,3
95% ДИ	57,79–73,92	52,02–68,65	85,7–95,56	19,06–34,08	54,89–71,30	40,81–57,81
p	0,001	0,001	0,001	0,03	0,001	0,002
ДС, %	96,77	91,94	53,23	91,94	93,55	70,97
95% ДИ	88,83–99,61	82,17–97,33	40,12–66,02	82,17–97,33	84,3–98,21	58,05–81,80
ОППР	16,5**	6,72**	1,9	3,25*	10,56**	1,68
ОПОР	0,35*	0,43*	0,16**	0,8	0,4*	0,71

Примечание. * – полезный, ** – наиболее полезный, *** – эффективный диагностический тест; p – значимые различия с контролем (p<0,05).

ски эффективными. Качество теста на выявление анти-AcVim класса IgG характеризуется как «хорошее» (AUC – 0,784), а класса IgA – как «среднее» (AUC – 0,661). Тест на определение анти-CarVim IgA обладал низким значением AUC (0,565) и расценен как диагностически неэффективный (неудовлетворительный).

Оптимальные ДЧ и ДС получены для анти-CitVim класса IgG (66,2 и 96,77%), класса IgA (60,56 и 91,94%) и анти-AcVim класса IgG (63,38 и 93,55% соответственно), различия между группами достоверны (p<0,05). Анти-CarVim

класса IgG обладали высокой ДЧ, но имели недостаточную ДС по сравнению с другими серологическими маркерами (p<0,05).

Анти-CitVim и анти-CarVim класса IgG выявлялись у больных РА значимо чаще, чем у пациентов с AP3 и контрольной группы (p<0,05; рис. 1). Наиболее высокой средняя концентрация аутоантител к различным модификациям виментина оказалась у больных РА, позитивных по анти-CitVim IgG – 247 [9,2; 935,9] и анти-CarVim IgG – 213,2 [8,2; 327,9].

При сравнении средних концентраций анти-CitVim IgA (68,7 [6,7; 95,2]) и анти-AcVim IgG (53,8 [7,0; 21,8]) получены значимые различия (p<0,05; рис. 2).

Выявляемость анти-CarVim и анти-AcVim класса IgA у больных РА и пациентов с AP3 значимо не различалась (p>0,05). У пациентов контрольной группы, не страдавших AP3, анти-AcVim IgG не найдены.

Нами проведен анализ встречаемости анти-ПТМ виментина и стандартных серологических маркеров (РФ и АЦЦП) у больных РА. Установлено, что анти-CarVim класса IgG достоверно чаще обнаруживались у больных РА по сравнению с серологическими маркерами РФ и АЦЦП (92% против 73 и 89% соответственно; p<0,05). Также анти-CarVim IgG отличались от других аутоантител к ПТМ виментина высокой частотой выявления у больных с AP3 (у 23 из 37, или 62%; p<0,05). Анти-CitVim IgG обнаружены у 95 (66%) из 144 больных РА, т. е. достоверно чаще, чем у больных с AP3 (8,1%) и пациентов контрольной группы (4%; p<0,05). Анти-AcVim IgG встречались у 91 (63%) из 144 больных РА, что также достоверно чаще, чем у больных с AP3 (16%; p<0,05).

Частота выявления анти-CitVim, анти-CarVim и анти-AcVim классов IgA у больных РА была значительно ниже при сравнении с маркерами РФ и АЦЦП (p<0,05; рис. 3).

Анализ полученных данных с помощью коэффициента корреляций Спирмена показал, что уровень анти-CitVim IgG значительно коррелировал с уровнем РФ и АЦЦП (r=0,499, p<0,05 и r=0,511, p<0,05 соответственно), как и уровень анти-CitVim IgA (r=0,46, p<0,05 и r=0,405, p<0,05 соответственно). Также тенденция к слабой положительной корреляции с уровнем АЦЦП была выявлена у анти-CarVim

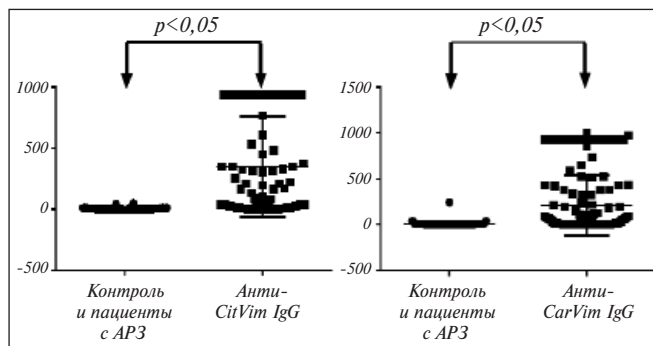


Рис. 1. Концентрация (в ед/мл) анти-CitVim и анти-CarVim класса IgG у больных РА в сравнении с пациентами с AP3 и контрольной группы

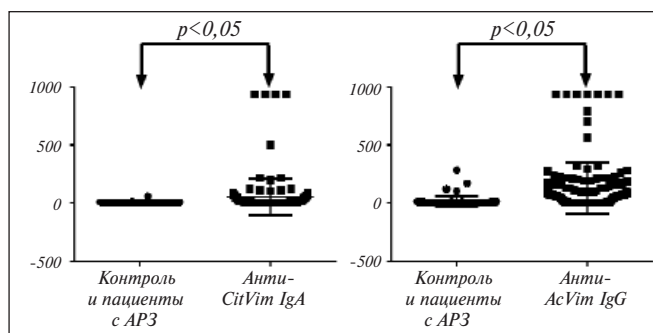


Рис. 2. Концентрация (в ед/мл) анти-CitVim IgA и анти-AcVim IgG у больных РА в сравнении с пациентами с AP3 и контрольной группы

IgG ($r=0,378$, $p<0,05$) и анти-AcVim IgG ($r=0,2724$, $p<0,05$). Полученные уровни анти-CarVim и анти-AcVim класса IgA не коррелировали с уровнем ни РФ, ни АЦЦП ($p>0,05$).

Таким образом, все полученные аутоантитела к различным модификациям виментина, за исключением анти-CarVim IgA с ДС 26%, являются диагностически эффективными лабораторными тестами. Как показал анализ встречаемости антител к различным изоформам виментина, анти-CitVim классов IgG и IgA, а также анти-CarVim и анти-AcVim класса IgG достоверно чаще выявлялись при РА, чем при других АРЗ и в группе контроля ($p<0,05$). Больные РА, серопозитивные по РФ и АЦЦП, имели более высокий уровень анти-ПТМ виментина по сравнению с пациентами, серонегативными по РФ и АЦЦП, однако данные аутоантитела также выявлялись и у пациентов, серонегативных по основным серологическим маркерам. Обращает на себя внимание, что анти-CarVim IgG встречались у больных РА чаще, чем классические серологические маркеры РФ и АЦЦП. Проведенный анализ показал, что анти-CarVim и анти-AcVim класса IgA не зависят от стандартных лабораторных маркеров и не имеют прямых взаимосвязей с РФ и АЦЦП.

Обсуждение. Наряду со стандартными серологическими маркерами РФ и АЦЦП, которые входят в современные классификационные критерии 2010 г. [2], у больных РА выявляются аутоантитела, распознающие также карбамилированные и ацетилированные аутоантигены [12]. Цитруллинирование, как и карбамилирование, является вариантом ПТМ белков [13]. В настоящее время продолжается дискуссия об одинаковой встречаемости аутоантител к цитруллинированному и карбамилированному пептидам. Основная причина сходства белков, по-видимому, в том, что гомоцитруллинированные пептиды имеют сходную химическую структуру с альтернативными белками, которые подвергались цитруллинированию.

Нами изучена частота выявления аутоантител к различным изоформам виментина в сыворотках крови пациентов с РА и другими АРЗ (ССД и АС), а также контрольной группы. Особенностью исследования явилось использование широкого спектра аутоантител к различным модификациям виментина. Для данной работы в качестве аутоантигена был выбран белок виментин, который присутствует в суставах больных РА, и анти-CitVim, которые используются в качестве серологического маркера для диагностики РА.

Результаты исследования показали, что аутоантитела к различным ПТМ виментина, в частности анти-CitVim, анти-CarVim и анти-AcVim класса IgG, а также анти-CitVim класса IgA, значительно чаще встречались у больных РА по сравнению с пациентами с другими АРЗ и контрольной группы ($p<0,05$). Полученные данные соответствуют опубликованным сведениям о встречаемости аутоантител к различным изоформам виментина в сыворотке крови больных РА [12, 16].

Как показали результаты ROC-анализа, расчетные показатели AUC оказались значимо более высокими у анти-

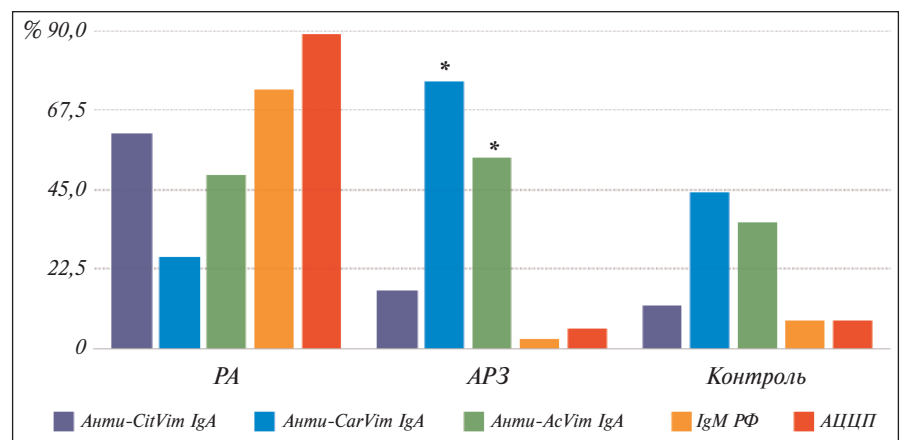


Рис. 3. Встречаемость (в %) анти-ПТМ виментина класса IgA, РФ и АЦЦП у пациентов с РА, АРЗ и контрольной группы. * — различия недостоверны ($p>0,05$)

CitVim и анти-AcVim классов IgG и IgA, а также у анти-CarVim класса IgG, что характеризует эти аутоантитела как диагностически эффективные серологические маркеры. Немногочисленные данные литературы подтверждают немаловажную роль аутоантител к различным модификациям пептидов у больных РА. Имеются исследования, указывающие на относительно высокую диагностическую эффективность анти-CarVim и их связь с более тяжелым течением РА [12].

Впервые выявлено, что маркеры РФ IgM и АЦЦП немного уступали анти-CarVim класса IgG по ДЧ (73,3 и 89,4% соответственно против 91,6%; $p<0,05$). Анти-CarVim и анти-AcVim класса IgA не имели прямых корреляционных взаимосвязей с РФ и АЦЦП и выявлялись у пациентов как серопозитивных, так и серонегативных по РФ и АЦЦП.

К настоящему времени опубликованы лишь единичные исследования, посвященные диагностической информативности аутоантител к различным модификациям виментина при РА [12, 13, 16]. Полученные нами данные указывают на то, что цитруллинирование, карбамилирование и ацетилирование различных изоформ виментина могут быть вовлечены в патогенез РА и играть немаловажную роль в дифференциально-диагностическом поиске у пациентов с АРЗ. Планируются дальнейшие исследования встречаемости аутоантител к различным ПТМ виментина с целью выявления клинической значимости данных маркеров.

Выводы. Установлено, что в сыворотке крови больных РА выявляются анти-CitVim, анти-CarVim и анти-AcVim. Частота серопозитивности по анти-CitVim, анти-CarVim и анти-AcVim класса IgG, а также анти-CitVim класса IgA была значительно выше у больных РА, чем у пациентов с другими АРЗ или контрольной группы ($p<0,05$). Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают и дополняют данные предыдущих наблюдений в отношении различных ПТМ виментина.

Исследованные аутоантитела к различным модификациям виментина можно охарактеризовать как диагностически полезные маркеры, ДЧ и ДС которых составили: для анти-CitVim IgG — 66,2 и 96,7%, анти-CitVim IgA — 60,56 и 91,94%, анти-CarVim IgG — 91,55 и 53,23%, анти-AcVim IgG — 63,38 и 93,55%. Группы анти-CitVim IgG, анти-CarVim IgG и анти-AcVim IgG, а также к анти-CitVim IgA выявляются у пациентов с РА статистически значительно чаще, чем в группах больных ССД и АС, что обосновывает их значение в

дифференциальной диагностике системных аутоиммунных заболеваний. А анти-CarVim IgA и анти-AcVim IgA не проявили себя как диагностически эффективные маркеры.

Проведенный анализ показал, что анти-CarVim IgA и анти-AcVim IgA не имеют прямых взаимосвязей со стандартными маркерами РФ и АЦЦП. Таким образом, анти-CarVim IgA и анти-AcVim IgA могут быть отнесены к независимым диагностическим маркерам, применение которых оправдано у больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП.

Полученные данные подчеркивают важную роль процессов цитруллинирования, карбамилирования и ацетилирования в формировании неантигенов у больных РА. Исследованные нами аутоантитела к различным ПТМ ви-

ментина могут служить информативными серологическими маркерами для диагностики РА и в дальнейшем быть внедрены в клиническую практику в качестве дополнительных лабораторных тестов при установленных значениях ВГН: для анти-CitVim IgG — 20 ед/мл, анти-CitVim IgA — 8,95 ед/мл, анти-CarVim IgG — 6,25 ед/мл, анти-AcVim IgG — 17,1 ед/мл и анти-AcVim IgA — 9,85 ед/мл.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность компании «Орджентек Диагностика» (Майнц, Германия), а также ЗАО «БиоХимМак» (Москва, Россия) за помощь в проведении данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные. Клиническая медицина. 2007;85(8):4–9. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Clinical significance of antibodies to cyclic citrullinated peptide: new data. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(8):4–9. (In Russ.)].
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
3. Олейник ПА, Маслянский АЛ, Мазуров ВИ и др. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом. Медицинский Академический журнал. 2014;14(3): 59–66. [Oleinik PA, Maslyanskii AL, Mazurov VI, et al. Anti-HNRP (RA33) anti-body in rheumatoid arthritis. *Meditsinskii Akademicheskii Zhurnal*. 2014;14(3):59–66 (In Russ.)].
4. Лапин СВ, Тотолян АА. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: Человек; 2006. 128 с. [Lapin SV, Totolyan AA. *Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika revmaticheskikh zabolevanii. Posobie dlya vrachei* [Immunological laboratory diagnosis of rheumatic diseases. Manual for doctors]. Saint-Petersburg: Chelovek; 2006. 128 p.]
5. Maslyanskiy AL, Olinek PA, Lapin SV, et al. Anti-hnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *J Immunol Res*. 2014;2014: 516593. doi: 10.1155/2014/516593. Epub 2014 May 4.
6. Shmerling RH, Delbanco TL. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991 Nov;91(5):528–34. doi: 10.1016/0002-9343(91)90190-9.
7. Новиков АА, Александрова ЕН, Черкасова МВ и др. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):31–45. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Cherkasova MV, et al. Current methods for laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):31–45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1404
8. Лапин СВ, Маслянский АЛ. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита. Новые перспективы. Клинико-лабораторный консилиум. 2009;(1):69–74 [Lapin SV, Maslyanskii AL. Laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis: new perspectives. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2009;(1):69–74 (In Russ.)].
9. Van Venrooij WJ, Van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Nov;1143:268–85. doi: 10.1196/annals.1443.013.
10. Bang H, Egerer K, Gauliard A, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8): 2503–11.
11. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, et al. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Feb;38(2):155–9.
12. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 18; 108(42):17372–7. doi: 10.1073/pnas.1114465108. Epub 2011 Oct 10.
13. Shi J, Willemze A, Janssen GM, et al. Recognition of citrullinated and carbamylated proteins by human antibodies: specificity, cross-reactivity and the «AMC-Sneshu» method. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1): 148–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201559. Epub 2012 Jul 26.
14. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8. doi: 10.1002/art.1780270401.
15. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980 May;23(5):581–90. doi: 10.1002/art.1780230510.
16. Juarez M, Bang H, Hammar F, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1099–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206785. Epub 2015 Jul 9.

Поступила 15.05. 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.

Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Стребкова Е.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Диацереин (Д) относится к медленно действующим симптоматическим средствам, обладает оригинальным механизмом действия и широко используется в России и многих странах мира для базисной медикаментозной терапии остеоартрита (ОА). Способность препарата влиять на основные симптомы и прогрессирование ОА показана в ряде хорошо организованных клинических исследований.

Цель — оценить эффективность и безопасность Д у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено открытое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности Д (диафлекс) у пациентов с ОА коленных суставов. В исследование включено 80 больных обоего пола с ОА коленных суставов II–III стадии, средний возраст — $60,8 \pm 6,8$ года (от 47 до 75 лет), средний индекс массы тела — $31,8 \pm 5,9$ кг/м², длительность болезни — $10,3 \pm 5,7$ года (от 2 до 30 лет). Продолжительность исследования — 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения).

Результаты. Статистически значимое уменьшение боли при ходьбе по визуальной аналоговой шкале отмечено уже через 1 мес после начала терапии ($57,1 \pm 9,7$ и $44,7 \pm 13,9$ мм; $p < 0,0001$), дальнейшее достоверное улучшение наблюдалось на протяжении всей 6-месячной терапии. При отмене препарата (период наблюдения — 3 мес) боль не нарастала. Такая же закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC (боль в начале терапии — $243,8 \pm 73,9$, в конце — $137,5 \pm 78,9$; скованность — $97,8 \pm 41,1$ и $57,7 \pm 38,6$; функциональная недостаточность — $875,8 \pm 250,4$ и $525 \pm 305,7$ соответственно; $p < 0,0001$). Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) отмечалось на протяжении всего периода наблюдения: в начале терапии — $0,43 \pm 0,23$, в конце — $0,61 \pm 0,14$ и через 3 мес после окончания лечения — $0,63 \pm 0,11$ ($p < 0,0001$). К моменту завершения терапии 71,3% больных полностью отказались от приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Оценка эффективности лечения пациентом и врачом была идентичной. К концу терапии улучшение наблюдалось у 87,5% больных. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 10 (12,5%) пациентов и в основном были связаны с учащением стула; НР не стали причиной прерывания терапии или отклонений от протокола.

Выводы. Диафлекс обладает хорошим симптоматическим и противовоспалительным эффектом: на фоне терапии статистически значимо уменьшаются боль, скованность, потребность в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и эффектом последдействия, который наблюдается как минимум в течение 3 мес после отмены терапии.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; лечение; диацереин.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50–57.

Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis

*Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Korotkova T.A., Strebkova E.A.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Diacerein (D) belongs to a class of symptomatic slow-acting agents, has an original mechanism of action, and is widely used as a disease-modifying antirheumatic drug to treat osteoarthritis (OA) in Russia and many countries of the world. The ability of the drug to affect the main symptoms and progression of OA has been shown in a number of well-organized clinical trials.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of D in patients with knee OA.

Patients and methods. An open-label trial evaluating the efficacy and safety of D (diaflex) in patients with knee OA was conducted in accordance with the multicenter program «Osteoarthrosis: Assessment of Progression in Real Clinical Practice». The trial included 80 patients of both sexes with Stage II–III knee OA; mean age, 60.8 ± 6.8 years (47–75 years); mean body mass index, 31.8 ± 5.9 kg/m²; disease duration, 10.3 ± 5.7 years (2–30 years). The duration of the trial was 9 months (6 months of therapy and 3 months of follow-up).

Results. There was a statistically significant reduction in visual analog scale pain on walking just 1 month after therapy initiation (57.1 ± 9.7 and 44.7 ± 13.9 mm; $p < 0.0001$) and a further significant improvement throughout the 6-month therapy. Pain did not increase after the drug was discontinued (the follow-up period was 3 months). The same pattern was observed in the assessment of the WOMAC index (pain during early therapy, 243.8 ± 73.9 ; pain at the end of therapy, 137.5 ± 78.9 ; stiffness, 97.8 ± 41.1 and 57.7 ± 38.6 ; functional failure, 875.8 ± 250.4 and 525 ± 305.7 respectively; $p < 0.0001$). Statistically significantly improved quality of life indicators measured by EQ-5D were noted throughout the follow-up period: 0.43 ± 0.23 at the beginning of therapy, 0.61 ± 0.14 at its end, and 0.63 ± 0.11 at 3 months following treatment completion ($p < 0.0001$). By the time of therapy completion, 71.3% of the patients completely refused to take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Both the patient and the physician evaluated the efficiency of treatment identically. By the end of therapy, 87.5% of the patients were observed to have improvement. Adverse reactions (ARs) were recorded in 10 (12.5%) patients and mainly associated with more frequent stools; ARs were not a cause of treatment interruptions or protocol deviations.

Conclusion. Diacerein has a good symptomatic and anti-inflammatory effect: the therapy statistically significantly reduces pain, stiffness, and the need for NSAIDs and improves quality of life and joint function. The drug has a good safety profile and after-effects, which is seen at least 3 months after therapy discontinuation.

Keywords: knee osteoarthritis; treatment; diacerein.

Contact: Sergei Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):50–57.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-50-57>

Лечение остеоартрита (ОА) направлено прежде всего на симптомы болезни — уменьшение боли и улучшение функции суставов — и включает комбинацию медикаментозных и нефармакологических методов. Наиболее часто в России в качестве медикаментозного лечения для уменьшения выраженности боли и воспаления используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако их применение, нередко длительное, ассоциируется с большим спектром нежелательных реакций (НР). Кроме того, у большого круга пациентов с коморбидностью их назначение в силу разных причин лимитировано. С появлением симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), диацереин и др., появилась возможность влиять не только на симптомы заболевания через воздействие на определенные патологические механизмы ОА, но и на его прогрессирование. В отличие от НПВП эффект этих лекарственных средств развивается медленно, в течение 8–12 нед, но зато продолжается еще 2–3 мес после окончания лечения, помимо этого, SYSADOA обладают очень хорошим профилем безопасности [1]. В настоящее время получено достаточно доказательств того, что эти препараты оказывают противовоспалительное, обезболивающее и структурномодифицирующее действие. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) разработало алгоритм ведения больных ОА коленных суставов, в котором рекомендуется применять SYSADOA в качестве препаратов первой линии для длительного лечения ОА [2].

Одним из представителей данной группы является диацереин (Д). При пероральном приеме Д диацетилируется в активный метаболит — реин, который практически полностью (>90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 мин. Период полувыведения реина после приема в дозе 50 мг составляет 4,2 ч. Необходимая доза Д для взрослых — 100 мг в день, ее рекомендуется использовать во время основного приема пищи, что повышает абсорбцию препарата на 24%. Реин выводится из организма преимущественно почками: 20% — в неизменном виде, 60% — в виде глюкуронида и 20% — в сульфатирован-

ной форме. Уменьшение суточной дозы необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (при клиренсе креатинина 10–30 мл/мин). Основное патогенетическое действие Д и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза интерлейкина (ИЛ) 1 β , подавлении экспрессии рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к действию данного цитокина [3]. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути». Внутриклеточно Д блокирует активацию ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), тем самым уменьшая выработку многих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса [4]. Кроме противовоспалительного эффекта, Д оказывает антикатаболическое и проанаболическое действие на хрящ и синовию, а также протективное влияние на процессы ремоделирования субхондральной кости [5, 6].

Многочисленные исследования подтвердили клиническую эффективность Д по сравнению с плацебо и практически равнозначное действие с НПВП, но в отличие от них Д обладает некоторым преимуществом, поскольку не вызывает тяжелых побочных явлений, а отдельным свойством препарата является выраженное последствие. Кроме того, существует мнение, что Д может являться альтернативной терапией ОА у больных, которые не могут принимать парацетамол и/или НПВП [7–9]. В отдельных работах продемонстрировано противовоспалительное действие препарата. Так, в 3-месячном сравнительном исследовании 133 пациента с ОА коленных суставов (I–III рентгенологические стадии и вторичный синовит) были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу включено 68 больных, получавших Д по 100 мг/сут; во 2-ю группу (контроль) — 65 пациентов, которым назначали ХС 1000 мг/сут + ГС 1000 мг/сут + мелоксикам 7,5 мг/сут. Группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рентгенологическим стадиям и данным УЗИ — толщине синовиальной оболочки (СО) и количеству синовиального выпота в коленном суставе. У больных, получавших Д, наблюдалось более выражен-

ное статистически значимое уменьшение толщины СО и объема синовиального выпота в полости сустава: с $6,2 \pm 2,4$ до $2,8 \pm 1,2$ мм ($p=0,001$) и с $36,88 \pm 8,73$ до $5,86 \pm 3,10$ мл ($p=0,00006$) соответственно по сравнению с показателями в контрольной группе: с $5,7 \pm 2,8$ до $3,6 \pm 2,8$ ($p=0,05$) мм и с $37,66 \pm 8,21$ до $21,70 \pm 6,12$ мл ($p=0,001$). Эффект терапии достигнут у 100% пациентов, леченных Д, и только у 43% больных контрольной группы [10]. В другом 6-месячном исследовании данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) также подтверждено противовоспалительное действие Д. В этом исследовании 20 пациентов 1-й группы принимали Д и НПВП при необходимости, а 20 пациентов 2-й группы — только НПВП. К концу наблюдения в 1-й группе по результатам МРТ отмечено статистически значимое уменьшение числа пациентов с синовитом коленных суставов ($p<0,0002$), в то время как во 2-й группе число случаев синовита достоверно не изменилось [11].

Структурно-модифицирующий эффект Д продемонстрирован в 3-летнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных с первичным ОА тазобедренных суставов. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. При этом рентгенологическое прогрессирование статистически значимо реже выявлялось у больных, получавших Д, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; $p=0,007$). Замедление прогрессирования ОА в течение 3-летнего приема препарата составило в среднем $0,18 \pm 0,25$ мм в год против $0,23 \pm 0,23$ мм в год в группе плацебо [12]. Аналогичные данные получены в двух других плацебоконтролируемых исследованиях, включавших 616 пациентов: на фоне приема Д снижался риск прогрессирования ОА коленных и тазобедренных суставов (сужение суставной щели $>0,5$ мм; отношение рисков, ОР — 0,85; 95% доверительный интервал, ДИ — 0,72–0,99) [13]. Кроме того, в литературе встречаются отдельные описания длительной терапии Д, свидетельствующие о хорошем клиническом и структурно-модифицирующем эффекте препарата. Так, в ходе 7-летнего наблюдения за больной 60 лет с ОА коленных и тазобедренных суставов, которая постоянно принимала Д в дозе 100 мг/сут, при повторных рентгенологических исследованиях отрицательной динамики в коленных суставах не выявлено, в тазобедренных суставах отмечались небольшое сужение суставной щели и появление маленьких остеофитов в области крыш вертлужных впадин, структура головок бедренных костей сохранялась без изменений [14].

В 2016 г. эксперты ESCO подтвердили, что эффективность Д после первого месяца лечения аналогична таковой НПВП и выше, чем у парацетамола. Кроме того, установлено, что препарат оказывает пролонгированное действие на симптомы болезни в течение нескольких месяцев после прекращения лечения [15]. Данные факты позволили экспертам отнести Д к препаратам первой линии для базисной фармакологической терапии ОА [15].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность Д¹ у пациентов с ОА коленных суставов.

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» проведено открытое исследование, по-

священное оценке эффективности и безопасности Д у пациентов с ОА коленных суставов.

Пациенты и методы. *Критерии включения* в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет с первичным тиббофemorальным ОА коленных суставов по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР), с болью при ходьбе >40 мм (по ВАШ), со II или III рентгенологической стадией ОА по Kellgren–Lawrence, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* вторичный гонартроз (инфекционный артрит, воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз); внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования; прием пероральных хондропротекторов в течение 3 мес до начала исследования; хондрокальциноз; асептический некроз мыщелков бедренной и большой берцовой костей; операции на коленном суставе; сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек); острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца.

Длительность исследования составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения). План исследования включал 6 визитов: 0 — скрининг; 1-й визит — включение в исследование; 2-й визит — через 1 мес после начала терапии; 3-й визит — через 3 мес терапии; 4-й визит — через 6 мес терапии; 5-й визит — через 3 мес после окончания терапии. В ходе каждого визита оценивались: боль при ходьбе по ВАШ, время наступления эффекта, динамика показателей индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность — ФН), состояние здоровья по EQ-5D, суточная потребность в приеме НПВП, безопасность терапии, эффективность лечения по мнению врача и пациента («значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»). Дополнительный критерий эффективности — оценка ответа на терапию по критериям OMERACT–OARSI (статус «отвечивший на лечение» соответствовало улучшению показателей боли или функции на $\geq 50\%$, или ≥ 20 мм по ВАШ, либо улучшение на 20%, или 10 мм по ВАШ, двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом). Статистический анализ проведен с использованием общепринятых статистических методик.

Режим терапии препаратом был стандартный и соответствовал инструкции по применению. Диафлекс назначали по 1 капсуле (50 мг) в день в течение первого месяца с переходом на полную суточную дозу 50 мг 2 раза в день во время основных приемов пищи в течение последующих 5 мес.

В исследование было включено 80 больных (79 женщин и 1 мужчина) с ОА коленных суставов II–III стадий по Kellgren–Lawrence (75% пациентов — II рентгенологическая стадия, 25% — III) в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст — $60,8 \pm 6,8$ года) с длительностью болезни $10,3 \pm 5,7$ года (от 2 до 30 лет), со средним индексом массы тела (ИМТ) $31,8 \pm 5,9$ кг/м² (у 20 пациентов отмечалась избыточная масса тела, у 31 — ожирение 1-й степени, у 10 — 2-й степени, у 7 — 3-й степени).

¹Диафлекс (Rompharm Company).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все 80 больных завершили исследование согласно протоколу, выбывших из исследования не было. Соответственно ITT-и PP-популяции^{2,3} не различались, расчет проведен на единую популяцию пациентов, включенных в исследование.

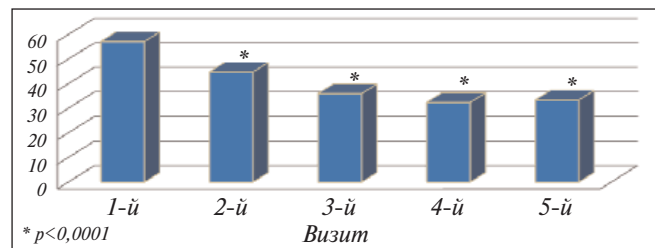


Рис. 1. Боль при ходьбе по ВАШ (в мм)

У большинства пациентов (97,5%) зарегистрировано от 1 до 3 сопутствующих заболеваний (1 — у 33,7% больных, 2 — у 46,2%, 3 — у 12,5%), в единичных случаях — более 4 заболеваний. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия (80%), заболевания желудочно-кишечного тракта (17,5%), ишемическая болезнь сердца (10%), заболевания щитовидной железы (10%), варикозная болезнь нижних конечностей (10%), сахарный диабет 2-го типа (8,75%). У 31 (38,7%) из 80 пациентов выявлен метаболический синдром.

Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном из группы нимесулида и мелоксикама. Длительность приема варьировала от 1 до 4 мес.

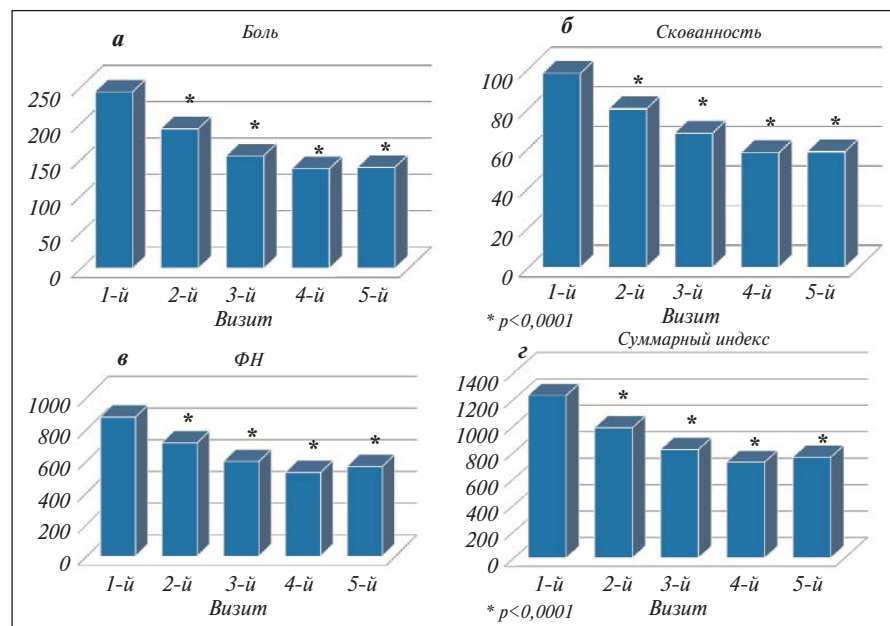


Рис. 2. Оценка показателей с помощью индекса WOMAC (а-г)

Результаты. Данные исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение боли при ходьбе уже ко 2-му визиту, т. е. через 1 мес терапии ($57,1 \pm 9,7$ и $44,7 \pm 13,9$; $p < 0,0001$). Дальнейшее достоверное улучшение показателей наблюдалось при каждом визите, на протяжении всей 6-месячной терапии. После окончания лечения при наблюдении в течение 3 мес болевой синдром не нарастал, что свидетельствует о хорошем последствии препарата (рис. 1).

При оценке боли, скованности, ФН и суммарного индекса WOMAC достоверное снижение показателей также отмечено к моменту 2-го визита (через 1 мес). Дальнейшее статистически значимое улучшение показателей наблюдалось при каждом визите в ходе терапии, что демонстрирует хороший симптоматический эффект диафлекса. Так, боль по WOMAC в начале терапии составляла $243,8 \pm 73,9$, через 1 мес терапии — $192,7 \pm 85,5$, через 3 мес терапии — $155,7 \pm 80,96$, в конце лечения (через 6 мес) — $137,5 \pm 78,9$; скованность — $97,8 \pm 41,1$, $79,9 \pm 37,5$, $67,7 \pm 39,8$ и $57,7 \pm 38,6$ соответственно; ФН — $875,8 \pm 250,4$, $712,9 \pm 282$, $595,3 \pm 284,8$ и $525 \pm 305,7$; суммарный индекс WOMAC — $1227,9 \pm 355,2$, $982,9 \pm 389$, 819 ± 391 и $723,2 \pm 407,7$; $p < 0,0001$ (рис. 2, а-г). После окончания периода лечения и 3-месячного наблюдения данные показатели практически не увеличивались, что демонстрирует наличие эффекта последствие препарата (табл. 1).

Улучшение качества жизни по EQ-5D (статистически значимое) отмечалось на протяжении всего исследования: в начале терапии — $0,43 \pm 0,23$, ко 2-му визиту — $0,51 \pm 0,18$, к 3-му — $0,60 \pm 0,14$, к 4-му — $0,61 \pm 0,14$ и через 3 мес после окончания лечения — $0,63 \pm 0,11$; $p < 0,0001$ (рис. 3).

Оценка состояния здоровья (по ВАШ) в начале и в конце терапии, показала статистически значимое улучшение за период наблюдения: $50,9 \pm 10,5$ и $67,8 \pm 11,3$ мм соответственно; $p < 0,0001$ (рис. 4).

При анализе времени наступления эффекта терапии отмечено, что более чем у половины больных (49/61,3%) он был достигнут в течение первого месяца приема препарата, у 23 (28,7%) — в течение 2 мес и только у 3 (3,75%) пациентов — более чем через 2 мес. Отсутствие эффекта зафиксировано у 5 (6,25%) пациентов. Подавляющее число больных (75/80, или 93,8%) ответили на терапию диафлексом (рис. 5).

В начале терапии диафлексом почти все больные (98,8%) принимали НПВП постоянно или по потребности. Через 1 мес лечения 26 (32,5%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП, 54 (67,5%) продолжали их использовать ежедневно или по потребности. Таким образом, через 1 мес лечения почти в 1,5 раза уменьшилась необходимость в приеме НПВП (ОР — 1,46; 95% ДИ — 1,25–1,71; $p < 0,0001$). Через 3 мес терапии от НПВП смогли отказаться уже 45 (56,3%) пациентов, продолжили их прием 35 (43,7%), т. е. на фоне лечения диафлексом более чем в 2 раза снизилась потребность в НПВП (ОР — 2,26; 95% ДИ — 1,76–2,9; $p < 0,0001$). Через 6 мес потребность в приеме НПВП уменьшилась в 3,43 раза (ОР — 3,43; 95% ДИ — 2,43–4,85; $p < 0,000157$): 71,2% больных отменили НПВП, 28,8% продолжили их принимать. Эти данные могут свидетельствовать о хорошем симптоматическом и противовоспалительном эффекте диафлекса. Через 3 мес после отмены терапии количество больных, принимавших НПВП, практически не

¹ITT-популяция — популяция пациентов, подлежащих лечению.

³PP-популяция — популяция пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Динамика показателей боли при ходьбе и индекса WOMAC

Показатель	1-й	2-й	Визит 3-й	4-й	5-й	p
Боль при ходьбе, мм	57,1±9,7	44,7±13,9*	35,96±15,8*	32,3±15,7*	33,3±14,5*	0,0001
Индекс WOMAC:						
боль	243,8±73,9	192,7±85,5*	155,7±80,96*	137,5±78,9*	139,7±75,1*	0,0001
скованность	97,8±41,1	79,98±37,5*	67,7±39,8*	57,7±38,6*	58,3±38,2*	0,0001
ФН	875,8±250,4	712,9±282*	595,3±284,8*	525±305,7*	562,9±297,4*	0,0001
суммарный	1227,9±355,2	982,9±389*	819±391*	723,2±407,7*	760,9±401,6*	0,0001

* p<0,0001

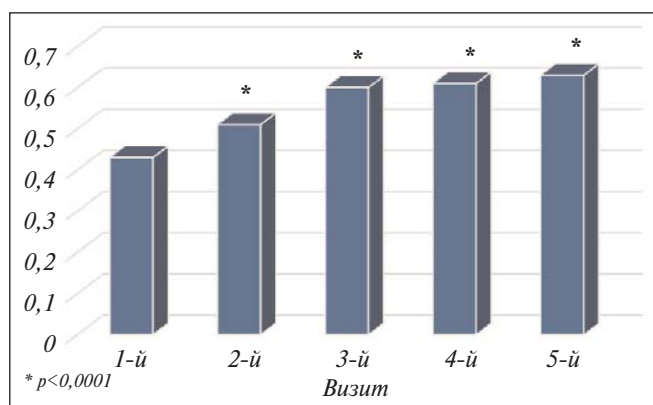


Рис. 3. Качество жизни по EQ-5D

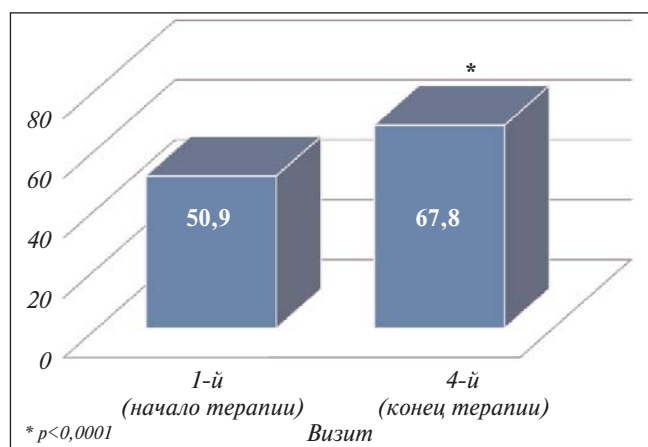


Рис. 4. Оценка состояния здоровья

изменилось, что еще раз подтверждает выраженное последствие препарата.

Оценка эффективности лечения пациентом и врачом была практически сходной. Через 1 мес терапии улучшение состояния отмечали 71,2% больных, через 3 мес — 90%, к концу терапии — 87,5% больных, а к концу периода наблюдения — 81,2%, что также подтверждает эффект последствие диафлекса (рис. 6).

При оценке ответа на терапию по критериям OMERACT–OARSI получены следующие результаты. Улучшение показателей боли по WOMAC: на $\geq 50\%$ — у 30 (37,5%) пациентов к 4-му визиту (конец терапии) и у 34 (42,5%) к 5-му визиту (через 3 мес после окончания терапии); на ≥ 20 мм — у 70 (87,5%) пациентов к 4-му визиту и у 63 (78,8%) к 5-му визиту. Улучшение показателей скованности по WOMAC: на $\geq 50\%$ — у 33 (41,25%) пациентов к 4-му визиту и у 35 (43,75%) к 5-му визиту; на ≥ 20 мм — у 50 (62,5%) обследованных к 4-му визиту и у 49 (61,25%) к 5-му визиту. Улучшение ФН по WOMAC: на $\geq 50\%$ — в 46 (57,5%) случаях к 4-му визиту и в 27 (33,75%) к 5-му визиту, а на ≥ 20 мм — у 74 (92,5%) пациентов к 4-му визиту и у 72 (90%) к 5-му визиту.

Анализ по критериям OMERACT–OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию диафлексом, который зарегистрирован у 94% (n=75) больных в конце курса терапии и у 91% (n=73) через 3 мес после окончания лечения (рис. 7).

В целом переносимость терапии была хорошая. Серьезных НР не отмечено. НР выявлены у 10 (12,5%) больных и в основном были связаны с учащением стула. Однако они не стали причиной прерывания терапии и отклонений от протокола исследования (табл. 2).

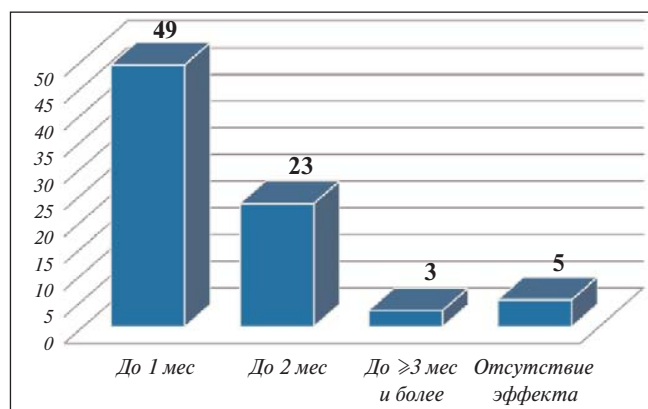


Рис. 5. Время наступления эффекта

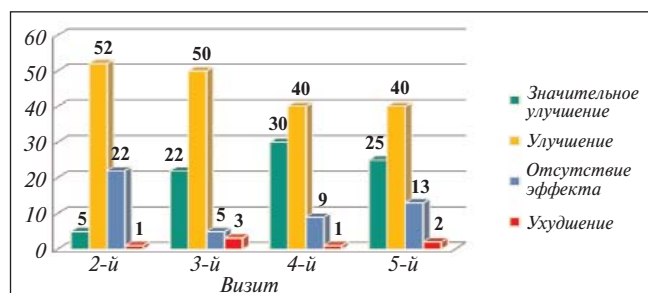


Рис. 6. Эффективность лечения по мнению врача и пациента

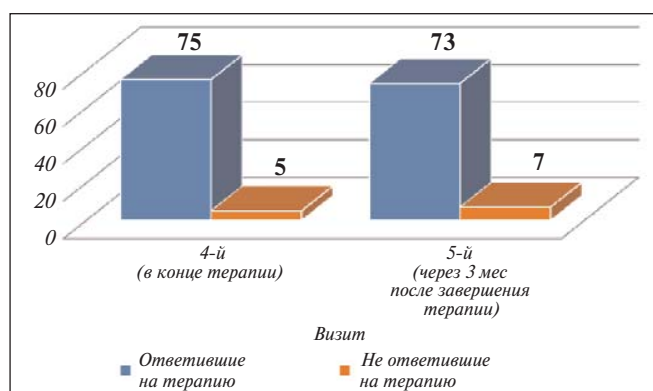


Рис. 7. Оценка ответа на терапию по критерию OMERACT–OARSI

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что диафлекс обладает хорошим симптоматическим и противовоспалительным эффектом: на фоне терапии препаратом наблюдается статистически значимое уменьшение боли, скованности, потребности в НПВП, улучшаются качество жизни и функция суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и эффектом последствия как минимум в течение 3 мес после завершения лечения.

В нашем исследовании также зафиксировано быстрое действие диафлекса: у большинства больных (61,3%) эффект наблюдался уже через 1 мес терапии. При отмене препарата на 3 мес (период наблюдения) показатели боли, скованности и ФН сохранялись на прежнем уровне, что еще раз подтверждает пролонгированное действие препарата и после его отмены. Данное преимущество препарата было продемонстрировано во многих работах, в том числе в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании К. Pavelka и соавт. [20]. В этом исследовании приняли участие 168 пациентов со II–III стадиями ОА коленных суставов. Больные получали препарат в течение 3 мес, и еще 3 мес составил период наблюдения. Ко 2-му месяцу терапии был получен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся еще 3 мес после окончания терапии. К концу курса лечения у пациентов, принимавших Д, отмечалось уменьшение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо — только на 9,4 мм, а через 6 мес (период наблюдения) — на 22,5 и 9,3 мм соответственно. В. Rintelen и соавт. [7] провели систематический метаанализ и вновь подтвердили симптом-модифицирующее и противовоспалительное действие препарата: Д значительно улучшал симптомы болезни, имел практически равное действие с НПВП, но в отличие от них обладал выраженным эффектом последствия.

Таблица 2. Неблагоприятные реакции

Количество пациентов	НР	Характеристика НР	Связь НР с приемом препарата
1	Изжога	Через 5 дней после начала терапии, длительность — 4 дня, купировалась самостоятельно	Сомнительная
1	Диспепсия (вздутие, тошнота)	Через 3 дня после начала терапии, длительность — 3 дня, прошла самостоятельно	Сомнительная
1	Боль в эпигастрии	Через 2 нед после начала терапии, на ЭГДС — геморрагии желудка, к лечению добавлен омепразол 40 мг/сут, отменены НПВП, терапия диафлексом продолжена. На контрольной ЭГДС через 1 мес патологии не выявлено	Сомнительная
7	Учащение стула до 4–5 раз в день	Через 3–5 дней после начала терапии, длительность — от 7 до 14 дней, прошло самостоятельно	Определенная

Примечание. ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

Обсуждение. В настоящее время накоплен большой опыт использования Д при ОА. Наши результаты согласуются с данными других исследований, в которых продемонстрированы высокая клиническая эффективность и безопасность препарата. В нескольких российских и зарубежных работах также подтверждено симптом-модифицирующее действие Д у больных ОА различных локализаций (коленных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей) [7, 8, 16–18]. На фоне терапии отмечено достоверное снижение показателей боли и улучшение качества жизни больных.

При сравнении диафлекса с другими SYSADOA, в частности с ХС, А.М. Лапа и соавт. [19] наблюдали более быстрый (через 2–4 нед) клинический эффект в отношении симптомов ОА, что скорее связано с особенностями механизма действия Д. Также этими авторами отмечен более выраженный эффект последствия препарата, что было подтверждено снижением суммарного индекса WOMAC и после окончания курса терапии.

Длительное сохранение эффекта после завершения лечения дает возможность назначать Д курсами, что является экономически выгодным для пациентов с ОА и коморбидностью, поскольку они вынуждены постоянно принимать несколько препаратов по поводу сопутствующей патологии. Кроме того, Д позволяет минимизировать НР у таких пациентов за счет уменьшения дозы, а в дальнейшем и полной отмены НПВП.

При приеме Д в ряде случаев могут возникать разные НР, относительно часто развивается диарея. По данным метаанализов, у 39% больных при лечении Д может наблюдаться как минимум один эпизод диареи или жидкого стула по сравнению с 12% при использовании плацебо [21]. Е.М. Bartels и соавт. [9] показали, что ОР развития диареи на фоне терапии Д по сравнению с плацебо составляет 3,51 (95% ДИ — 2,55–4,83). Как правило, диарея носит легкий или умеренный характер, развивается в первые 2 нед лечения и в большинстве случаев самостоятельно проходит при продол-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

жении лечения. Сходные данные получены и в нашем исследовании. У 7 из 80 больных наблюдалось учащение стула до 4–5 раз в день, которое возникло на 3–5-й день терапии, длилось 7–14 дней и проходило самостоятельно. Связь других НР с приемом препарата во всех случаях была сомнительной; наиболее вероятной причиной их развития являлся сопутствующий прием НПВП.

По данным крупного российского исследования по оценке переносимости Д в реальной клинической практике РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе), в котором участвовали 3479 больных, основные НР были связаны с желудочно-кишечным трактом. Зафиксировано учащение стула: исходно отмечалось $5,91 \pm 1,9$ эпизода дефекации в неделю, через 30 дней приема препарата — $7,3 \pm 2,8$ эпизода в неделю ($p < 0,001$). Выраженная диарея разви-

лась только у 30 (0,86%) больных. При этом частота запора существенно снизилась: если исходно он имел место у 15,4% больных, то через 1 мес приема препарата — лишь у 3,8% ($p < 0,001$) [22].

С целью минимизации риска других НР рекомендовано начинать лечение препаратом с половины рекомендуемой дозы (50 мг/сут) в течение 2–4 нед и избегать одновременного назначения слабительных средств [23].

Выводы. Таким образом, на основании данных многочисленных исследований, подтверждающих благоприятное соотношение пользы и риска при применении Д для симптоматического лечения ОА коленных и тазобедренных суставов, он является одним из препаратов первой линии медикаментозной терапии ОА, в том числе у пациентов, имеющих избыточную массу тела, и особенно у больных, которым противопоказаны НПВП или парацетамол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qvist P, Bay-Jensen AC, Christiansen C, et al. The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon? *Pharmacol Res.* 2008 Jul;58(1):1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.001. Epub 2008 Jun 8.
2. 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.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.
4. Martin G, Bogdanowicz P, Domagala F, et al. Rhein inhibits IL-1b — induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation.* 2003 Aug;27(4):233-46.
5. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ. Диациреин при лечении остеоартрита. Медицинский Совет. 2016;(8):86-91. [Alekseeva LI, Kashevarova NG. Diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Meditsinskii Sovet.* 2016;(8):86-91. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2016-8-86-91
6. Pelletier JP, Lajeunesse D, Reboul P, et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):814-24.
7. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1899-906.
8. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan25;(1):CD005117.
9. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar;18(3):289-96. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.006. Epub 2009 Oct 14.
10. Удовика МИ. Диациреин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. Научно-практическая ревматология. 2015;(53)6:614-8. [Udovika MI. Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;(53)6:614-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-614-618
11. Заиграева НК. Оценка эффективности препарата Артрокер при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23-5. [Zaigraeva NK. Evaluation of the efficacy of Arthrocare for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(4):23-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2434
12. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2539-47.
13. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
14. Балабанова РМ. Применение диациреина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). Современная ревматология. 2015;9(3):30–2. [Balabanova RM. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(3):30–2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-30-32
15. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
16. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Диациреин в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». 2012. 37 с. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. Diacerein therapy in patients with osteoarthritis and obesity. Abstracts of the VII all-Russian conference «Rheumatology in clinical practice». 2012. 37 p.]
17. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности диациреина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(1s):84-9. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of diacerein in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditsinskii sovet.* 2017;(1s):84-9. (In Russ.)].
18. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность диациреина при остеоартрозе суставов кистей. Лечащий врач. 2014;(10):90-2. [Leushina EA, Simonova OV. Clinical efficacy of diacerein in osteoarthritis joints of the hands. *Lechashchii vrach.* 2014;(10):90-2. (In Russ.)].
19. Лиля АМ, Мартынова ЛВ, Лиля ВА. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. Русский медицинский журнал. 2016;(2):70-7. [Lila AM, Martynova LV, Lila VA. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the knee: results of a comparative study. *Russkii meditsinskii*

- zhurnal*. 2016;(2):70–7. (In Russ.)].
20. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primery end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055–64.
21. Assessment report for diacerein containing medicinal products. 28 August 2014 EMA/527347/2014. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/docu ment_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC500173144.pdf
22. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). Научно-практическая ревматология. 2015;53(2): 169–74. [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of Diacerein tolerability in real clinical practice: results of the racada (retrospective assessment of clinical aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):169–74. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-169-174
23. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10): 2339–48.

Поступила 5.07.2017

Исследование проведено при поддержке Rompharm Company. 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 эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов

Аникин С.Г., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Алексеева Л.И.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить эффективность, переносимость и безопасность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты (гиалуром) у больных с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Пациенты и методы. В 6-месячном проспективном исследовании приняли участие 20 женщин 45–75 лет (61 ± 7 лет) с первичным ОА коленных суставов II (85%) и III (15%) рентгенологических стадий по Kellgren–Lawrence, нуждающихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Длительность заболевания достигала в среднем $6,6 \pm 2,4$ года. Средний индекс массы тела — 33 ± 5 кг/м².

Проводилось внутрисуставное введение гиалурома, курс составлял 3 инъекции с интервалом в 1 нед, последующее наблюдение осуществлялось на протяжении 6 мес. Все участники завершили исследование.

Результаты. У большинства пациентов (75%) эффект развивался в течение первого месяца. Выявлено значимое снижение суммарного индекса WOMAC — через 1 мес в среднем на 29%, через 3 и 6 мес на 27% ($p < 0,01$); боли — через 1 мес на 35%, через 3 мес на 32% и через 6 мес на 36% ($p < 0,01$); скованности — на 37, 38 и 39% ($p < 0,01$); функциональной недостаточности — на 29, 25 и 23% соответственно ($p < 0,01$). Эффект терапии у большинства пациентов (80%) сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, к 6-му месяцу только 10% больных продолжали принимать НПВП с прежней частотой, 60% использовали их по требованию, 30% не нуждались в терапии НПВП.

За период наблюдения не выявлено нежелательных реакций, связанных с проводимой терапией.

Выводы. Гиалуром обладает значимым симптоматическим эффектом и хорошей переносимостью при ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; внутрисуставное введение.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Аникин СГ, Кашеварова НГ, Короткова ТА и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):58–63.

Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis

Anikin S.G., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Alekseeva L.I.

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

Objective: to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid (hyalurom) in patients with knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods. A 6-month prospective trial enrolled 20 women aged 45–75 years (61 ± 7 years) with primary knee OA of Kellgren–Lawrence grades II (85%) and III (15%) who needed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The disease duration averaged 6.6 ± 2.4 years. The mean body mass index was 33 ± 5 kg/m².

Intra-articular administration of hyalurom was made; its cycle included 3 injections at a 1-week interval; a further follow-up was performed during 6 months. All the participants completed the trial.

Results. In the first month of therapy, its effect was developed in the majority (75%) of the patients. There was a substantial reduction in total WOMAC scores by an average of 29% at 1 month, by 27% at 3 and 6 months ($p < 0.01$); pain by 35% at 1 month, by 32% at 3 months, and by 36% at 6 months ($p < 0.01$); stiffness, by 37, 38, and 39% ($p < 0.01$); and functional failure by 29, 25, and 23%, respectively ($p < 0.01$). The effect of therapy in most (80%) patients persisted throughout the follow-up period; only 10% of patients continued to take NSAIDs with the same frequency at 6 months; 60% used them on-demand, and 30% did not need NSAID therapy.

No adverse reactions associated with the therapy performed were detected during the follow-up period.

Conclusion. Hyalurom has a significant symptomatic effect and a good tolerability in the treatment of knee OA.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; intra-articular administration.

Contact: Sergei Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Anikin SG, Kashevarova NG, Korotkova TA, et al. Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of intra-articular hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):58–63.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-58-63>

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- и микроповреждениях, при этом активируются ненормальные адаптивные процессы, включая провоспалительные реакции иммунной системы, костного ремоделирования и образования остеофитов [1].

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль, преимущественно механического и стартового характера, умеренно выраженная непродолжительная скованность в пораженном суставе и снижение функциональной активности, поэтому лечение ОА направлено прежде всего на эти симптомы. В терапии ОА используется комплексный подход с учетом клинической картины, степени структурных изменений и сопутствующих заболеваний.

Для лечения ОА применяется широкий спектр фармакологических средств, среди которых важнейшее место занимают препараты для симптоматического лечения ОА замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis, SYSADOA). К этой группе относится гиалуроновая кислота (ГНК), которая представляет собой крупные полисахаридные молекулы, состоящие из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенные поочередно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. ГНК используется в клинической практике длительное время [2]. Основным механизмом действия ГНК связан с активацией синтеза собственной, эндогенной, ГНК и улучшением механических свойств синовиальной жидкости [3]. Выявлены также анальгетические, противовоспалительные и, в определенной степени, хондропротективные свойства ГНК [4]. И хотя есть мнение о неэффективности ГНК при ОА [5, 6], в большинстве крупных исследований, систематических обзорах и метаанализах [7–12] продемонстрированы положительные результаты этого метода лечения. Так, в систематическом Кохрейновском обзоре [13] отмечено, что применение ГНК является эффективным методом лечения ОА коленных суставов, при ее использовании уменьшается боль и улучшаются такие показатели, как функциональная активность и общая оценка состояния пациента, при этом продолжительность эффекта может быть различной, в зависимости от препарата и времени наблюдения в исследовании.

Результаты этих многочисленных работ нашли отражение в международных и национальных рекомендациях по лечению ОА. В руководстве Американской коллегии ревматологов 2012 г. [14] рекомендуется в старших возрастных группах отдавать предпочтение локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставному (в/с) введению ГНК. В руководстве Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) указано, что вопрос о применении ГНК решается совместно лечащим врачом и пациентом с учетом клинической картины, сопутствующих заболеваний, возможного риска терапии и предпочтений пациента [15]. В 2014 г. Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) представило алгоритм ведения пациентов с ОА коленных суставов [16]: предложено использовать в/с введение ГНК при ОА коленных суставов в случаях недостаточной эффективности начальной терапии парацетамолом, локальными НПВП и другими пре-

паратами замедленного симптоматического действия. В 2016 г. ESCEO опубликовало обновленные пошаговые рекомендации с учетом новых данных [17]. Авторы отметили эффективность и безопасность терапии ГНК, подтвержденные в крупных исследованиях с высоким уровнем доказательности. ГНК рекомендовано применять на втором этапе терапии при условии недостаточной эффективности предшествующего лечения.

Цель исследования — оценка эффективности, переносимости и безопасности в/с введения препарата ГНК¹.

Пациенты и методы. В проспективное 6-месячное исследование было включено 20 женщин с диагнозом первичного ОА коленных суставов. Диагноз устанавливали на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (АКР) 1986 г. [18].

Критериями включения были: возраст 45–75 лет, установленный диагноз первичного тибеофemorального ОА, боль при ходьбе >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence, потребность в приеме НПВП длительностью не менее 30 дней за предшествующие 3 мес, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** вторичный гонартроз, внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования, прием пероральных симптоматических препаратов замедленного действия в течение 3 мес до начала исследования, диагностированные случаи хондрокальциноза, асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей, хирургические вмешательства на коленном суставе, тяжелые сопутствующие заболевания: неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца. В период наблюдения допускалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведение любых внутрисуставных инъекций, в том числе глюкокортикоидов, а также применение других препаратов ГНК, физиотерапевтических процедур. Всего проведено 6 визитов, включая 3 еженедельных визита, во время которых вводили препарат, и 3 визита наблюдения: через 1, 3 и 6 мес после окончания курса терапии ГНК.

Характеристика участников исследования

В исследование включены женщины 45–75 лет, средний возраст составил 61 ± 7 лет, рост — $1,62 \pm 0,05$ м, масса тела — 87 ± 16 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 33 ± 5 кг/м². Длительность заболевания достигала в среднем $6,6 \pm 2,4$ года. Выявляли самый болезненный сустав. На момент включения в исследование наиболее выраженная симптоматика отмечалась в правом коленном суставе (у 65% пациенток) по сравнению с левым (у 35%). У большинства больных (85%) была II стадия ОА, у 15% — III стадия (см. таблицу).

Показатели эффективности

Эффективность курсового лечения ГНК оценивали по динамике показателей индекса WOMAC (суммарно и отдельные параметры): боли, скованности и функциональной

¹Гиалуром (Rompharm Company).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

недостаточности (ФН). Определяли потребность в НПВП на протяжении исследования, использовали общую оценку эффекта терапии пациентом и врачом через 1, 3 и 6 мес после проведения курса инъекций.

Показатели безопасности

На всем протяжении исследования особое внимание уделяли возникновению нежелательных реакций (НР), их характеру и возможной связи с исследуемым препаратом.

Терапия

Всем пациентам проводилось в/с введение препарата ГНК (гиалуром), представляющего собой вязкоэластический 1,5% раствор натрия гиалуроната с молекулярной массой >2 400 000 Да объемом 2 мл. Всего выполнено 3 инъекции с интервалом в 1 нед. При необходимости купирования боли в коленных суставах больные могли продолжить терапию теми НПВП, которые принимали на момент включения в исследование, при этом назначение другого НПВП не допускалось.

Для статистической обработки полученного материала использовали программу Statistica 12. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. При распределении признаков, отличных от нормального, использовались медиана/мода, 25-й и 75-й процентиля. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Оценка изменений проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями и парного t-теста.

Результаты. Терапия гиалуромом была эффективна у большинства больных. Выявлено значимое улучшение как отдельных показателей: боль, скованность, ФН, так и суммарного индекса WOMAC (рис. 1).

Показатели суммарного индекса WOMAC значимо уменьшались на протяжении всего 6-месячного наблюдения. Через 1 мес после введения гиалурома отмечалось снижение суммарного индекса WOMAC в среднем с 1247 ± 324 до 887 ± 267 мм (на 29%; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес сохранялись значимо более низкие показатели: 905 ± 286 и 910 ± 305 мм соответственно, снижение составило 27% по сравнению с показателем на момент включения в исследование ($p < 0,01$).

На фоне лечения препаратом ГНК отмечалось статистически значимое уменьшение боли по WOMAC. Через 1 мес после введения препарата зафиксировано уменьшение боли на 84 мм, или на 35% (95% доверительный интервал, ДИ — 56, 112; $p < 0,01$), на 3-м месяце наблюдения — на 76 мм, или 32% (95% ДИ — 50, 103; $p < 0,01$). Анальгетический эффект терапии сохранялся до окончания наблюдения. Через 6 мес показатель боли оставался значимо меньше — снижение на 86 мм, или 36% (95% ДИ — 49, 124; $p < 0,01$).

Скованность в оцениваемом коленном суставе через 1 мес после окончания курса инъекций статистически зна-

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Мин.	Макс.	Среднее	SD
Возраст, годы	45	75	61	7
Рост, м	1,5	1,74	1,62	0,06
Масса тела, кг	62	129	87	16
ИМТ	25	49	33	5
Длительность заболевания, годы	6,6 $\pm$ 2,4			
ОА коленного сустава, % больных:				
правого	65			
левого	35			
Рентгенологическая стадия, % больных:				
II	85			
III	15			

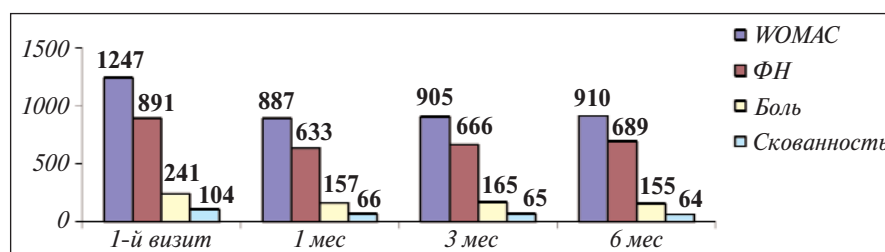


Рис. 1. Динамика показателей суммарного индекса WOMAC, боли, скованности и ФН (средние значения; $p < 0,01$)

чимо уменьшалась на 38 мм, или 37% (95% ДИ — 21, 54; $p < 0,001$), через 3 мес — на 39 мм, или 38% (95% ДИ — 22, 55; $p < 0,01$). Через 6 мес сохранялась значимо меньшая скованность — на 40 мм, или 39% (95% ДИ — 21, 59; $p < 0,01$).

Через 1 мес после окончания курса введения препарата отмечалось статистически значимое улучшение функциональной активности — на 29% и снижение ФН в среднем на 258 мм (95% ДИ — 143, 312; $p < 0,001$). К 3-му месяцу наблюдения улучшение функциональной активности составляло 25%, показатели ФН снизились на 225 мм (95% ДИ — 135, 315; $p < 0,001$). Через 6 мес после введения препарата сохранялось значимое (хотя и несколько меньшее) улучшение функциональной активности — на 23%, или 202 мм (95% ДИ — 105, 299; $p < 0,001$).

Все пациенты при включении в исследование принимали НПВП. При этом 70% использовали НПВП в течение большинства дней предшествующего месяца или каждый день. После проведения курса инъекций препаратом ГНК отмечалось снижение потребности в НПВП. Так, уже через 1 мес терапии 25% больных полностью прекратили их прием, 75% продолжили его, но меньшее число дней в месяц по сравнению с началом исследования. Через 3 мес от НПВП отказались 35% пациенток, 45% принимали их по требованию, и только 2% возвратились к прежнему режиму терапии НПВП. Через 6 мес после окончания курса терапии только 2 (10%) больные возобновили прием НПВП с прежней частотой, 60% принимали препараты по требованию и 30% по-прежнему не нуждались в них.

Оценка эффективности препарата пациентом проводилась через 1, 3 и 6 мес после курса терапии гиалуромом.

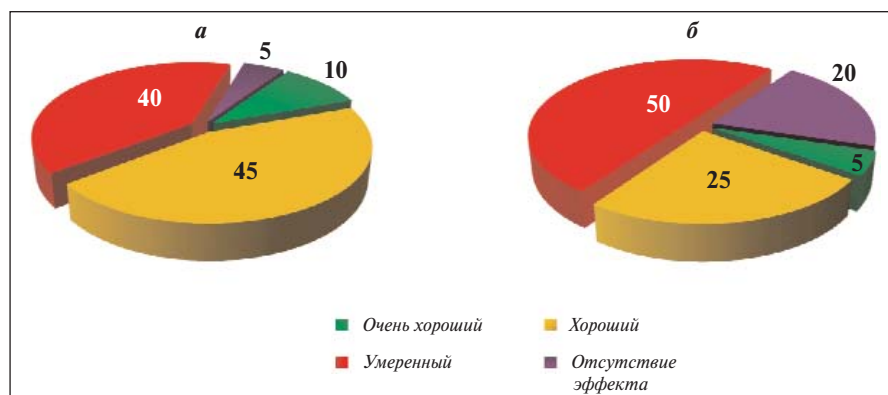


Рис. 2. Оценка эффективности терапии (в %) пациентом через 1 мес (а) и через 6 мес (б) после инъекции

У 75% больных, включенных в исследование, эффект развивался в течение первого месяца. Через 1 мес очень хороший эффект отметили 10% пациенток, хороший — 45%, умеренный — 40% и отсутствие эффекта — только 5%. Спустя 3 мес после завершения курса лечения очень хороший и хороший эффект наблюдался у 35% больных, умеренный — у 60%, не отметили эффекта только 5%. Через 6 мес, по субъективной оценке пациенток, хороший и очень хороший эффект сохранялся у 30%, умеренный — у 50% и только в 4 (20%) случаях боль в суставе возобновилась с прежней интенсивностью (рис. 2).

Общая оценка состояния здоровья пациентом проводилась в начале и в конце исследования, спустя 6 мес. При анализе данных в целом выявлено значимое улучшение показателей общего состояния здоровья в среднем на 18%: с 51 ± 13 мм в начале исследования до 60 ± 10 мм спустя 6 мес ($p=0,02$). Интересно, что у тех 4 больных, которые отмечали возобновление боли в суставе через полгода, показатели общего состояния здоровья значимо не менялись: 61 ± 9 и 63 ± 6 мм ($p>0,01$).

Нежелательные реакции

Отмечались хорошая переносимость и безопасность в/с введения гиалурона. Так, на протяжении всего исследования не выявлено НР. Наблюдалась высокая комплаентность участников исследования, никто из них не выбыл из программы до ее окончания.

Обсуждение. ГНК относится к группе препаратов для симптоматического лечения ОА с медленным развитием эффекта. ГНК обладает широким спектром биологической активности и оказывает влияние на различные звенья патогенеза ОА. Опубликован ряд крупных исследований, систематических обзоров и метаанализов, в которых продемонстрирована эффективность терапии ГНК [7–12]. В одном из последних сетевых метаанализов R.R. Bannuru и соавт. [7] оценили относительную силу эффекта разных препаратов при первичном ОА коленных суставов. В исследование были включены РКИ, в которых сравнивались 2 и более препарата: ацетаминофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, в/с введение глюкокортикоидов, в/с введение ГНК и плацебо; всего проанализировано 137 работ. Показано, что ГНК и другие препараты характеризовались значимо большим эффектом по сравнению с плацебо в отношении таких показателей, как боль, скованность и ФН.

Степень их влияния на боль, включая ГНК, достигала 0,63 (ДИ — 0,39–0,88), в то время как у ацетаминофена она была незначительной — 0,18. Согласно общепринятым положениям, эффект $<0,2$ рассматривается как незначительный, 0,5 — как средний и $>0,8$ — как выраженный. Авторы также отметили, что при оценке динамики ФН и скованности ГНК, как и большинство других анализируемых лекарственных средств, значимо превосходила по эффективности плацебо. В некоторых работах отмечено, что по эффективности ГНК может быть сопоставима с НПВП [8].

В нашем исследовании оценена эффективность среднемолекулярной ГНК (гиалуром) и, как и в большинстве опубликованных работ, применение препарата сопровождалось значимым уменьшением боли, скованности, ФН и суммарного индекса WOMAC. Улучшение этих показателей к 6-му месяцу наблюдения достигало 36, 39, 23 и 27% соответственно. При включении в исследование одним из критериев была потребность в приеме НПВП. Спустя 1 мес после курсового лечения ГНК все пациентки или прекратили прием НПВП, или продолжили принимать их, но меньшее число дней в месяц по сравнению с началом исследования. Снижение потребности в НПВП отмечалось до конца наблюдения. К 6-му месяцу 30% больных не нуждались в НПВП и 60% использовали их по требованию, и только 2 пациентки возобновили прием НПВП с прежней частотой.

В целом при общей оценке эффективности лечения препаратом ГНК результат сохранялся до 6 мес у 80% больных: 35% отмечали хороший и очень хороший эффект, 50% — умеренный. И только у 4 (20%) больных к 6-му месяцу наблюдения возобновились боль в суставе и функциональные ограничения. Аналогичные данные были получены при изучении и других препаратов ГНК [19]: через полгода после курса терапии до 20% пациентов отмечали уменьшение эффекта ГНК до первоначального (на момент включения в исследование) уровня. Мы выявили значимое улучшение (в среднем на 18%) показателей общего состояния здоровья.

Полный эффект ГНК развивается не сразу, а спустя некоторое время. Динамика уменьшения боли была продемонстрирована в метаанализе ($n=7545$) R.R. Bannuru и соавт. [12]. Эффект ГНК наступал в среднем к 4-й неделе после введения препарата, достигал максимального значения на 8-й неделе и постепенно уменьшался к 24-й неделе наблюдения. В нашей работе большинство пациенток (75%) тоже отмечали развитие эффекта терапии в течение месяца после проведения курса инъекций. Эффективность терапии ГНК зависит от ряда причин. По мнению некоторых авторов, в целом более выраженный эффект ГНК отмечается у пациентов с более интенсивной болью и II или III рентгенологической стадией ОА [20, 21]. У 4 наших больных, у которых через 6 мес после лечения эффект отсутствовал, уровень первоначальной боли был ниже, чем у остальных пациенток, а ИМТ выше, хотя и недостоверно. Возможно, это и определило нарастание боли к концу исследования. Влияние избыточной массы тела на клинические проявления ОА хорошо известно, однако вопрос влияния ожирения на эффек-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тивность терапии ГНК требует дальнейшего изучения. Повысить результативность лечения в некоторых случаях может точность инъекции, которая достигается с помощью методов инструментальной визуализации. В нашей работе инъекция гиалурона проводилась в «сухой» сустав, т. е. у всех пациентов, включенных в исследование, не было выпота в суставе. Мы не использовали дополнительные методы визуализации при инъекциях в коленный сустав, поскольку обычно их проведение не представляет особой трудности.

В/с введение ГНК крайне редко сопровождается серьезными НР. В ретроспективном исследовании A. Lussier и соавт. [21] при оценке 1537 инъекций была выявлена незначительная частота НР (2,7%). Ни в одном случае не отмечено системных реакций. В редких наблюдениях, при возникновении синовита, сопровождающегося выраженной болью, выпотом в суставе и отеком мягких тканей, необходимо проведение дифференциальной диагностики с использованием анализа синовиальной жидкости на кристаллы и

инфекцию. При исключении этих причин назначают симптоматическую терапию НПВП и в некоторых случаях – в/с введение глюкокортикоидов. Обычно такие реакции купируются в пределах недели [22].

Мы не отметили НР, связанных с терапией гиалуромом. Высокая комплаентность (за весь период наблюдения никто из участников не выбыл из исследования) отчасти тоже была связана с хорошей переносимостью лечения. В целом правильное проведение инъекции препарата ГНК с учетом всех необходимых требований существенно снижает риск любых НР.

Выводы. Таким образом, гиалуром, представляющий собой 1,5% раствор гиалуроната натрия с молекулярной массой около 2 400 000 Да, обладает значимым симптоматическим эффектом: уменьшает боль, скованность и улучшает функциональные показатели при ОА коленных суставов. Выявлены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность пациентов лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478-82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013. Epub 2011 Mar 23.
2. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439-45. [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439-45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1257
3. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
4. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. In: Helfet AJ, editor. *Disorders of the Knee*. Philadelphia: J B Lippincott; 1982. P. 61–74.
5. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
6. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hyal G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041-7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
7. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231.
8. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
9. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000.
10. Bruyere O, Burlet N, Delmas PD, et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165.
11. Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Feb;455:113-22.
12. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014. Epub 2011 Apr 9.
13. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321.
14. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
16. 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.
17. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 329 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 329 p.]
19. Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Лечащий врач. 2014;(12):92-5. [Anikin SG, Alekseeva LI, Zaitseva EM, et al.

Study of the efficacy, tolerability and safety of hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Lechashchii vrach*. 2014; (12):92-5. (In Russ.)].

20. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis.

A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41(11):1240-8.

21. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from

clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1579-85.

22. Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1797-804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.

Поступила 7.07.2017

Исследование проведено при поддержке Rompharm Company. 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.

Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии

Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П.

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

Больные ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определение у них суточной артериальной ригидности (АР) как показателя сердечно-сосудистого риска представляет несомненный интерес.

Цель исследования — оценить особенности суточной АР у больных РА с наличием и отсутствием артериальной гипертензии (АГ). **Пациенты и методы.** Суточное мониторирование АР (СМАР) было проведено 75 женщинам с достоверным диагнозом РА. Больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 39 пациенток с РА с АГ, во 2-ю группу — 24 пациентки с РА без АГ, в 3-ю группу — 12 пациенток с РА в сочетании с маскированной АГ. Группу сравнения составили 30 женщин с АГ без РА, группу контроля — 22 практически здоровые женщины, сопоставимые по возрасту и основным клиническим характеристикам с больными РА и пациентками группы сравнения.

Параметры СМАР изучали с помощью аппарата BPlab с дополнительным программным обеспечением Vasotens (Россия).

Результаты. У всех больных РА выявлено повышение суточных параметров АР по сравнению с лицами контрольной группы, а при наличии АГ эти изменения были еще более выраженными.

У больных 1-й группы отмечено увеличение амбулаторного индекса АР по сравнению с больными группы сравнения, более чем у 70% пациенток 2-й группы наблюдалось повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте при приведении к артериальному давлению (АД) 100 мм рт. ст. У пациенток 1-й и 2-й групп выявлено повышение индекса аугментации, индекса аугментации, приведенного к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, времени распространения отраженной волны при приведении к АД 100 мм рт. ст., индекса АР в ночные часы.

У пациенток с РА установлена взаимосвязь параметров суточной жесткости и основных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, возраст, индекс массы тела, длительность менопаузы), болезнь-специфических факторов риска (продолжительность РА, СОЭ и уровень СРБ), психоэмоционального статуса.

Выводы. По данным СМАР, у пациенток с РА выявлено повышение жесткости сосудистой стенки по сравнению с лицами групп сравнения и контроля. Учитывая выраженные изменения АР не только в дневные, но и в ночные часы, для получения более объективных данных о жесткости сосудистой стенки пациенткам с РА целесообразно выполнять суточное мониторирование АР.

Ключевые слова: суточное мониторирование артериальной ригидности; ревматоидный артрит; маскированная артериальная гипертензия.

Контакты: Татьяна Александровна Романова; tatyana_sherbakova@list.ru

Для ссылки: Никитина НМ, Романова ТА, Ребров АП. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии. Современная ревматология. 2017;11(3):64–71.

The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension

Nikitina N.M., Romanova T.A., Rebrov A.P.

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

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk for cardiovascular diseases. To determine their daily arterial stiffness (AS) as an indicator of cardiovascular risk is of unquestionable interest.

Objective: to evaluate the features of daily AS in RA patients with or without hypertension.

Patients and methods. Twenty-four hour AS monitoring (24-h ASM) was done in 75 women with a valid diagnosis of RA. The patients were randomized into 3 groups: 1) 39 RA patients with hypertension; 2) 24 RA patients without hypertension; 3) 12 RA patients with masked hypertension. A comparison group consisted of 30 hypertensive patients without RA and a control group included 22 apparently healthy women who were age-matched with the patients with RA and those from the comparison group.

24-h ASM readings were studied using a BPlab device with Vasotens software (Russia).

Results. All the patients with RA were found to have higher 24-h ASM readings than the controls; and, in the presence of hypertension, these changes were even more pronounced.

Group 1 was noted to have higher ambulatory AS index than the comparison group; more than 70% of the patients in Group 2 were observed to have increased aortic pulse wave velocity when reducing to a blood pressure (BP) of 100 mm Hg. The patients in Groups 1 and 2 had increases

in augmentation index, in the latter normalized for a heart rate of 75 beats/min, in the propagation time of a reflected wave when reducing to a BP of 100 mm Hg, and in AS index at night.

The patients with RA showed an association between daily AS and major cardiovascular risk factors (hypertension, age, body mass index, menopause duration), RA-specific risk factors (RA duration, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein), and psychoemotional status.

Conclusion. 24-h ASM revealed that the patients with RA had higher vascular wall stiffness than the individuals in the comparison and control groups. Taking into consideration the pronounced changes in AS not only during the daytime, but also during the night, it is appropriate to perform daily monitoring in patients with RA in order to obtain more objective data.

Keywords: 24-hour arterial stiffness monitoring; rheumatoid arthritis; masked hypertension.

Contact: Tatyana Aleksandrovna Romanova; tatyana_sherbakova@list.ru

For reference: Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):64–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-64-71>

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное иммуновоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии с доказанным высоким сердечно-сосудистым риском [1]. Уровень кардиоваскулярной летальности при РА на 60% выше, чем в общей популяции [2], что может быть связано с ранним развитием атеросклероза у таких больных [3].

Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений, воздействуя на сосудистую стенку. В связи с этим выявление маркеров субклинического поражения сосудов привлекает повышенное внимание исследователей [4]. Представляет несомненный интерес определение артериальной ригидности (АР) как интегрального показателя оценки сердечно-сосудистого риска [5]. По данным литературы, у больных РА независимо от уровня артериального давления (АД) системное воспаление способствует снижению эластичности артерий мелкого и крупного калибра [6].

В литературе широко обсуждается роль АР в развитии сердечно-сосудистой патологии, ее осложнений у практически здоровых лиц в зависимости от наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска [7], у пациентов с ишемической болезнью сердца [8], хронической сердечной недостаточностью [9], хронической почечной недостаточностью [10], анкилозирующим спондилитом [11]. Меньшее число работ посвящено изучению суточных колебаний АР у пациентов с другими заболеваниями [12].

Есть данные об оценке показателей жесткости артерий при РА [13], однако сведений о суточном мониторингировании АР при РА и РА с артериальной гипертензией (АГ) в литературе не представлено. Недостаточно изучена и взаимосвязь параметров суточного мониторингирования АД, факторов сердечно-сосудистого риска и показателей артериальной жесткости.

Цель исследования — оценка особенностей суточной АР у больных РА с наличием и отсутствием АГ.

Пациенты и методы. В исследование включено 75 женщин с РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). Средний возраст пациенток составил $58,11 \pm 6,45$ года; средняя продолжительность РА — 8 [4; 14] лет. Преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью РА (DAS28 — $5,08$ [4,04; 5,85]).

Критерии включения в исследование: достоверный диагноз РА, согласно критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010); женский пол; возраст от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст по классификации ВОЗ, 1968); прием ста-

бильной дозы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в течение не менее 4 нед; прием глюкокортикоидов (ГК) $<7,5$ мг в пересчете на преднизолон.

Критерии исключения: другие воспалительные заболевания суставов, кроме РА, курение, сахарный диабет, вторичная АГ, ассоциированные с АГ клинические состояния, прием генно-инженерных биологических препаратов в качестве базисной терапии основного заболевания, хронические заболевания в фазе обострения, беременность, лактация, онкологические заболевания.

Все участницы исследования подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной информации. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского».

В зависимости от наличия или отсутствия АГ больные РА были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту и основным характеристикам заболевания. В 1-ю группу включено 39 женщин с РА с АГ, во 2-ю группу — 24 пациентки с РА без АГ, в 3-ю группу — 12 женщин с РА в сочетании с маскированной АГ. Наличие АГ устанавливали на основании данных анамнеза, офисного измерения АД и результатов суточного мониторингирования АД. Критериями маскированной АГ являлись дневное амбулаторное АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или среднесуточное амбулаторное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. при нормальном уровне офисного АД. Группу сравнения составили 30 женщин с АГ без РА и других воспалительных заболеваний суставов и позвоночника (средний возраст — $55,9 \pm 6,2$ года), группу контроля — 22 практически здоровые женщины без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии (средний возраст — $54,13 \pm 6,25$ года).

В табл. 1 представлена клиническая характеристика больных РА и лиц группы сравнения.

Больные РА независимо от наличия или отсутствия АГ получали БПВП в режиме монотерапии: более 60% пациентов — метотрексат 7,5–20 мг/нед, 8 (10,6%) — сульфасалазин в средней дозе 2 мг/сут, 1 (1,3%) — аминохинолиновые производные (гидроксихлорохин) 200 мг/сут, 2 (2,6%) — лефлуномид 20 мг/сут. У части пациенток использовали комбинации различных БПВП (табл. 2). Все больные РА с наличием и отсутствием АГ были сопоставимы по характеру и длительности получаемой базисной противовоспалительной терапии.

Активность РА оценивали с помощью индекса активности DAS28, интенсивность боли — с помощью ВАШ. Лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови с определением уровня общего холестерина,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА с наличием и отсутствием АГ и больных группы сравнения ($M \pm s$, Ме [Q_{25} ; Q_{75}])

Показатель	РА + АГ (n=39)	РА без АГ (n=24)	РА + МАГ (n=12)	АГ (n=30)
Средний возраст, годы	58,11±6,45	54,08±7,06	56±7,2	55,9±6,2
Средний возраст дебюта РА, годы	47 [43,25; 54,7]	43 [38; 49]	46 [34,5; 52,5]	—
Средняя продолжительность РА, годы	8 [4; 14]	8,5 [3; 17]	8 [4; 13]	—
Средняя продолжительность АГ, годы	8,33±7,42	—	—	10,1±7,4
DAS28, баллы	5,08 [4,04; 5,85]	5,13 [4,58; 5,42]	5,3 [5,17; 5,81]	—
РФ+, n (%)	22 (56)	17 (66,6)	7 (53,8)	—
Вч-СРБ, моль/л	7,15 [3,85; 26,25]*	11,25 [4; 37,67]*	14,7 [8,1; 32,1]*	3,5 [1,7; 6,2]
ВАШ, мм	6,59±2,74	5,92±2,83	4,77±3,24	—
САД, мм рт. ст.	132,13±15,53#	115,94±8,46*	137,58±9,15*#	126,9±14
ДАД, мм рт. ст.	80,71±8,6	76,47±7,03	88,5±6,24*#	78±8,45
ЧСС, уд/мин	71,61±8,63*	74,75±7,53*	74,5±9,17*	66,2±8,18
Пульсовое АД, мм рт. ст.	52,13±12,6#	37,63±6,91	50,58±8,1#	45,216±13,19#

Примечание. МАГ — маскированная АГ (здесь и в табл. 2, 4); РФ — ревматоидный фактор; вч-СРБ — СРБ, определенный высокочувствительным методом; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений. * — $p < 0,01$ по сравнению с больными группы сравнения (АГ); # — $p < 0,01$ по сравнению с больными 2-й группы (РА без АГ).

креатинина, глюкозы, вч-СРБ, СОЭ, серологического статуса по РФ. Проводили оценку выраженности депрессии с помощью госпитальной шкалы депрессии Цунга (легкая депрессия >50 баллов), уровня ситуационной (СТ) и личностной (ЛТ) тревожности с помощью опросника Спилбергера—Ханина (низкий уровень тревожности — от 30 до 40 баллов, умеренный — от 31 до 44 баллов и высокий >45 баллов).

Для оценки параметров АД и ригидности сосудистой стенки использовали суточное мониторирование АР (СМАР) с помощью аппарата VPlab с дополнительным программным обеспечением Vasotens («Пётр Телегин», Нижний Новгород, Россия).

При суточном мониторировании АД (СМАД) анализировали средние значения АД (день, ночь, сутки), среднее пульсовое АД. Среди параметров артериальной жесткости оценивали индекс АР (ASI), амбулаторный индекс АР сосудов (AASI), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), время распространения отраженной волны (RWTT), максимальную скорость нарастания АД (dPdtmax), индекс аугментации (Aix), приведенный к ЧСС 75 уд/мин

(Aix 75). В связи с зависимостью показателей от текущих АД и ЧСС параметры ASI, PWVao, RWTT рассчитывали также при приведении к АД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (ASI 100, PWVao 100, RWTT 100 соответственно). Все параметры оценивали в течение суток, в дневные и ночные часы.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакетов статистических программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 7.0 (Statsoft, USA). Для проверки нормальности распределения признака применяли метод Колмогорова—Смирнова. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Ме [Q_{25} ; Q_{75}]. Для двух независимых групп степень достоверности рассчитывали при помощи формулы Манна—Уитни. Проводили корреляционный анализ с помощью метода Спирмена (ρ). Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика базисной противовоспалительной терапии у больных РА ($M \pm s$, Ме [Q_{25} ; Q_{75}])

Характеристика терапии	РА + АГ (n=39)	РА без АГ (n=24)	РА + МАГ (n=12)
Монотерапия БПВП, n (%)	29 (74,3)	18 (75)	10 (84,6)
Комбинация БПВП, n (%)	10 (25,6)	6 (25)	2 (15,38)
Длительность приема БПВП, годы	5 [2; 9]	5 [2; 9,25]	4 [0,8; 8]
Длительность приема ГК, годы	3 [1; 7]	3,5 [0,875; 9]	3 [0,525; 8]
Прием НПВП более 4 раз в неделю, n (%)	17 (43,5)	12 (50)	5 (45,45)

Примечание. $p > 0,05$; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Анализ параметров пульсовой волны у больных РА и лиц контрольной группы ($M \pm s$, Me [Q_{25} ; Q_{75}])

Показатель	РА (n=75)	Контрольная группа (n=22)
Средний Aix 75, %	-14 [-23; -4]	-22,5 [-33,5; -13]
Средний ASI 100, мм рт. ст.	147 [126,5; 171]**	107,5 [103; 115]
Средний AASI, усл. ед.	0,45 [0,35; 0,59]**	0,31 [0,21; 0,36]
Средняя PWVao 100, м/с	10,7 [10,1; 11,3]	10 [9,25; 11]
Среднее RWTT 100, мс	137 [128; 145,5]*	148 [141,75; 154,75]
Средняя dPdt _{max} , мм рт. ст./с	470,5 [391,75; 584,75]**	310,5 [282,5; 341,5]
Число лиц с повышенным и патологическим Aix 75, n (%)	29 (38,6)*	4 (18)
Число лиц с патологическим ASI 100, n (%)	7 (9,3)	0
Число лиц с патологическим AASI, n (%)	10 (13,3)*	0
Число лиц с патологической PWVao 100, n (%)	59 (78)**	7 (31,8)

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Результаты. У больных РА выявлено повышение ригидности сосудистой стенки по сравнению с лицами группы контроля (табл. 3).

У больных РА регистрировались достоверно более высокие значения dPdt_{max}, среднего ASI и AASI и RWTT 100 по сравнению с показателями у лиц контрольной группы.

Повышение PWVao зарегистрировано у 78% больных РА, каждая 3-я больная имела повышенные значения Aix 75

(более -10%), а повышение среднего ASI и AASI выявлено у 9,3 и 13,3% пациенток соответственно.

Средние значения Aix 75 и PWVao 100 были сопоставимы у больных РА и практически здоровых пациенток, однако среди больных РА было существенно больше лиц с патологическими значениями данных индексов ($p < 0,001$).

Результаты анализа суточной AP у пациенток 1-й – 3-й групп, у больных группы сравнения и лиц контрольной группы представлены в табл. 4.

Таблица 4. Анализ суточной ригидности артерий у больных РА с наличием и отсутствием АГ, у больных группы сравнения и у лиц группы контроля ($M \pm s$, Me [Q_{25} ; Q_{75}])

Показатель	РА + АГ (n=39; 1)	РА без АГ (n=24; 2)	РА + МАГ (n=12; 3)	АГ (n=30; 4)	Контрольная группа (n=22; 5)	p
Aix 75, %	-11 [-30,5; -10]	-18,5 [-33,75; -7,75]	-10 [-16; 12]	-6 [-22,5; 5,25]	-22,5	$p > 0,05$
ASI 100, мм рт. ст.	165,9 $\pm$ 41,42*#	134,1 $\pm$ 22,29*	155,16 $\pm$ 23,9*#	150,4 $\pm$ 26,5*#	109 $\pm$ 10,55	
AASI, усл. ед.	0,5 $\pm$ 0,2*	0,48 $\pm$ 0,2*	0,37 $\pm$ 0,14*	0,38 $\pm$ 0,15*	0,29 $\pm$ 0,17	$p_{1,3}=0,03$ $p_{1,4}=0,01$
PWVao 100, м/с	10,8 $\pm$ 1,2	10,57 $\pm$ 1,02	10,6 $\pm$ 0,5	11,06 $\pm$ 1,47	10 $\pm$ 0,34	$p > 0,05$
RWTT 100, м/с	133 [126; 143] *	139 [133; 149]	138 [135; 143]	132,5 [128,25; 143]*	148 [141,75; 154,75]	
dPdt _{max} , мм рт. ст./с	516 [411; 653,6]*#	429 [376,5; 482,7]*	459 [438,5; 588,5]*	418 [382; 574,75]*	310,5 [282,25; 341,5]	
Число лиц с повышенным Aix 75 [-10; 10], n (%)	13 (34,2)*	6 (25)	3 (25)	9 (40,9)*	2 (9,09)	
Число лиц с патологическим Aix 75, n (%)	3 (7,6)	0	4 (33)*#	3 (13,6)*	0	$p_{1,3}=0,01$
Число лиц с патологическим AASI, n (%)	5 (13,15)*	4 (16,6)*	0	0#	0	
Число лиц с патологической PWVao 100, n (%)	28 (73,68)*	19 (79,16)*	10 (83,3)*	16 (72,7)*	7 (31,8)	

Примечание. # – $p < 0,01$ по сравнению с больными 2-й группы (2); * – $p < 0,01$ по сравнению с лицами контрольной группы.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Взаимосвязь показателей жесткости артерий, традиционных факторов риска и активности заболевания у больных РА с АГ ($p, p < 0,05$)

Показатель	AASI	Aix 75	ASI 100	dPdt _{max}	RWTT 100
Возраст, годы	0,36		0,41		
Вч-СРБ, ммоль/л	0,36				
СОЭ, мм/ч	0,36	0,36	0,45	0,4	
Длительность РА, годы			0,35	0,41	
Длительность терапии БПВП, годы			0,4		
DAS 28, усл. ед.	0,53				
САД день/ночь, мм рт. ст.	0,42	0,65		0,74/0,59	
ДАД день/ночь, мм рт. ст.			0,76/0,65		
Пульсовое АД, мм рт. ст.	0,43		0,77	0,73	
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.			0,31		-0,36
СТ, баллы					-0,36
ЛТ, баллы					-0,36
УД, баллы					-0,41

Примечание. УД – уровень депрессии.

У всех больных РА выявлено повышение суточных параметров АР, а при наличии АГ эти изменения были еще более выраженными. Повышение Aix 75 зафиксировано у 25% больных 2-й группы и у 9,09% пациенток группы контроля ($p=0,08$). У больных 3-й группы значимо чаще выявлялись нарушения Aix 75 по сравнению с больными как группы сравнения, так и 1-й и 2-й групп, а также с лицами группы контроля, что может быть связано с отсутствием антигипертензивной терапии у больных с впервые выявленной АГ.

Более 70% больных РА основных групп и больных группы сравнения имели повышение PWVao 100, а в контрольной группе увеличение этого показателя выявлено только у 31,8% случаев ($p<0,01$).

У больных 1-й группы установлено статистически значимое повышение AASI по сравнению с больными 3-й группы ($0,5\pm 0,2$ и $0,37\pm 0,14$ соответственно; $p=0,03$) и группы сравнения ($0,5\pm 0,2$ и $0,38\pm 0,15$ соответственно; $p=0,01$). AASI у больных 2-й группы был выше, чем у лиц группы контроля ($0,48\pm 0,2$ и $0,29\pm 0,17$ соответственно; $p=0,00001$).

Патологические значения AASI ($>0,07$) зарегистрированы у 13,15% больных РА с АГ 1-й группы и у 16,6% больных 2-й группы. У лиц группы контроля патологические значения данного показателя не выявлялись ($p<0,01$).

Среднесуточный индекс ригидности артерий (ASI 24) был максимальным у больных 1-й группы. Средний ASI у больных 2-й группы был выше, чем у лиц группы контроля (128,5 [122; 139] и 125 [114,75; 12] мм рт. ст. соответственно; $p<0,05$). Эти различия сохранялись и при приведении данного показателя к АД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (ASI 100, 24 соответственно).

У лиц группы контроля отмечено увеличение RWTT 100 (148 [141,75; 154,75] мс) по сравнению с больными как 1-й группы, так и группы сравнения с эссенциальной АГ без суставной патологии (133 [126; 143] мс и 132,5 [128,25; 143]

мс соответственно; $p<0,01$), что отражает повышенную АР у пациентов с РА.

У всех больных РА (1-я – 3-я группы), у больных с АГ выявлено повышение максимального времени нарастания АД (dPdt_{max}) по сравнению с показателями у лиц группы контроля ($p<0,01$).

Изучены циркадные ритмы АР у больных РА. У больных 1-й группы выявлено статистически значимое повышение Aix в ночные часы (средний Aix ночью -4%, днем -10%). У больных 2-й группы средний Aix ночью составил 4,5%, днем -20%, у больных 3-й группы средний Aix ночью равнялся 8%, днем -1%. Аналогичные изменения сохранялись и при оценке Aix 75: у больных 1-й группы средний Aix 75 ночью составил -5,5%, днем -13,5%, у больных 3-й группы средний Aix 75 ночью достигал 11%, днем -9%.

У лиц контрольной группы выявлено достоверное улучшение практически всех показателей АР в ночные часы относительно дневных значений (PWVao, Aix 75, dPdt_{max}).

Таким образом, у больных РА с АГ наблюдалось ухудшение ночных показателей по сравнению с дневными значениями среднего RWTT 100 (ночью – 129 [118,5; 135] мс, днем – 135 [129; 145,5] мс; $p<0,05$), среднего ASI (ночью – 168 [149; 220] мм рт. ст., днем – 149 [135; 158] мм рт. ст.; $p<0,01$).

У больных РА с наличием и отсутствием АГ отмечено снижение в ночные часы PWVao, dPdt_{max}, RWTT ($p<0,01$).

Изменения дневных и ночных значений PWVao 100, ASI 100, RWTT 100 не достигали степени статистической значимости.

Среднесуточные показатели ригидности сосудистой стенки у больных РА с АГ были взаимосвязаны с традиционными факторами риска (возраст, уровень дневного и ночного САД/ДАД, пульсовое АД), болезнь-специфическими факторами риска (продолжительность РА) и психоэмоциональным статусом (табл. 5). Выявлена взаимосвязь показа-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Взаимосвязь показателей жесткости артерий, традиционных факторов риска и показателей активности заболевания у больных РА без АГ (ρ , $p < 0,05$)

Показатель	AASI	PWVao 100	Aix 75	ASI 100	dPdt _{max}	RWTT 100
Возраст, годы			0,48			-0,46
ИМТ, кг/м ²		0,62	0,48			-0,47
Продолжительность менопаузы, годы	0,6			0,51		-0,51
DAS28, баллы		0,6				
ЧПС		0,58		-0,55		
УД, баллы		0,55				-0,48
СТ, баллы		0,65				-0,52
ЛТ, баллы						-0,55
САД/ДАД ночь, мм рт. ст.	0,61/0,41		0,46/0,4	0,66		
Пульсовое АД, мм рт. ст.				0,81	0,49	

Примечание. ЧПС — число припухших суставов.

телей жесткости артерий и маркеров воспаления: ASI 100, AASI, Aix 75, dPdt_{max} и СОЭ ($\rho=0,38$, $p<0,05$), AASI и DAS28, уровня вч-СРБ ($p<0,05$ для всех случаев).

Аналогичная взаимосвязь наблюдалась у больных 3-й группы при наличии маскированной АГ. Выявлена связь между PWVao 100 и маркерами воспаления: СОЭ ($\rho=0,73$, $p<0,05$) и вч-СРБ ($\rho=0,83$, $p<0,05$), кратностью приема НПВП ($\rho=0,62$, $p<0,05$).

Регулярный прием НПВП у больных РА с высокой активностью может оказывать влияние на сосудистую жесткость, однако эти изменения потенциально обратимы при снижении активности заболевания и уменьшении частоты приема НПВП.

Помимо традиционных и болезнь-специфических факторов риска, у пациенток 2-й группы (РА без АГ) на нарастание жесткости артерий оказывали влияние продолжительность менопаузы и индекс массы тела — ИМТ ($p<0,05$; табл. 6).

У больных РА с наличием и отсутствием АГ выявлена взаимосвязь между наличием тревожно-депрессивных расстройств и RWTT 100, а у пациенток 2-й группы с РА без АГ уровень депрессии и СТ коррелировал с PWVao ($\rho=0,55$ и $\rho=0,65$ соответственно, $p<0,05$).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что у больных РА имеется повышение АР по данным СМАР. Известно, что нарушения эластических свойств артерий ассоциируются с повышением риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности у больных РА независимо от уровня АД [6]. Частота нарушений суточной ригидности у больных РА выше, чем у больных АГ.

При сочетании РА и АГ нарастают изменения упруго-эластических свойств артерий (средние показатели AASI, ASI 100, dPdt_{max}, RWTT 100), чаще встречаются патологические значения Aix 75, PWVao 100, AASI, ASI 100 по сравнению с их величинами у практически здоровых лиц, отмечается рост показателей в ночные часы.

PWVao — независимый фактор риска АГ. Зависимость между PWVao и сердечно-сосудистыми заболеваниями и

смертностью была доказана в ряде исследований. В литературе имеются указания на сопоставимые величины PWVao у больных с маскированной и эссенциальной АГ [14], что согласуется с нашими данными. Характер нарушения эластических свойств артерий у больных РА был схожим независимо от времени установления АГ. Большинство показателей суточной АР (ASI 100, PWVao 100, Aix 75, RWTT 100) у больных РА с АГ, пациентов с маскированной АГ и больных АГ были сопоставимы.

По данным метаанализа, включавшего 25 исследований [15], основными факторами, влияющими на сосудистую жесткость при РА, являются классические факторы риска — возраст, мужской пол, АГ, гиперлипидемия, висцеральное ожирение, а также болезнь-специфические факторы — высокая активность и тяжесть РА [7, 16]. Это подтверждается результатами наших исследований, согласно которым у женщин с РА имеется связь между величиной суточной жесткости артерий и возрастом, уровнем АД, ИМТ, пульсовым АД, СОЭ и содержанием вч-СРБ.

Результаты проведенных ранее исследований продемонстрировали влияние системного воспаления на процессы сосудистого ремоделирования [17]. I.L. Meek и соавт. [18] отметили рост сердечно-сосудистых осложнений с 6,9 до 52,9% по мере увеличения активности РА.

У больных РА без традиционных факторов кардиоваскулярного риска выявлены увеличение PWVao и ее связь с выраженностью текущего воспаления [6, 19].

PWVao и уровень СРБ рассматриваются как независимые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц без сердечно-сосудистой патологии [17, 19]. Выявленная нами связь между различными параметрами суточной ригидности (AASI, ASI 100, PWVao 100, Aix 75) и маркерами воспаления (СОЭ и уровень СРБ), повышением PWVao у 79,16% больных РА без сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, подтверждает данное положение.

Особый интерес представляет изучение циркадного ритма АР. В литературе мы не обнаружили данных о суточных показателях АР у больных РА с наличием и отсутствием АГ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее очевидные нарушения упругоэластических свойств артерий в ночные часы установлены у пациентов с РА с АГ и маскированной АГ (1-я и 3-я группы). Выявленные изменения суточного профиля АР (недостаточное снижение АР в ночные часы) могут быть связаны с ремоделированием сосудистой стенки.

Таким образом, проведение СМАР может иметь особое значение для ранней диагностики атеросклероза, поскольку известно, что ранняя стадия атеросклероза сопровождается нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия и как следствие — повышением сосудистого сопротивления.

Определение жесткости артерий однократно в дневные часы, как и однократное измерение АД, может не отражать в полной мере изменений, происходящих в сосудистом русле. Мониторирование показателей АР в течение суток дает более полную информацию о состоянии сосудистой стенки. У больных РА с маскированной АГ значимо чаще имеются нарушения Aix 75, что может быть связано с тем, что пациенты с впервые выявленной АГ не получают антигипертензивной терапии. В ранее опубликованных работах отмечается улучшение 24-часового Aix у больных с АГ с $-7,6 \pm 2,7$ до $-14,0 \pm 2,8\%$ при ле-

чении метопрололом и до $-15,0 \pm 2,7\%$ при лечении эналаприлом [20].

Выводы. У пациенток с РА по данным суточного мониторингирования выявлено нарушение эластичности артерий.

У больных РА отмечено повышение AASI по сравнению с аналогичным индексом у пациентов с эссенциальной АГ, а также ASI 100, dPdtmax, RWTG 100 по сравнению с показателями у лиц группы контроля, что отражает повышение жесткости артериальной стенки у пациентов с РА.

При сравнении средних значений АР большинство изменений у больных РА с наличием и отсутствием АГ не достигали уровня статистической значимости, однако при изучении циркадного ритма патологические значения жесткости артерий чаще регистрировались у больных РА с АГ.

У больных РА наблюдается связь между параметрами суточной жесткости и основными факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, возраст, ИМТ, длительность менопаузы), болезнь-специфическими факторами риска (продолжительность РА, СОЭ и вч-СРБ). У больных РА с наличием и отсутствием АГ выраженность тревоги и депрессии коррелирует с нарушениями АР.

Для оценки АР у больных РА целесообразно использовать суточное мониторирование показателей.

ЛИТЕРАТУРА

- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726. Epub 2012 Mar 16.
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med*. 2013;64:249-63. doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007. Epub 2012 Sep 27.
- Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkol'nik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.)].
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- MKki-PetKjK KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1185-92. Epub 2006 Sep 4.
- Ребров АП, Никитина НМ, Кароли НА и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2009;81(3):54-7. [Rebrov AP, Nikitina NM, Karoli NA, et al. Arterial rigidity depending on availability of cardiac risk factors. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(3):54-7. (In Russ.)].
- Орлова ЯА. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. Терапевтический архив. 2010;82(1):68-73. [Orlova YaA. Arterial stiffness is predictor of cardiovascular complications in ischemic heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(1):68-73. (In Russ.)].
- Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 23;4(11). pii: e002189. doi: 10.1161/JAHA.115.002189.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Хондкрян ЭВ и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016;10(3):41-6. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Khondkaryan EV, et al. Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):41-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-41-46
- Бородкин АВ, Кароли НА, Ребров АП. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Клинист. 2015;9(3):40-5. [Borodkin AV, Karoli NA, Rebrov AP. 24-hour arterial stiffness profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Klinitsist*. 2015;9(3):40-5. (In Russ.)].
- Никитина НМ, Ребров АП. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2009;81(6):29-33. [Nikitina NM, Rebrov AP. Determinant cardiovascular disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):29-33. (In Russ.)].
- Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens*. 2007 Apr;20(4):385-91. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.10.008
- Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950. Epub 2015 Sep 4.

16. Троицкая ЕА, Вельмакин СВ, Вилле-вальде СВ и др. Активность воспаления у пациентов с ревматоидным артритом является предиктором повышения артериальной ригидности. Евразийский кардиологический журнал. 2016;(3):47-8. [Troitskaya EA, Vel'makin SV, Villeval'de SV, et al. The activity of inflammation in patients with rheumatoid arthritis is a predictor of increasing arterial stiffness. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;(3):47-8. (In Russ.)].
17. Новикова ДС, Попкова ТВ, Мач ЭС, Насонов ЕЛ. Ригидность артерий — интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):38–47. [Novikova DS, Popkova TV, Mach ES, Nasonov EL. Arteries rigidity — integral index of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):38-47. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-587
18. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Apr 29;15:142. doi: 10.1186/1471-2474-15-142.
19. Inoue N, Maeda R, Kawakami H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*. 2009 Mar;73(3):549-53. Epub 2009 Jan 30.
20. Абилова ЭС, Горбунов ВМ, Егоркина НВ и др. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. 2010;16(6):621-8. [Abirova EC, Gorbunov VM, Egorkina NV, et al. 24-hour arterial stiffness monitoring in assessment of antihypertensive therapy efficacy. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(6):621-8. (In Russ.)].

Поступила 15.05.2017

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.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита

Комарова Е.Б., Ребров Б.А., Князева А.К.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск
91045, Луганск, Квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) обладают противовоспалительными, антипролиферативными свойствами и могут влиять на процессы ангиогенеза через снижение эффектов ангиотензина II (АТII). Применение иАПФ в комплексной терапии ревматоидного артрита (РА) может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования — оценка эффективности иАПФ в комплексной терапии РА.

Пациенты и методы. Обследовано 84 больных РА с наличием эндотелиальной дисфункции, средний возраст — $40,12 \pm 10,2$ года, средняя длительность РА — $4,22 \pm 3,43$ года. У всех пациентов содержание АТII в крови составляло 9 нг/мл. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровень фактора некроза опухоли α (ФНО α ; «Вектор-Бест», Россия), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1; Diacclone, Франция), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и АТII (Diagnostic, Канада). Для оценки васкуляризации синовиальной оболочки (СО) выполняли УЗИ суставов кисти с доплером на аппарате ESAOTE MyLAB 40.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента, которым была назначена стандартная терапия РА, согласно протоколам лечения ревматических заболеваний, во 2-ю группу — 41 пациент, получавший стандартную терапию с добавлением иАПФ 2,5–5 мг/сут.

Результаты. Применение иАПФ в комплексной терапии больных РА в течение 12 мес приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшению интенсивности ангиогенеза в СО и уровня VEGF в крови на 39%, более существенному снижению уровня СРБ, ФНО α и индекса активности DAS28 на 1,2 балла по сравнению с таковыми на фоне стандартной терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; эндотелиальная дисфункция; ангиогенез; активность заболевания.

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Для ссылки: Комарова ЕБ, Ребров БА, Князева АК. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(3):72–76.

An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis

Komarova E.B., Rebrov B.A., Knyazeva A.K.

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk
Ig, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have anti-inflammatory and antiproliferative properties and can affect the processes of angiogenesis, by reducing the effects of angiotensin II (ATII). The use of ACE inhibitors in the combination therapy of rheumatoid arthritis (RA) can be also effective for monitoring disease activity and for reducing a cardiovascular risk.

Objective: to evaluate the efficacy of an ACE inhibitor in the combination therapy of RA.

Patients and methods. Eighty-four patients with RA and endothelial dysfunction were examined; the mean age was 40.12 ± 10.2 years; the mean disease duration was 4.22 ± 3.43 years. All the patients had a blood level of ATII of >9 pg/ml. Enzyme immunoassay was used to measure the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) (Vector-Best, Russia), intercellular adhesion molecules 1 (ICAM-1) (Diacclone, France), vascular endothelial growth factor (VEGF) and ATII (Diagnostic, Canada). Wrist ultrasonography using the Doppler ultrasound apparatus ESAOTE MyLAB40 was carried out to assess synovial vascularization.

The patients were divided into two groups. Group 1 included 43 patients who were assigned to receive standard therapy for RA according to the rheumatic disease treatment protocols; Group 2 comprised 41 patients who received the standard therapy plus ACE inhibitors 2.5–5 mg/day.

Results. The use of ACE inhibitors in the 12-month combination therapy of RA patients led to an improvement in the endothelial regulation of vascular tone, to a decrease in the blood concentration of ICAM-1, to a reduction in the intensity of synovial angiogenesis and in the blood level of VEGF by 39%, and a more significant drop in the levels of CRP and TNF- α and in DAS28 by 1.2 scores as compared to those in the standard therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; angiotensin-converting enzyme inhibitor; endothelial dysfunction; angiogenesis; disease activity.

Contact: Elena Borisovna Komarova; elbelcom@ua.fm

For reference: Komarova EB, Rebrov BA, Knyazeva AK. An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):72–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-72-76>

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Уровень смертности среди пациентов, страдающих РА, в 2 раза выше, чем в общей популяции, вследствие развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. При этом повышенный риск развития ССЗ у больных РА лишь отчасти обусловлен традиционными факторами и в основном связан с воспалением [2]. Одним из общих звеньев патогенеза ССЗ и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД), вызванная аутоиммунным воспалительным процессом, ЭД ведет к повреждению эндотелия сосудов и прогрессированию болезни с развитием висцеральной патологии [3]. На современном этапе, кроме инструментальной диагностики, для выявления ЭД [4] используют также определение биомаркеров ЭД, в частности молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [5].

Важнейшей чертой РА является образование паннуса – гипертрофированной синовиальной оболочки (СО), в которой идет активный процесс ангиогенеза [6]. УЗИ суставов с доплером используется для визуализации ангиогенеза в синовию суставов [7]; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулирует процессы ангиогенеза, которые, в свою очередь, увеличивают инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса [8, 9].

Ангиотензин II (АТII) не только участвует в патогенезе ЭД за счет вазоконстрикторного эффекта, но и обладает мощными провоспалительными и ремоделирующими свойствами, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО α),

интерлейкина 6 (ИЛ6), а также молекул адгезии (ICAM-1) и ростовых факторов (VEGF) [10, 11], которые играют важную роль в развитии ангиогенеза при РА [7, 12] и ЭД [5]. Блокирование эффектов АТII на моделях животных приводило к снижению уровня ICAM-1, молекул сосудистой адгезии 1 (VCAM-1), ФНО α и СРБ, уменьшению ЭД, а применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) *in vivo* и *in vitro* на культурах клеток вызывало антицитокиновый и противовоспалительный эффект [10, 13, 14].

Использование иАПФ в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска развития ССЗ, что является перспективной и актуальной задачей современной ревматологии.

Цель исследования – изучение эффективности иАПФ рамирипа в комплексной терапии РА.

Пациенты и методы. Обследовано 84 больных РА (диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR, 2010), находившихся в ревматологическом отделении Луганской республиканской клинической больницы. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди обследованных преобладали женщины (86%), большинство пациентов были позитивны по РФ и АЦЦП, имели высокую степень активности РА с различными рентгенологическими стадиями. 82% больных получали в качестве базисной терапии МТ, 14% – комбинированную базисную терапию МТ + ЛЕФ и практически половина пациентов, учитывая высокую активность РА, – метилпреднизолон в дозе 4–8 мг/сут.

У всех больных исследована эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса (методика Целермайера–Сёренсена, 1992) и выявлена ЭД: уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) до <10%, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) до <15%, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) до <0,59 [4]. Среднее значение ЭЗВД у обследованных составило $9,2 \pm 2,3\%$, ЭНВД – $13,9 \pm 2,9\%$, К – $0,37 \pm 0,21$. В исследование вошли пациенты преимущественно с высоким уровнем АТII в крови (9 пг/мл). У всех пациентов с помощью иммуноферментного анализа определяли маркер ЭД – ICAM-1, маркер ангиогенеза – VEGF; маркеры активности воспалительного процесса – СРБ, ФНО α . Использовали исследовательские наборы: для оценки уровня ФНО α – «Вектор-Бест» (Россия), ICAM-1 – Diaclone (Франция), VEGF и АТII – Diagnostic (Канада).

Для изучения степени васкуляризации СО суставов кисти проводили доплеровское исследование в цветном и энергетическом режимах на ультразвуковом аппарате ESAOTE MyLAB 40 (Нидерланды, 2008) с линейным датчиком 7,5 L70. Для удобства оценки васкуляризации поперечные сканы разделяли на три равных сегмента (радиальный, медиальный и ульнарный). Использовали методику М. Нау и соавт. [15], включающую 3-балльную шкалу оценки: 0 – отсутствие визуализации паннуса/цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области; 1 – незначительная визуализация паннуса и/или единичные цветные сигналы; 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов; 3 – максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов.

Таблица 1. Характеристика больных РА, включенных в исследование ($n=84$)

Характеристика больных	Показатель
Пол, n (%): женщины мужчины	72 (86) 12 (14)
Возраст, годы	40,12 $\pm$ 10,2
Длительность РА, годы	4,22 $\pm$ 3,43
РФ+, n (%)	56 (66)
АЦЦП+, n (%)	69 (82)
Стадия РА по Штейнбрökerу, n (%): I II III IV	27 (32) 30 (36) 18 (21) 9 (11)
DAS28, баллы	5,6 $\pm$ 1,2
Базисная терапия, n (%): МТ ЛЕФ СУЛЬФ	69 (82) 21 (25) 9 (11)
ГК, n (%)	39 (46)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГК – глюкокортикоиды.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика показателей ЭД после лечения в исследуемых группах, Me (LQ; UQ)

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)		U	p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
ЭЗВД, %	9,3 (8,7; 9,7)	9,4 (9,1; 10,7)	9,2 (8,6; 10,3)	11,3 (9,7; 11,8)*	3,6	< 0,001
ЭНВД, %	14,1 (13,6; 15,5)	14,3 (13,3; 16,6)	14,2 (13,6; 15,6)	17,4 (16,1; 17,9)*	2,29	0,02
K	0,38 (0,29; 0,47)	0,4 (0,34; 0,68)	0,36 (0,28; 0,59)	0,68 (0,5; 0,74)*	2,53	0,01
ICAM-1, пг/мл	8,2 (7,8; 10,1)	8,3 (7,1; 9,3)	8,03 (7,5; 10,1)	6,7 (5,6; 7,34)*	4,48	< 0,001
VEGF, пг/мл	457 (324; 579)	472 (290; 567)	498 (341; 636)	305 (191; 389)*	4,03	0,002

Примечание. * — здесь и в табл. 4: различия достоверны ($p < 0,05$) после лечения в пределах одной группы по критерию W.

Таблица 3. Оценка васкуляризации СО при УЗИ суставов до и после лечения в исследуемых группах, n (%)

Оценка васкуляризации СО, баллы	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	5 (11,6)	10 (23,3)	4 (9,8)	18 (43,9)*
1	9 (20,9)	11 (25,6)	7 (17,1)	10 (24,4)
2	17 (39,5)	12 (27,8)	14 (34,1)	6 (14,6)
3	12 (27,9)	10 (23,3)	16 (39)	7 (17,1)*

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении показателей до и после лечения в пределах одной группы по критерию χ^2 .

Все пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы: 1-я группа — 43 пациента, которым назначали стандартную базисную терапию РА в соответствии с протоколами лечения ревматических заболеваний, 2-я группа — 41 пациент, получавший в течение 12 мес комплексное лечение, которое включало стандартную терапию с добавлением иАПФ рамиприла 2,5–5 мг/сут. Начальная доза рамиприла составляла 2,5 мг/сут на протяжении недели, потом дозу увеличивали до 5 мг/сут под контролем артериального давления [16]. Пациенты 1-й и 2-й групп статистически не отличались по всем исследуемым показателям до лечения и составу базисной терапии.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет», ЛНР. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, USA). Использовали непараметрические методы: медиана (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ), тест Манна–Уитни (U), критерии Вилкоксона (W), χ^2 . Достоверным считался результат при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Как показал анализ динамики показателей ЭД после лечения (табл. 2), у пациентов 1-й группы они имели тенденцию к снижению, но не достигали статистической достоверности: ЭЗВД ($W=1,68$, $p=0,09$), ЭНВД ($W=0,36$, $p=0,7$), K ($W=0,97$, $p=0,33$), ICAM-1 ($W=1,62$, $p=0,11$) и VEGF ($W=0,72$, $p=0,47$); тогда как у больных 2-й группы все показатели достоверно улучшились: ЭЗВД ($W=4,22$, $p<0,001$), ЭНВД ($W=4,37$, $p<0,001$), K ($W=4,17$,

$p<0,001$), ICAM-1 ($W=4,93$, $p<0,001$) и VEGF ($W=5,16$, $p<0,001$). Таким образом, сравнение показателей ЭД после лечения в двух исследуемых группах выявило достоверное их улучшение во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ($p<0,05$).

Оценка васкуляризации СО суставов по шкале М. Нау и соавт. [15] после лечения изменилась в обеих группах (табл. 3) за счет уменьшения числа больных с оценкой 2–3 балла и увеличения числа пациентов с оценкой 0 баллов. При этом только во 2-й группе после лечения наблюдались статистически достоверное увеличение числа пациентов с оценкой 0 баллов ($\chi^2=10,5$, $p=0,001$) и уменьшение числа больных с гиперваскуляризацией СО с оценкой 3 балла ($\chi^2=3,89$, $p=0,04$). Показатели после лечения в двух сравниваемых группах статистически не отличались, хотя прослеживалась тенденция к большему снижению балльной оценки васкуляризации СО во 2-й группе.

Положительная динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения прослеживалась в обеих группах (табл. 4), однако сила прироста была статистически более значимой во 2-й группе. Так, сравнение показателей до и после лечения в 1-й группе выявило достоверное снижение уровня маркеров активности РА: СРБ ($W=3,88$, $p<0,001$), ФНО α ($W=4,73$, $p<0,001$), DAS28 ($W=5,63$, $p<0,001$); во 2-й группе эти показатели составили: СРБ ($W=4,37$, $p<0,001$), ФНО α ($W=5,23$, $p<0,001$), DAS28 ($W=5,78$, $p<0,001$). Уровень АТII достоверно снижался только во 2-й группе ($W=5,01$, $p<0,001$). Сравнение изменений маркеров активности РА после лечения у пациентов 1-й и 2-й групп показало статистически более выраженную положительную динамику DAS28 во 2-й группе ($p<0,05$). Следует отметить, что DAS28 во 2-й группе снизился более чем на 1,2 балла, а в 1-й группе — на 0,65 балла.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения в исследуемых группах, Ме (LQ; UQ)

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)		U	p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
СРБ, мг/мл	43 (21,2; 62)	24 (12,5; 36)*	46 (35,7; 60)	19,6 (12; 24)*	1,63	0,10
ФНОα, пг/мл	1,9 (1,4; 2,87)	1,74 (1,25; 2,6)*	2,09 (1,6; 2,8)	1,67 (1,3; 1,9)*	1,34	0,18
АТII, пг/мл	20,1 (15,4; 23,8)	20,1 (15,3; 22,8)	19,6 (13,7; 24,8)	9,5 (6,8; 12,6)*	5,19	<0,001
DAS28, баллы	5,34 (4,62; 5,8)	4,69 (4,06; 5,35)*	5,26 (4,48; 5,66)	4,03 (3,81; 4,67)*	3,51	0,001

Таким образом, использование рамиприла в комплексной терапии РА приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, способствовало снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшению интенсивности ангиогенеза в СО и уровня VEGF в крови на 39%; более существенному снижению уровня СРБ, ФНОα по сравнению с таковыми при стандартной терапии. Комплексная терапия позволила снизить DAS28 на 1,2 балла, что по критериям эффективности лечения РА EULAR считается удовлетворительным.

Обсуждение. Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы, лечение РА остается сложной задачей. Даже в условиях внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных методов терапии, в частности генно-инженерных биологических препаратов, позволяющих существенно замедлить темпы прогрессирования поражения суставов, не всегда удается улучшить качество жизни больных. В ряде случаев именно тяжелое течение сопутствующей патологии становится причиной инвалидизации или преждевременной смерти пациентов [17]. Изучение перекрестных звеньев патогенеза РА и сопутствующей патологии, разработка коррекции выявленных нарушений являются перспективными направлениями современной ревматологии.

Включение иАПФ в комплексную терапию РА позволяет уменьшить выработку АТII, обладающего вазоконстрикторными, провоспалительными, пролиферативными эффектами [10, 11]. Это, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии провоспалительного цитокина ФНОα, инициирующего каскад реакций аутоиммунного воспаления и способствующего хронизации заболевания [18]. Уменьшение уровня СРБ сопровождается снижением не только активности аутоиммунного воспаления (положительная динамика индекса DAS28), но и сосудистого поражения эндотелия [10, 13]. В нашем исследовании индекс активности РА DAS28 при применении стандартной терапии снижался на 0,65 балла, а при использовании комплексной терапии,

включающей иАПФ, — более чем на 1,2 балла, что по критериям эффективности лечения EULAR считается удовлетворительным. Применение иАПФ уменьшает эффекты АТII и способствует улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшая риск развития висцеральных осложнений при РА [5]. Показано также, что экспрессия ICAM-1 происходит при активации воспалительных цитокинов, тесно коррелирует с синовиальным воспалением при РА [12]. Комплексная терапия РА с использованием иАПФ приводила к значительному снижению уровня маркера ангиогенеза VEGF [7, 8]. VEGF может стимулировать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий [19]. В нашем исследовании снижение уровня VEGF в крови и уменьшение интенсивности васкуляризации СО суставов при УЗИ наблюдалось на фоне комплексной терапии. Ранее установлено, что у больных РА, несмотря на базисную терапию, относительно высокой остается сывороточная концентрация VEGF и лечение инфликсимабом сопровождается ее заметным снижением, но не нормализацией [7]. Количественная оценка васкуляризации СО в суставах у больных РА может коррелировать с показателями СОЭ, СРБ и DAS28, однако клиническая активность больше соотносится с уровнем VEGF и именно наличие активного ангиогенеза в СО способствует быстрому развитию костно-деструктивных изменений при РА [20].

Применение иАПФ в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания и снижения риска развития коморбидной патологии.

Выводы. В нашем исследовании при применении иАПФ в комплексной терапии РА в течение 12 мес наблюдалось более выраженное по сравнению со стандартной базисной терапией улучшение показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижение концентрации ICAM-1, VEGF, СРБ, ФНОα, оценки васкуляризации СО и индекса DAS28 (на 1,2 балла).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 345 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 345 p.].
2. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2013;7(3):25–32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25–32. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-7
3. Глазун ЛО, Оттева ЭН, Зеленева НВ. Особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом, взаимосвязь изменений с функциональным состоянием эндотелия. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009;(2):102–10. [Glazun LO, Otteva EN, Zeleneva NV. Peculiarities of changes in the vascular bed in patients with rheumatoid arthritis, the relationship of changes with the functional state of endothelium. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009;(2):102–10. (In Russ.)].
4. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патоло-

- гии. Методическое руководство. Москва; 2005. 40 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya otsenka sostoyaniya perifericheskoy arterial'noy sistemy v norme i pri patologii. Metodicheskoe rukovodstvo* [Ultrasound assessment of the peripheral arterial system in health and disease. Methodological guidance]. Moscow; 2005. 40 p.]
5. Foster W, Shantsila E, Carruthers D, et al. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3):285-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken486.
6. Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(1):58-62. [Zhebrun DA, Maslyanskii AL, Titov AG, et al. Levels of angiogenesis-regulatory chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):58-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-58-62
7. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):721-8. Epub 2005 Jan 11. doi:10.1093/rheumatology/keh524.
8. Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005;43(1):57-60. [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-558.
9. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1248-50. doi: 10.1161/CIRCULATION.105.566166
10. Соловьев АГ, Резников ЛЛ, Назаров ПГ, Dinarello CA. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла. Цитокины и воспаление. 2006;5(3):40-5. [Solov'ev AG, Reznikov LL, Nazarov PG, Dinarello CA. Cytokineinduced proinflammatory properties of angiotensin II and the mechanism of anti-cytokine effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006;5(3):40-5. (In Russ.)].
11. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:752406. doi: 10.1155/2009/752406.
12. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Sep;61(9):804-9.
13. Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2013 Feb 15;701(1-3):218-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.027.
14. Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H1058-66
15. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2303-8. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2303::AID-ANR7>3.0.CO;2
16. Lü ders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1487-96. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.
17. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanas'ev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):39-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-39-41
18. Pattacini L, Casali B, Boiardi L, et al. Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis via the AT1-NF-kappaB pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1252-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem092
19. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. 2007 Aug;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.jclim.2007.04.014.
20. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May;50(5):962-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq415.

Поступила 28.05.2017

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.

«Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Барсукова Н.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия
394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель исследования — оценить эффективность различных схем лечения хондроитина сульфатом (ХС) у больных остеоартритом (ОА).

Пациенты и методы. В исследование включено 44 пациента обоего пола с ОА коленных суставов в возрасте $48,6 \pm 6,4$ года. 26 пациентам основной группы проведена «ступенчатая» терапия препаратами, содержащими ХС (хондрогард и структум), в сочетании с магнитолазерной терапией (низкоинтенсивное лазерное излучение — НИЛИ) на пораженные суставы. 18 пациентов группы сравнения получали традиционное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и физиотерапию.

Результаты. «Ступенчатая» терапия хондрогардом в комбинации с НИЛИ имеет преимущество перед традиционной схемой лечения, так как характеризуется более выраженным длительным обезболивающим и противовоспалительным эффектом и отсутствием побочных реакций.

Ключевые слова: остеоартрит; хондроитина сульфат; «ступенчатая» терапия.

Контакты: Елизавета Федоровна Евстратова; elizavet-evstratov@yandex.ru

Для ссылки: Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. Современная ревматология. 2017;11(3):77–80.

Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting

Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S., Barsukova N.A.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia
1, Moskvorechye St., Voronezh 394036

Objective: to evaluate the efficiency of different chondroitin sulfate (CS) treatment regimens in patients with osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The investigation enrolled 44 patients of both sexes aged 48.6 ± 6.4 years with knee OA. 26 patients of a study group received step-by-step CS (chondrogard and structum)-containing therapy in combination with magnetic laser therapy (low-intensity laser radiation (LILR)) for the affected joints. 18 patients of a comparison group had traditional treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and physiotherapy.

Results. Step-by-step therapy with chondrogard in combination with LILR has an advantage over the traditional treatment regimen, because it is characterized by more pronounced long-acting analgesic and anti-inflammatory effects and by the absence of adverse reactions.

Keywords: osteoarthritis; chondroitin sulfate; step-by-step therapy.

Contact: Elizaveta Fedorovna Evstratova; elizavet-evstratov@yandex.ru

For reference: Vasilyeva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):77–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-77-80>

В XXI в. заболевания костно-мышечной системы, прежде всего остеоартрит (ОА), вышли на первое место в мире по распространенности [1, 2]. ОА занимает ведущие позиции в структуре первичной инвалидности и лидирует по показателям временной нетрудоспособности среди всех видов патологии. При этом наблюдается значительная (на треть) тенденция к росту этих показателей [3]. У пациентов с ОА одновременно могут иметь место 5–6 коморбидных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, метаболический синдром, бронхиальная астма и др. [4]. Все это делает ОА значимой социально-экономической и медицинской проблемой и требует принципиально новых подходов к созданию эффективного алгоритма лечения этого заболевания [5–8].

Одной из последних рекомендаций Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) и Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) стало включение в рекомендации по лечению пациентов с ОА хондроитина сульфата (ХС) [9–13].

ХС относится к группе препаратов замедленного действия для симптоматической терапии ОА [14]. Это препарат со среднемoleкулярным строением, обладает противовоспалительной активностью, воздействует в основном на клеточный компонент воспаления, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и угнетает действие протеолитических ферментов [3]. ХС обладает большим спектром биологической активности, оказывая влия-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

яние почти на все ключевые звенья патогенеза ОА [15–18]. Было показано, что эффект ХС сравним с таковым коротких курсов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это позволяет рекомендовать ХС для внутримышечного применения при выраженном болевом синдроме уже в начале лечения пациентов с ОА [19–20]. ХС обладает хорошим профилем безопасности.

Именно поэтому EULAR рассматривает его в качестве одного из самых безопасных лекарственных препаратов для терапии ОА [21]. Отечественные эксперты на основании результатов международных исследований рекомендуют длительное (2–4 года), а не курсовое лечение ХС [21]. Все это дает основание для применения ХС, в том числе в виде «ступенчатой» схемы лечения, при ОА с выраженным болевым синдромом.

Цель исследования — оценка эффективности «ступенчатой» терапии ХС с использованием препарата ХС (хондрогад¹) для парентерального введения с последующим подключением пероральной формы ХС (структур²) для реабилитации больных ОА с выраженным болевым суставным синдромом в амбулаторных условиях.

Пациенты и методы. Проведено наблюдение за больными ОА, проходившими реабилитацию на поликлиническом этапе. **Критерии включения** в исследование: амбулаторные больные обоего пола старше 40 лет; наличие ОА коленных суставов в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) [21]; наличие болевого синдрома умеренной или высокой степени выраженности; скованность в суставах не более 1 ч; I–III рентгенологические стадии по Kellgren–Lawrence; письменное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения:** хирургическое лечение артроза в течение предшествующих 6 мес; наличие других ревматических заболеваний; лечение глюкокортикоидами на протяжении последнего месяца; тяжелая патология внутренних органов.

При проведении исследования руководствовались принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко. Распределение пациентов между основной группой и группой сравнения проводилось с учетом клинических особенностей лечащим врачом.

В исследование включено 44 пациента обоего пола в возрасте $48,6 \pm 6,4$ года с ОА коленных суставов. У ряда пациентов также имелись признаки ОА тазобедренных суставов I–II стадий по Kellgren. При оценке клинических проявлений у этих пациентов учитывали симптомы, связанные с поражением коленных суставов. Все пациенты указывали на умеренную или выраженную боль в суставах, являвшуюся показанием для назначения НПВП. 26 пациентам (основная группа) проводилась так называемая ступенчатая терапия, заключающаяся в последовательном назначении препаратов, содержащих ХС, сначала внутримышечно, а за-

Таблица 1. Показатели боли по ВАШ (в см) у пациентов основной группы и группы сравнения

Группа пациентов	Исходно	На 14-й день	На 30-й день	Через 3 мес
Основная	$3,88 \pm 0,42$	$2,4 \pm 0,08^{**}$	$1,62 \pm 0,12^{*}$	$1,28 \pm 0,52^{*}$
Сравнения	$3,17 \pm 0,44$	$2,95 \pm 0,22$	$2,64 \pm 0,18^{*}$	$2,84 \pm 0,38$

Примечание. * — достоверность различий показателей в сравниваемых группах в процессе терапии ($p < 0,05$); ** — достоверность различий показателей в сравниваемых группах до лечения и через 14, 30 дней и 3 мес терапии ($p < 0,001$).

тем внутрь: вводили хондрогад внутримышечно по 2,0 мл через день, на курс 25 инъекций, с подключением после окончания его введения препарата структур по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 3 мес. Пациентам основной группы также проводили магнитолазерную терапию (низкоинтенсивное лазерное излучение — НИЛИ) на пораженные суставы. 18 пациентов (группа сравнения) получали НПВП в средних дозах в сочетании с традиционными физиотерапевтическими процедурами.

В процессе лечения у пациентов основной группы и группы сравнения оценивали состояние пораженных коленных суставов по следующим параметрам: крепитация, деформация (припухлость, в баллах); ограничение движений в суставах и изменение этого показателя под влиянием лечения по 4-балльной шкале; динамика выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, в см) в покое и при нагрузке [22]. Учитывая, что умеренное повышение СОЭ характерно для вторичного синовита на фоне ОА, исследовали изменение СОЭ (по Westergren, в мм) на фоне лечения [23]. Проводили УЗИ коленных суставов, при котором у 19 пациентов обеих групп выявлен незначительный синовит. Определяли уровень ревматоидного фактора и мочевой кислоты, в обеих группах эти показатели оказались нормальными.

Полученные результаты анализировали с помощью программы Statistika 6 с использованием параметрических и непараметрических статистических методов и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. До лечения уровень боли по ВАШ при движении в основной группе и группе сравнения составлял $3,88 \pm 0,42$ и $3,17 \pm 0,44$ см соответственно ($p < 0,05$). У больных основной группы, получавших «ступенчатую» терапию, этот показатель на 14-й день уменьшился до $2,4 \pm 0,08$ см, а через 30 дней — до $1,62 \pm 0,12$ см. Через 3 мес стойкий обезболивающий эффект терапии сохранялся, интенсивность боли составляла $1,28 \pm 0,52$ см ($p < 0,05$; табл. 1).

У 92% пациентов основной группы через 14 дней терапии выявлено уменьшение выраженности боли, болевой синдром сохранялся только в 2 (8%) наблюдениях. В группе сравнения, получавшей НПВП и традиционную физиотерапию, отмечалась только тенденция к уменьшению боли, а у 4 (22%) больных сохранялся выраженный болевой синдром и на 14-й день лечения.

Оценка динамики крепитации и припухлости (деформации) в основной группе под влиянием «ступенчатой» терапии показала уменьшение крепитации на 0,71 балла и де-

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс», ЛСР-005817/09.

²«Пьер Фабр Медикамент Продакшн», П N013685/01.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. *Изменение выраженности крепитации (в баллах, $M \pm m$) в основной группе и группе сравнения под влиянием различных схем лечения*

Группа пациентов	Исходно	На 14-й день	На 30-й день	Через 3 мес
Основная	2,86±0,28	2,15±0,38*	1,46±0,36**	1,42±0,78**
Сравнения	2,81±0,42	2,58±0,19	2,12±0,54	2,32±0,46

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — достоверность различий показателей в сравниваемых группах до и через 14 дней терапии ($p < 0,05$); ** — достоверность различий показателей в сравниваемых группах до и в процессе лечения ($p < 0,05$).

Таблица 3. *Изменение выраженности дефигурации суставов (в баллах, $M \pm m$) в основной группе и группе сравнения под влиянием различных схем лечения*

Группа пациентов	Исходно	На 14-й день	На 30-й день	Через 3 мес
Основная	2,56±0,82	1,52±0,36*	1,28±0,62**	1,26±0,94**
Сравнения	2,38±0,21	1,98±0,74	1,76±0,58	1,86±0,78

Таблица 4. *Изменение объема движений (в баллах, $M \pm m$) в основной группе и группе сравнения под влиянием различных схем лечения*

Группа пациентов	Исходно	На 14-й день	На 30-й день	Через 3 мес
Основная	3,12±0,82	1,58±0,14*	1,42±0,48*	1,12±0,98**
Сравнения	2,96±0,44	2,32±0,74	2,22±0,34	2,48±0,63

фигурации на 1,04 балла уже на 14-й день лечения, а в группе сравнения выраженность крепитации уменьшилась лишь на 0,23 балла, а дефигурации — на 0,4 балла. Значимое улучшение показателей крепитации и дефигурации у пациентов, получивших «ступенчатую» терапию, зафиксировано также через 30 дней терапии и сохранялось и через 3 мес ($p < 0,05$). В группе сравнения констатируется незначительная положительная динамика через 14 и 30 дней терапии ($p > 0,05$). Однако через 3 мес у больных, получавших НПВП и физиотерапию, отмечено недостоверное увеличение этих показателей ($p > 0,05$; табл. 2, 3).

Наблюдение за динамикой объема движений в группах показало, что в основной группе уже на 14-й день лечения отмечалось увеличение объема движений в суставах: уменьшение значений на 1,54 балла, или на 49,4%, по сравнению с исходными. В группе сравнения в те же сроки выявлена тенденция к улучшению этого показателя. Однако выраженность снижения по сравнению с исходными данными составила только 0,64 балла (21,6%). На 30-й день и через 3 мес лечения в основной группе наблюдалась

значительная положительная динамика объема движений в коленных суставах ($p < 0,05$). В группе сравнения эти показатели имели тенденцию к ухудшению ($p > 0,05$; табл. 4).

При оценке динамики воспалительных изменений по лабораторным данным отмечалось достоверное уменьшение СОЭ в основной группе уже на 14-й день лечения (с $27,6 \pm 0,46$ до $14,2 \pm 0,38$ мм; $p < 0,05$). В группе сравнения, получившей традиционную терапию, в эти же сроки СОЭ уменьшилась с $27,5 \pm 0,16$ до $18,6 \pm 0,85$ мм ($p > 0,05$).

Значимых нежелательных реакций при применении «ступенчатой» терапии хондрогад + структум не отмечено.

Выводы

1. Парентеральное применение хондрогада на первой ступени терапии имеет преимущество перед традиционной схемой (НПВП + физиотерапия) по воздействию на симптомы ОА коленных суставов.

2. Назначение хондрогада на первой ступени терапии ОА купирует выраженный болевой синдром у 92% пациентов

к 14-му дню лечения; в группе сравнения выраженный болевой синдром в эти сроки удалось устранить только у 78% пациентов.

3. Хондрогад в комбинации с НИЛИ на первой ступени терапии оказывает быстрый противовоспалительный эффект, о чем свидетельствует более выраженное уменьшение СОЭ к 14-му дню лечения у пациентов основной группы, а также более значительное уменьшение дефигурации коленных суставов.

4. Наблюдение за пациентами двух групп показало, что «ступенчатая» терапия хондрогад + структум закрепляет стойкий обезболивающий эффект, который сохраняется в течение 3 мес, достоверно улучшает функциональную способность суставов, уменьшает другие клинические проявления ОА (дефигурация, крепитация, ограничение движений).

5. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать «ступенчатую» терапию препаратами ХС хондрогад и структум для лечения пациентов с ОА коленных суставов на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лучихина ЛЕ, Каратеев ДЕ. Диацирин при остеоартрозе: сравнительное открытое исследование. Современная ревматология. 2016;10(1):21-5. [Luchikhina LE, Karateev DE. Diacerein for osteoarthritis: An open-label comparative trial. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):21-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-21-25.

2. Мясоедова СЕ. Клинические рекомендации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике». Терапия. 2017;(1):17-8. [Myasoedova SE. Clinical guidelines «Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general practice». *Terapiya*. 2017; (1):17-8. (In Russ.)].

3. Хитров НА. Многоликий остеоартроз: пути лечения. Русский медицинский жур-

нал. 2012;20(30):1518-21. [Khitrov NA. The many faces of osteoarthritis: treatments. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(30):1518-21. (In Russ.)].

4. Загребнева АИ. Помощь клиницисту: алгоритм комплексного подхода в терапии остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2016;24(14):908-12. [Zagrebneva AI. Help the clinician: the algorithm of the integrated approach in the treatment of

- osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(14):908-12. (In Russ.).
5. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ. Эффективность лечения глюкозаминсульфатом (Сустакарт Артро) больных остеоартритом в поликлинических условиях. *Фарматека*. 2016;(13):39-43. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV. Efficacy of treatment with glucosamine sulfate (Sustaguard Arthro) in patients with osteoarthritis in the outpatient settings. *Farmateka*. 2016;(13):39-43. (In Russ.).]
6. Туровская ЕФ, Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):526-9. [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Mechanisms of chronic pain at osteoarthrosis of the knee. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):526-9. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-526-529
7. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. Российский кардиологический журнал. 2016;(2):84-9. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. A differentiated approach in the treatment of patients with osteoarthrosis with cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016;(2):84-9 (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89
8. Лапшина СА, Мухина РГ, Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии. Русский медицинский журнал. 2016;24(2):95-101. [Lapshina SA, Mukhina RG, Myasoutova LI. Osteoarthritis: current problems of therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;24(2):95-101. (In Russ.).]
9. Бадюкин ВВ. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2014;22(30):2149-51. [Badokin VV. European guidelines (ESCEO) 2014 for treatment of patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(30):2149-51. (In Russ.).]
10. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
11. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745. Epub 2013 Apr 17.
12. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3029-35. doi: 10.1185/03007990802434932. Epub 2008 Oct 2.
13. Алексеева Л.И. Рекомендация по ведению больных с остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Recommendation for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechaschii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.).]
14. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Шарапова Е.П. и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;46(3):68-72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with knee osteoarthritis with combined drug «Teraflex». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):68-72. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2008-662
15. Чичасова Н.В. Современные рекомендации по лечению остеоартроза. Consilium Medicum. 2016;18(2):124-33. [Chichasova NV. Current recommendations for the treatment of osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):124-33. (In Russ.).]
16. Шавловская О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2012;20(34):1678-82. [Shavlovskaya OA. A review of foreign literature on the use of chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(34):1678-82. (In Russ.).]
17. McAlindon TE, Bannuri RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
18. Олюнин Ю.А. Остеоартроз коленных суставов. Особенности диагностики и современные принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2015;23(7):404-8. [Olyunin YuA. Osteoarthritis of the knee. Features of diagnostics and modern principles of treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(7):404-8. (In Russ.).]
19. Чичасова Н.В. Хондроитинсульфат (Структурм): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания. Трудный пациент. 2011;9(10):43-50. [Chichasova NV. Chondroitin sulfate (Structum): opportunities in the treatment of osteoarthritis and the impact on comorbidities. *Trudnyi patsient*. 2011;9(10):43-50. (In Russ.).]
20. Бадюкин ВВ. Новые возможности лечения остеоартроза: комбинированная форма мелоксикама и хондроитина сульфата. Русский медицинский журнал. 2013;14(3):139-44. [Badokin VV. New possibilities in the treatment of osteoarthritis: a combined form of meloxicam, and of chondroitin sulfate. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;14(3):139-44. (In Russ.).]
21. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2014;22(3):278-81. [Shostak NA. Osteoarthritis: current issues in diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(3):278-81. (In Russ.).]
22. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31.
23. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. С. 19. [All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia». *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu osteoartroza* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of osteoarthritis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 19.]

Поступила 15.08.2017

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

Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой

Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У.

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

Подагра — хроническое заболевание, в случае неэффективной урат-снижающей терапии нередко приводящее к инвалидизации. В статье представлен положительный опыт применения у молодого пациента с хронической тофусной инвалидизирующей подагрой фебуксостата — нового непуринового ингибитора ксантиноксидазы. В результате 12-месячной терапии фебуксостатом в суточной дозе 80 мг было достигнуто практически полное рассасывание подкожных тофусов, наблюдалось длительное отсутствие приступов артрита при стойком сывороточном уровне мочевой кислоты ниже целевого. Это первый опыт успешной замены одного ингибитора ксантиноксидазы на другой, описанный после регистрации фебуксостата в Российской Федерации.

Ключевые слова: подагра; мочевая кислота; тофусы; ингибитор ксантиноксидазы; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Шаяхметова РУ. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой. Современная ревматология. 2017;11(3):81–84.

Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout

Eliseev M.S., Shayakhmetova R.U.

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

Gout is a chronic disease that frequently leads to disability if urate-lowering therapy is inefficient. The paper presents the positive experience with febuxostat, a novel non-purine xanthine oxidase inhibitor, in a young patient with disabling chronic tophaceous gout. Twelve-month therapy with daily 80-mg dose of febuxostat resulted in almost complete resorption of subcutaneous tophi and in a long-term lack of arthritis attacks with the persistent serum uric acid levels below target ones. This is the first experience in successfully switching from one to another xanthine oxidase inhibitor, which was described after febuxostat registration in the Russian Federation.

Keywords: gout; uric acid; tophi; xanthine oxidase inhibitor; febuxostat.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Shayakhmetova RU. Experience with febuxostat in a patient with severe disabling gout. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):81–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-81-84>

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в местах отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Частота подагры варьирует, достигая максимума в развитых странах: 3,9% — в США, 0,9–2,5% — в странах Европы [3–6]. Основным и в подавляющем большинстве случаев безальтернативным методом лечения заболевания является урат-снижающая терапия (при рецидивах артрита, а тем более при тофусной подагре назначение урат-снижающих препаратов является обязательным), которая может эффективно и радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях [7]. Урат-снижающая терапия включает четыре группы препаратов: ингибиторы ксантиноксидазы, урикозурики, препараты рекомбинантной уриказы и ингибиторы пурин-нуклеозидфосфоорилазы. Реальный выбор не столь широк: ингибиторы пурин-нуклеозидфосфоорилазы пока находятся в стадии изучения в клинических исследованиях; препараты уриказы слишком дороги и не

всегда хорошо переносятся, что лимитирует их широкое распространение; урикозурики в Российской Федерации не зарегистрированы, а из трех ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат, топиросостат) до последнего времени был доступен лишь аллопуринол.

Именно ингибиторы ксантиноксидазы являются препаратами первой линии терапии подагры благодаря высокой эффективности, заключающейся в возможности полностью контролировать заболевание, улучшать качество жизни, экономической выгоде при длительном применении [7–10]. Все это относится и к аллопуринолу, однако его применение может быть ограничено по ряду причин: низкая приверженность терапии, высокий риск развития тяжелых кожных реакций при использовании высоких доз, особенно при почечной недостаточности, и максимальная в сравнении с любыми другими лекарственными средствами вероятность неблагоприятного исхода в случае развития таких реакций, а также низкий процент достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке при назначении

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

малых доз аллопуринола, приближающийся к нулю при клинически значимом снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11–13]. До последнего времени в подобных ситуациях отсутствие альтернативы аллопуринолу практически не оставляло шансов добиться желаемого результата лечения и предопределяло прогрессирование подагры, поражения почек, иных рисков, связанных с подагрой и гиперурикемией, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний [13–15]. В последние годы в зарубежной литературе встречается все больше исследований, демонстрирующих возможность перевода пациентов с резистентностью к аллопуринолу или с почечной недостаточностью с терапии аллопуринолом на терапию фебуксостатом [16, 17]. Представленный ниже клинический случай — первое описание применения у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой фебуксостата после его регистрации в Российской Федерации.

Больной Т., 36 лет, профессиональный военный, житель Астраханской области, впервые обратился за помощью в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой. Страдает подагрой в течение 9 лет. Заболевание началось типично, с возникновения острых приступов артрита суставов стоп, включая I плюснефаланговые суставы, суставы предплюсны, исходно возникающих 3–4 раза в год. Приступы купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение нескольких дней. Через год ревматологом по месту жительства был поставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 200 мг/сут, но через 3 нед приема препарат был отменен из-за развития кожной сыпи. С этого времени урат-снижающей терапии не получал, лечение ограничивалось приемом НПВП, в первые годы исключительно при приступах артрита, частота которых непрерывно увеличивалась, а примерно через 7 лет после дебюта подагры — постоянно, нередко суточные дозы НПВП превышали максимально допустимые. К этому времени артрит стал хроническим, с 32-летнего возраста наблюдался максимально быстрый рост подкожных тофусов, в том числе над суставами кистей, стоп, локтевых, коленных суставов, что привело к деформации, обезображиванию конечностей, выраженному ограничению объема движений в суставах (кистей, стоп, коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, плечевых). По состоянию здоровья был демобилизован со службы. К 36-летию возрасту передвигался исключительно на кресле-каталке, требовалась помощь при самообслуживании, был признан инвалидом.

На момент обращения в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой ежедневно принимал диклофенак натрия в суточной дозе 200–300 мг. При осмотре: рост — 175 см, масса тела — 69 кг. Обращали на себя внимание подкожные образования (тофусы) в области ушных раковин, тыльной поверхности пальцев стоп, локтевых, коленных суставов, кистей, некоторые — огромных размеров (рис. 1); пальматорная болезненность, припухлость суставов кистей и стоп, голеностопных, коленных суставов; ограничение движений в них. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале — 90 мм. По данным лабораторных исследований: сывороточный уровень МК — 644,2 мкмоль/л, креатинина — 87,4 мкмоль/л, СРБ — 40,4 мг/л, СОЭ — 42 мм/ч (по Панченкову), СКФ (проба Реберга) — 93,2 мл/мин.

После стихания обострения артрита (с этой целью были проведены две инфузии метилпреднизолона по 500 мг каждая с 3-дневным интервалом) была начата терапия фебуксостатом 80 мг/сут в один прием. Через 2 нед после этого сывороточный



Рис. 1. Пациент Т., 36 лет. Множественные тофусы на пальцах кистей



Рис. 2. Пациент Т. через 6 (а) и 11 (б) мес терапии фебуксостатом

уровень МК снизился до 310,9 мкмоль/л, суточная доза препарата была увеличена до 120 мг, через 5 дней уровень МК составил 218 мкмоль/л и при многократном определении на протяжении 11 мес наблюдения ни разу не превысил 300 мкмоль/л (максимальный уровень — 272 мкмоль/л, минимальный — 148 мкмоль/л). Уровень креатинина сыворотки снизился до 78 мкмоль/л.

В первые 7 мес после начала терапии фебуксостатом отмечались приступы артрита, однако частота их уменьшалась и через полгода пациент прекратил прием НПВП. При осмотре через 11 мес после начала терапии фебуксостатом: артрита нет, передвигается самостоятельно, походка не изменена, полностью восстановлен объем движений в коленных, голеностопных суставах, ряде суставов кистей.

Уже спустя 1 мес после инициации урат-снижающей терапии отмечено уменьшение размеров подкожных тофусов, их быстрое рассасывание наблюдалось на протяжении всего периода наблюдения, к концу которого зафиксировано полное исчезновение тофусовых масс на ушных раковинах и более чем на 90% уменьшение их размеров на конечностях (рис. 2, а, б).

Пациент остается под наблюдением ревматологов по месту жительства и в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой.

Данный клинический случай не уникален, а скорее типичен и потому весьма показателен. Известно, что агрессивное течение подагры чаще встречается именно при начале заболевания в молодом возрасте, причем в последние полтора десятилетия таких пациентов становится все боль-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ше, а при длительном течении болезни без адекватной урат-снижающей терапии подобный исход с развитием тяжелой, приводящей к инвалидизации артропатии представляется закономерным [13, 18]. Так, к важнейшим причинам плохого контроля подагры, помимо недостаточного знания врачами первичного звена основных принципов терапии заболевания, нередкого отказа пациентов от регулярного приема урат-снижающих препаратов, относится неэффективность последних [19]. Не следует рассчитывать на то, что частота аллергических реакций на аллопуринол невелика и не превышает нескольких процентов, так как вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки при применении небольших доз аллопуринола в среднем составляет лишь 40%, а назначение высоких доз (сверх лимитированных показателями функции почек у пациентов, не достигших нормоурикемии, но использовавших аллопуринол в низких дозах), хотя и не увеличивает частоту отмен препарата из-за развития побочных эффектов, без малого в трети случаев остается недостаточно эффективным [20, 21]. Актуальность проблемы подтверждается многократным увеличением частоты госпитализаций больных подагрой в развитых странах в последние годы, в том числе с целью симптоматического хирургического лечения [22, 23].

Представленный случай — наглядный пример потенциальных возможностей длительной рациональной урат-снижающей терапии, в частности последовательного назначения ингибиторов ксантиноксидазы. Так, согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги по лечению подагры, при недостаточном эффекте аллопуринола, невозможности достижения целевого уровня МК или развитии нежелательных явлений необходимо рассмотреть возможность применения других урат-снижающих препаратов, в частности фебуксостата [7]. Данный препарат может рассматриваться и как средство первой линии терапии [8]. Фебуксостат имеет ряд преимуществ, связанных с особенностями структуры, обуславливающих его фармакокинетические характеристики. Во-первых, в отличие от аллопуринола это селективный ингибитор ксантиноксидазы, не влияю-

щий на активность иных ферментов, что, можно предположить, снижает потенциальные риски неблагоприятных реакций. Во-вторых, препарат обладает способностью подавлять не только редуцированную форму ксантиноксидазы, но и окисленную, что наряду с высокой, также превышающей таковую для аллопуринола афинностью связи с энзимом предопределяет высочайшую его эффективность в отношении влияния на сывороточный уровень МК [24]. Так, в исследовании М.А. Becker и соавт. [25] вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) у пациентов с подагрой с исходным высоким уровнем МК >480 мкмоль/л составила 76% в случае применения суточной дозы 80 мг и 94% при назначении максимальной дозы 120 мг/сут (как и в нашем случае). Кроме того, метаболизм препарата происходит преимущественно в печени путем конъюгации, а частичная его экскреция с мочой — в конъюгированном виде, что исключает риски при назначении пациентам со сниженной почечной функцией. Более того, последние исследования демонстрируют способность препарата при длительном применении снижать скорость прогрессирования почечной недостаточности как в норме, так и при умеренной и даже максимальной степени хронической болезни почек и к тому же улучшать функциональные показатели, отражающие фильтрационную способность почек [26, 27].

Возможности фебуксостата у пациентов с тяжелой тофусной подагрой столь же впечатляющи, как и в продемонстрированном нами случае. По данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, у пациентов с наличием подкожных тофусов 12-месячный прием фебуксостата в дозе 80 мг/сут приводил к уменьшению их размеров в 83% случаев, а терапия аллопуринолом — в 50% [28].

Таким образом, представленное клиническое наблюдение позволяет с уверенностью утверждать, что появление в нашей стране нового лекарственного средства для лечения подагры может радикально изменить прогноз у пациентов с подагрой даже, казалось бы, в абсолютно безнадежных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Барскова ВГ. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7. [Nasonova VA, Barskova VG. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(1):5-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1374
2. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(1):60-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
3. Znu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
4. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254. Epub 2012 Jun 26.
5. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen D, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204463. Epub 2014 Jan 15.
6. Bardin T, Bouee S, Cleron P, et al. Prevalence of gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Feb;68(2):261-6. doi: 10.1002/acr.22660.
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
8. Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
9. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
10. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Ревматология. Клинические российские рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

- C. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rossiiskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
11. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1575-81.
12. Stamp L, Merriman T, Barclay M, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):170-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007. Epub 2014 May 9.
13. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015; 87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data from 7-year retrospective surveillance). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(5):10-5. (In Russ.)].
14. Eichteld IA, Durme C, Falzon L, et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheum. Suppl*. 2014; 92:48-54.
15. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения. Терапевтический архив. 2017; 89(5):10-9. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for development of severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(5):10-9. (In Russ.)].
16. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1643-8. doi: 10.1007/s10067-014-2745-5. Epub 2014 Jul 22.
17. Altan A, Shiozawa A, Bancroft T, Singh JA. A real-world study of switching from allopurinol to febuxostat in a health plan database. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec;21(8):411-8. doi: 10.1097/RHU.0000000000000322.
18. Lopez Lopez CO, Lugo EF, Alvarez-Hernandez E, et al. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):199-204. doi: 10.1007/s10067-016-3381-z. Epub 2016 Sep 8.
19. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1765-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201687. Epub 2012 Aug 3.
20. Li S, Yang H, Guo Y, et al. Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Sep 8;6:33082. doi: 10.1038/srep33082.
21. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1522-1528. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210872. Epub 2017 Mar 17.
22. Rai SK, Avina-Zubieta JA, McCormick N, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in Canada From 2000 to 2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 May;69(5):758-762. doi: 10.1002/acr.23012.
23. Lim SY, Lu N, Oza A, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993-2011. *JAMA*. 2016 Jun 7;315(21):2345-7. doi: 10.1001/jama.2016.3517.
24. Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: Focus on febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010 Jun;30(6):594-608. doi: 10.1592/phco.30.6.594.
25. Becker MA, Schumacher H, Wortmann R, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
26. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 Oct;37(10):919-25. doi: 10.1038/hr.2014.107. Epub 2014 Jun 19.
27. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013 Jan;125(1):106-14. doi: 10.3810/pgm.2013.01.2626.
28. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):916-23.

Поступила 25.07.2017

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.

Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы

Соловьев С.К.¹, Меснянкина А.А.¹, Каратеев Д.Е.¹, Лучихина Е.Л.¹, Сигидин Я.А.¹, Асеева Е.А.¹,
Елонаков А.В.², Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Интерлейкин 6 (ИЛ6) — один из основных провоспалительных цитокинов, который, взаимодействуя с гепатоцитами, индуцирует синтез широкого спектра белков острой фазы воспаления. ИЛ6 играет важную роль в развитии и прогрессировании системной красной волчанки (СКВ), принимает участие в дифференцировке CD4/CD8 Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продукции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов. Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированное антитело к рецепторам ИЛ6, которое нейтрализует плейотропные эффекты цитокина. Применение этого препарата при СКВ может обладать приемлемой эффективностью при высокой воспалительной активности, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией.

Нами продемонстрировано успешное применение ТЦЗ у пациентки с достоверным диагнозом СКВ высокой степени активности (SLEDAI-2K-11). Назначение препарата обосновывалось превалированием суставно-мышечной, конституциональной (лихорадка) патологии, высоким уровнем иммунологической активности (антитела к ДНК — 150 Ед/мл, антинуклеарный фактор — 1/1280 h, СРБ — 88). Благодаря такой терапии удалось достигнуть полного купирования лихорадки ко 2-му дню после первой инфузии ТЦЗ, уменьшения, а в последующем и полного купирования артритов, нормализации лабораторных показателей крови. ТЦЗ имеет удовлетворительный профиль безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте глюкокортикоидов, цитостатиков и ритуксимаба.

Ключевые слова: системная красная волчанка; тоцилизумаб; интерлейкин 6; терапия.

Контакты: Анна Александровна Меснянкина; a.a.mesnyankina@gmail.com

Для ссылки: Соловьев СК, Меснянкина АА, Каратеев ДЕ и др. Эффективность терапии тоцилизумабом обострения системной красной волчанки. Описание случая и обзор литературы. Современная ревматология. 2017;11(3):85–90.

Efficiency of tocilizumab therapy for an exacerbation of systemic lupus erythematosus: A case report and a review of literature

Solovyev S.K.¹, Mesnyankina A.A.¹, Karateev D.E.¹, Luchikhina E.L.¹, Sigidin Ya.A.¹, Aseeva E.A.¹, Elonakov A.V.², Nasonov E.L.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110

Interleukin-6 (IL-6) is one of the major proinflammatory cytokines, which, by interacting with hepatocytes, induces the synthesis of a broad spectrum of acute phase inflammatory proteins. IL-6 plays an important role in the development and progression of systemic lupus erythematosus (SLE), participates in the differentiation of CD4/CD8 regulatory T lymphocytes and in the production of autoantibodies by B lymphocytes, and increases the survival of plasmablasts. Tocilizumab (TCZ) is a humanized anti-IL-6 receptor antibody that neutralizes the pleiotropic effects of the cytokine. The use of this drug in SLE can have acceptable efficiency with the high inflammatory activity that is accompanied by fever, polyarthritis, polyserositis, skin lesions, and hemolytic anemia.

The authors demonstrated the successful use of TCZ in a female patient with a documented diagnosis of SLE with a high activity (SLEDAI-2K-11). The use of the drug was justified by the prevalence of musculoarticular, constitutional (fever) disease, a high immunological activity (anti-DNA antibodies, 150 IU/ml; antinuclear factor, 1/1280 h; CRP, 88). This therapy could achieve complete relief of fever at day 2 after the first infusion of TCZ, a reduction, and subsequently complete relief of arthritis and normalization of laboratory blood parameters. TCZ has a satisfactory safety profile and may be considered as an alternative treatment for SLE when glucocorticoids, cytostatic agents, and rituximab are ineffective.

Keywords: systemic lupus erythematosus; tocilizumab; interleukin-6; therapy.

Contact: Anna Aleksandrovna Mesnyankina; a.a.mesnyankina@gmail.com

For reference: Solovyev SK, Mesnyankina AA, Karateev DE, et al. Efficiency of tocilizumab therapy for an exacerbation of systemic lupus erythematosus: A case report and a review of literature. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):85–90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-85-90>

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированное антитело к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ6), которое нейтрализует плеiotропные эффекты этого провоспалительного цитокина. Клинические испытания и реальная практика продемонстрировали высокую эффективность ТЦЗ при ревматоидном артрите (РА), болезни Кастлемана и ювенильном идиопатическом артрите [1]. Известно, что ИЛ6 также играет важную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ). Так, было показано, что высокий уровень ИЛ6 ассоциирован с развитием гломерулонефрита у мышей линии NZB * NZW F1 [2, 3], а применение антител к ИЛ6 блокирует развитие заболевания [4, 5]. В нескольких работах представлены обнадеживающие результаты терапии ТЦЗ у больных СКВ со средней степенью активности [6].

Приводим описание больной СКВ с полиартритом, высокой воспалительной активностью и выраженными нарушениями гуморального иммунитета, у которой лечение ТЦЗ оказалось эффективным (рис. 1–5).

Пациентка В., 55 лет, в декабре 2012 г. развился полиартрит с поражением пястно-фаланговых и проксимально-межфаланговых суставов кистей, плечевых, коленных, локтевых суставов, в связи с чем была госпитализирована по месту жительства. Установлен диагноз ревматоидного артрита (РА), назначены диклофенак и метотрексат (МТ) 10 мг/нед.

В январе 2013 г. пациентка была госпитализирована в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР). При поступлении сохранялись явления полиартрита проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов, положительный симптом сжатия кистей, стоп. Данные лабораторного обследования: СОЭ – 25 мм/ч, СРБ – 191 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) – 9,5 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 0,1 ЕД/мл, гемоглобин – 101 г/л, лейкоциты – $4,7 \cdot 10^9$ /л. Установлен диагноз серонегативного РА, РФ-, АЦЦП-, полиартрит, ранняя стадия, активность 3 (DAS28 – 6,3), рентгенологическая стадия II, неэрозивный, функциональный класс III. В качестве базисного препарата продолжала принимать МТ (методжест) с эскалацией дозы 10–15–20 мг/нед, неоднократно проводились внутрисуставные введения дипроспана, однако без выраженного эффекта. В связи с недостаточной эффективностью терапии 7 и 22 февраля начата терапия адалимумабом (АДА) 40 мг подкожно. Амбулаторно продолжала получать инъекции МТ 20 мг/нед и АДА 40 мг 1 раз в 2 нед. На фоне лечения отметила улучшение самочувствия, уменьшение болевого синдрома.

После 9-й инъекции МТ появились эритематозные высыпания на коже верхних конечностей и в местах подкожного введения препарата, кровоизлияния на нижних конечностях. В апреле повторно госпитализирована в НИИР. При поступлении: эритематозные высыпания в указанных областях, артрит суставов кистей, энантема твердого неба, хейлит; СРБ – 42,2 мг/л, антинуклеарный фактор – АНФ (Her2) – 1/640 h + sp, антитела к ДНК (анти-ДНК) – 79,2 Ед/мл.

На основании данных обследования высказано мнение о волчаночно-подобной аллергической реакции, индуцированной лекарствами (кожный васкулит, поражение слизистых оболочек, высокий уровень анти-ДНК, АНФ). Было решено отменить МТ и АДА, проведен курс пульс-терапии глюкокортикоидами (ГК) – солумедрол 500 мг № 6 (3000 мг суммарно) с по-

следующим назначением метипреда в дозе 16 мг/сут, плаквенила 200 мг/сут. Больная выписана в удовлетворительном состоянии, высыпания полностью купированы. 2 июля прием МТ возобновлен, к октябрю 2013 г. доза метипреда снижена до 1 таблетки в сутки. С мая 2013 г. по ноябрь 2014 г. отмечалась полная клиническая ремиссия.

11 ноября 2014 г. на фоне стабильной терапии (метипред 4 мг/сут, МТ 20 мг/нед) отмечено резкое ухудшение состояния: появление лихорадки, язвенного стоматита, артрита суставов кистей, что послужило поводом для госпитализации в НИИР. При поступлении обращали на себя внимание наличие артрита лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, болезненность плечевых, голеностопных суставов, выраженный болевой синдром, мышечная слабость, энантемы твердого неба, температура тела 39,8 °С. Передвижение ограничено палатой, больная с трудом обслуживала себя, нарастала слабость. В анализах: анти-ДНК – 150 Ед/мл, АНФ – 1/1280 h, СЗ – 0,88 г/л, С4 – 0,13 г/л, СРБ – 88 мг/л, РФ – 39,8 МЕ/мл, анти-Sm – 4,3 Ед/мл, RNP – 1,4 Ед/мл; антикардиолипидные антитела (а-КЛ) IgG/IgM – 0,2/22,2, антитела к β_2 -гликопротеину (анти- β_2 -ГП) IgG/IgM – 0,1/8,4 Ед/мл, анемия, лейкопения ($3,3 \cdot 10^9$ /л), СОЭ – 25 мм/ч, протеинурия – 0,2 г/сут. Установлен диагноз: системная красная волчанка, хронического течения, активность 3 (SLEDAI-2K – 11 баллов) с поражением суставов (артрит, артралгии), мышц (миалгии), слизистых оболочек (энантема твердого неба), конституциональные нарушения (лихорадка), иммунологические нарушения, АНФ+, согласно критериям SLICC 2012 г. С учетом характера течения заболевания с превалированием суставно-мышечной патологии и высоким уровнем воспалительной активности решено начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом, 19 декабря 2014 г. назначен ТЦЗ 400 мг внутривенно капельно. На 2-е сутки после введения препарата наблюдались нормализация температуры тела, уменьшение боли в суставах, мышечной слабости, снижение лабораторных маркеров воспаления (СОЭ – 7 мм/ч, СРБ – 27,2 мг/л). Возобновлен прием плаквенила 400 мг/сут, увеличена доза метипреда до 12 мг/сут, продолжена терапия МТ в дозе 15 мг/нед. Выписана с улучшением.

19 января 2015 г. проведена вторая инфузия ТЦЗ: полное купирование суставного синдрома; СРБ – 37,9 мг/л, анти-ДНК – 27,6 Ед/мл, АНФ – 1/640 h, СЗ – 0,9 г/л, С4 – 0,19 г/л, РФ <9,5. Третья инфузия ТЦЗ выполнена 5 марта: СРБ – 1,5 мг/л, анти-ДНК – 31,2 Ед/мл, АНФ – 1/1280 h, СЗ – 0,88 г/л, С4 – 0,13 г/л, РФ <9,5. Доза метипреда уменьшена до 10 мг/сут.

В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, клинических симптомов заболевания не отмечалось. В мае 2015 г. проведен контрольный анализ крови: СРБ – 11,4 мг/л, анти-ДНК – 16,8 Ед/мл, АНФ – 1/640 h, СЗ – 1,15 г/л, С4 – 0,24 г/л, РФ <9,5, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $4,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч, SLEDAI-2K – 0 баллов.

20 мая с целью поддержания ремиссии СКВ выполнена инфузия ритуксимаба (РТМ) 1000 мг с премедикацией солумедролом 500 мг. Пациентка продолжала прием метипреда 6 мг/сут, плаквенила 400 мг/сут, МТ 15 мг/нед. На фоне терапии осложнений, нежелательных явлений, а также клинико-лабораторной активности заболевания не наблюдалось, SLEDAI-2K – 0 баллов; пациентка чувствовала себя удовлетворительно.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

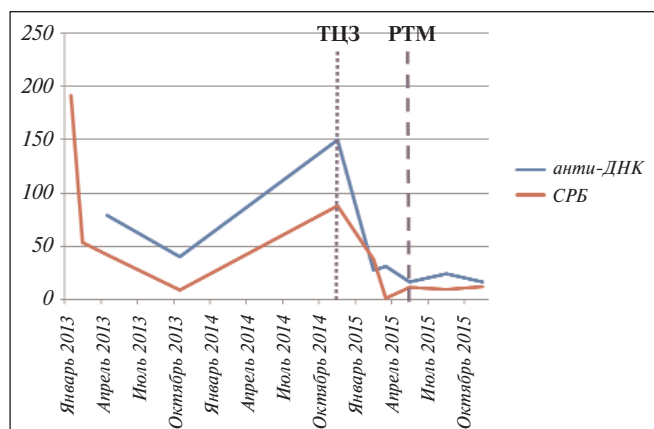


Рис. 1. Динамика уровня анти-ДНК и СРБ у пациентки В. на протяжении заболевания

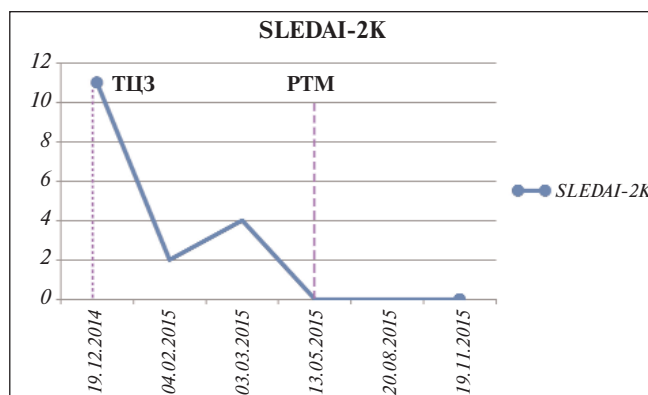


Рис. 2. Динамика активности заболевания (SLEDAI-2K) у пациентки В.

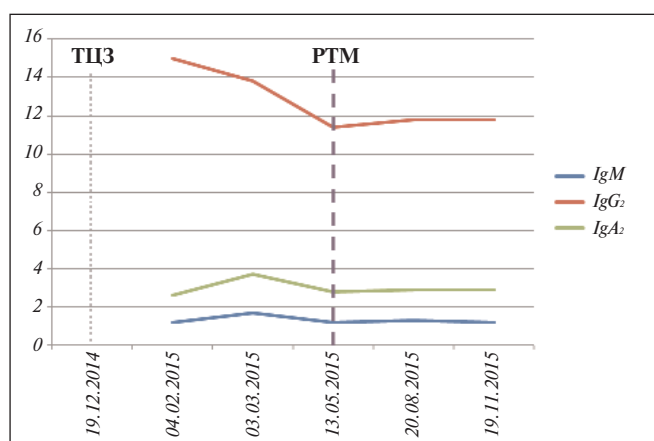


Рис. 3. Уровень иммуноглобулинов у пациентки В. на протяжении заболевания

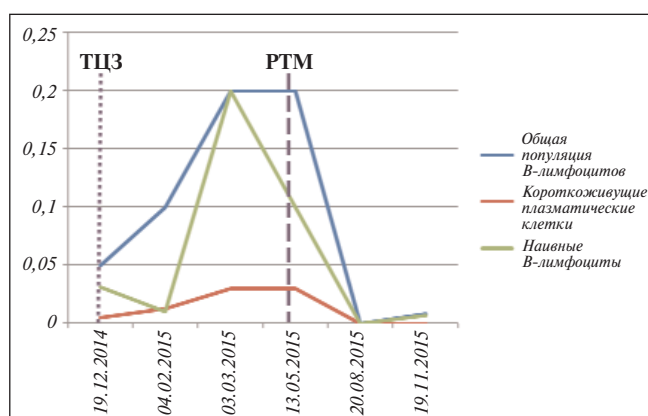


Рис. 4. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентки В. на протяжении заболевания

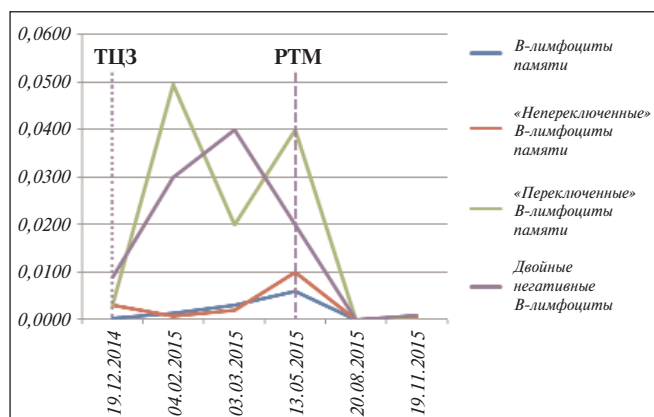


Рис. 5. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов памяти у пациентки В. на протяжении заболевания

Больная остается под наблюдением в НИИР, после инфузии РТМ она посещала врача каждые 3 мес (2 контрольных визита). В настоящее время состояние удовлетворительное, отмечается клиническая ремиссия, продолжает прием плаквенила (200 мг/сут), снижена доза метипреда (до 2 мг/сут). Клинический диагноз 25 февраля 2016 г.: СКВ хронического течения, активность 0 (SLEDAI-2K – 0 баллов); в анамнезе – поражение суставов (артрит многих суставов, артралгии), ко-

жи (эритематозные высыпания, васкулит), мышц (миалгии), слизистых оболочек (энантема твердого нёба, хейлит), конституциональные (лихорадка до 39,5–40 °С), гематологические нарушения (лейкопения, анемия), иммунологическая активность (АНФ+, анти-ДНК, снижение уровня фракций компонента С3), индекс повреждения SLICC DI – 0.

Перед каждым введением ТЦЗ, а в последующем и РТМ, проводилось определение субпопуляций В-клеток методом многоцветной проточной цитофлуорометрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов.

На фоне терапии ТЦЗ ко 2–3-му месяцу отмечалось нарастание уровня субпопуляций В-лимфоцитов, преимущественно за счет наивных В-лимфоцитов, двойных негативных, «переключенных» В-лимфоцитов памяти и в меньшей степени короткоживущих плазматических клеток. После первых двух курсов наблюдалось некоторое снижение уровня «непереключенных» В-лимфоцитов памяти.

ИЛ6 в патогенезе СКВ

ИЛ6, состоящий из 184 аминокислот, был первоначально идентифицирован как фактор, стимулирующий В-лимфоциты (BSF-2), способствующий синтезу иммуноглобулинов активированными В-клетками [7]. ИЛ6 играет важную роль в иммунной системе, он участвует в дифференцировке CD4/CD8 Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, продук-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ции аутоантител В-лимфоцитами, повышает выживаемость плазмобластов [8]. ИЛ6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, который, взаимодействуя с гепатоцитами, индуцирует синтез широкого спектра белков острой фазы воспаления: СРБ, амилоида (SSA), фибриногена, гипсидина, α_1 -антихимотрипсина, а также ингибирует экспрессию фибронектина, альбумина и ферритина [9, 10]. По некоторым данным, при СКВ отмечается повышенное содержание сывороточного ИЛ6 [11–14], что коррелирует с уровнями активности заболевания или анти-ДНК. Кроме того, нейтрализация ИЛ6 приводит к значительному снижению спонтанного синтеза иммуноглобулинов [13] и анти-ДНК [15]. Весьма любопытно, что у больных с волчаночным нефритом отмечается повышенная экскреция ИЛ6 с мочой, которая уменьшается после терапии циклофосфамидом [16, 17]. Заметная роль ИЛ6 в развитии иммуновоспалительных реакций, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, предопределила применение у таких пациентов ТЦЗ — моноклонального антитела, ингибирующего трансмембранные и растворимые рецепторы ИЛ6 при СКВ.

Применение ТЦЗ у больных СКВ

В 2010 г. появилась первая публикация, посвященная оценке эффективности ТЦЗ при СКВ [18]. В этой работе были представлены предварительные данные открытого клинического исследования клинко-иммунологической эффективности ТЦЗ у 16 больных СКВ. ТЦЗ применяли в виде инфузий каждые 2 нед в течение 12 нед и продолжали эту терапию до 20 нед в дозах 2 мг/кг (у 4 больных), 4 мг/кг (у 6) и 8 мг/кг (у 6). В исследование были включены пациенты с достоверной СКВ по критериям ACR [18, 19], со средней степенью активности по SELENA-SLEDAI (от 4 до 15 баллов), с высоким уровнем анти-ДНК; у 7 пациентов был полиартрит, у 6 — эритема, у 5 — неактивный волчаночный нефрит. Ежедневная доза преднизолона не превышала 0,3 мг/кг в день.

Получены следующие результаты: в конечной точке исследования авторы выявили достоверное снижение активности по SLEDAI, число припухших суставов в целом в группе уменьшилось с 7,7 до 5,4 к 6-й неделе и до 1,1 в конце исследования, у 3 из 6 пациентов с поражением кожи исчезновение эритемы отмечено на 2–6-й неделе терапии, у 5 пациентов с поражением почек зафиксировано улучшение мочевого осадка к концу исследования. Уже после 1-й инфузии ТЦЗ наблюдалось значительное снижение уровня острофазовых маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, фибриноген), статистически достоверное ($p < 0,001$) к 6-й и 14-й неделе. Существенной динамики уровня IgM и IgA не выявлено, в то же время уменьшение содержания IgG в конечной точке исследования было статистически достоверным. Уровень анти-ДНК достоверно снизился только в группе больных, получавших ТЦЗ в дозе 8 мг/кг. Интересные данные получены авторами при анализе влияния терапии ТЦЗ на иммунокомпетентные клетки: уровень лимфоцитов, а также Т- и В-лимфоцитов в периферической крови практически не изменялся на протяжении всего наблюдения, в то время как число CD38+++IgD-плазматических клеток было достоверно ниже в конце исследования по сравнению с исходным показателем [18, 20]. В целом терапия ТЦЗ хорошо переносилась. Среди побочных эффектов у пациентов всех групп отмечена дозозависимая нейтропения, не сопро-

вождавшаяся развитием инфекций, число нейтрофилов самостоятельно восстанавливалось к концу исследования. Инфекции верхних дыхательных путей и мочевого тракта возникли у 11 пациентов на протяжении 14 нед наблюдения, при необходимости они купировались применением антибиотиков и противовирусных препаратов и ни в одном случае не препятствовали терапии ТЦЗ.

У нашей пациентки первое обострение заболевания (апрель 2013 г.) было ассоциировано с применением АДА. Известно, что терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) у больных СКВ может вызывать повышение уровня анти-ДНК, АНФ [20–22]. Более того, E. Sogho и соавт. [21] сообщили о развитии СКВ у 6 пациенток с РА и псориатическим артритом, леченных ингибиторами ФНО α . Авторы предполагают, что терапия ингибиторами ФНО α может приводить к некрозу клеток с высвобождением компонентов ядра, образованием антиядерных антител и развитию СКВ. В связи с этим представляет интерес наблюдение S. Adler и соавт. [23], описавших развитие СКВ у больного с гранулематозным полиангиитом после 7 инфузий инфликсимаба. Применение пульс-терапии 6-метилпреднизолоном и РТМ у этого пациента было эффективным, но недостаточно длительным, снижение дозы преднизолона приводило к рецидиву склерита и значительному повышению уровня СРБ и СОЭ. В данном случае инфузия ТЦЗ привела не только к быстрому купированию клинических проявлений (симметричный полиартрит, склерит, перикардит, эндокардит, миоцит), нормализации уровня анти-ДНК, комплемента, СРБ и СОЭ, но и к развитию ремиссии длительно — в 1 год.

K. Maeshima и соавт. [24] сообщили об успешном применении ТЦЗ у больной РА и СКВ (Overlap-syndrome). Авторы описывают 37-летнюю женщину с серопозитивным (РФ+, АЦЦП+) РА, у которой на фоне терапии преднизолоном и МТ развились клинические и лабораторные признаки СКВ (перикардит, нефрит, высокопозитивные АНФ, анти-ДНК и анти-Sm, гипокомплементемия, тромбоцитопения). Активность РА по DAS28 составляла 7,6 балла. В связи с высокой активностью заболевания пациентка получала пульс-терапию, преднизолон 50 мг/сут, инфузии циклофосфана с недостаточным и кратковременным эффектом. В связи с рецидивами полиартрита, тромбоцитопенией и высокой иммунологической активностью к терапии добавлены такролимус 2 мг/сут и ТЦЗ 400 мг/мес. Комбинированная терапия привела к быстрому и стойкому снижению активности заболевания: нормализации уровня анти-ДНК, уменьшению уровня АНФ, нормализации содержания тромбоцитов в периферической крови, стойкому купированию полиартрита (снижение DAS28 с 7,6 до 1,8 балла) и уменьшению ежедневной дозы преднизолона до минимальной. Наблюдение в течение 6 мес не выявило развития побочных эффектов на фоне ежедневного приема такролимуса в дозе 2 мг и ежемесячных инфузий ТЦЗ по 400 мг. Большой интерес представляют данные A. Iwai и соавт [25] об эффективности ТЦЗ при мультиорганной недостаточности. Авторы наблюдали пациентку с СКВ и синдромом Шёгрена с развитием гломерулонефрита, перикардита, артрита, эритемы, тромбоцитопении, с высокой иммунологической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, поликлональная гипергаммаглобулинемия) и недостаточной эффектив-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ностью комбинированной терапии высокими дозами преднизолона (50–80 мг/сут), этанерцепта (50 мг/нед) и такролимуса (3 мг/сут), которая проявлялась сохраняющейся высокой лихорадкой, массивным выпотом в перикард и нарастающей протеинурией. Лабораторные исследования выявили лейкопению, высокий уровень ферритина и СРБ в сыворотке крови и высокое содержание ИЛ6 в перикардальном выпоте и сыворотке крови. После назначения ТЦЗ в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед наблюдались быстрое исчезновение перикардита, полная нормализация уровня СРБ и ферритина, нормализация содержания анти-ДНК и повышение уровня комплемента. Терапия ТЦЗ была продолжена, а для купирования нефрита был добавлен циклофосфан. Всего пациентка получила 5 инфузий ТЦЗ и 3 инфузии циклофосфана. В последующие 6 мес состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным, сохранялся нормальный уровень иммунологических показателей и маркеров воспаления. Обострения заболевания не отмечалось, доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут.

Положительные результаты терапии ТЦЗ при развитии перикардита у больных СКВ имеют большое практическое значение в связи с недостаточной эффективностью даже высоких доз ГК [26]. Y. Minota и S. Kamata [27] приводят описание больной СКВ с рецидивирующим перикардитом, неэффективностью высоких доз преднизолона и такролимуса, неоднократным дренированием полости перикарда с введением в полость перикарда бетаметазона. До начала терапии ТЦЗ уровень ИЛ6 в перикардальной жидкости составлял 1160 пг/мл, в сыворотке крови – 6,1 пг/мл при норме <4 пг/мл. ТЦЗ был назначен в дозе 400 мг/мес. Уже через 1 мес отмечены значительное уменьшение жидкости в перикарде и улучшение лабораторных показателей активности, включая снижение уровня анти-ДНК. Терапия ТЦЗ была продолжена до 2,5 года, препарат вводили 1 раз в 5 нед в течение 19 мес, далее – 1 раз в 6, 7 и 8 нед. За время наблюдения не отмечалось рецидивов перикардита или иных проявлений активности СКВ, доза преднизолона была снижена с 15 до 5 мг/сут.

Другое не менее сложное для терапии проявление СКВ – рецидивирующее поражение кожи [28]. Эффективность терапии ТЦЗ у больной СКВ с распространенным эритематозным поражением кожи и уртикарным васкулитом с неэффективностью высоких доз преднизолона и микофенолата мофетила (ММФ) была продемонстрирована A. Makol и со-

авт [29]. В этом наблюдении всего 2 инфузии ТЦЗ с интервалом в 1 мес способствовали практически полному исчезновению поражения кожи, нормализации температуры тела, снижению лабораторных показателей активности и дозы преднизолона до 5 мг/сут.

Практический интерес представляют данные F. Garcia-Hernandez и соавт. [30], сообщивших об эффективности ТЦЗ у больной СКВ и гемолитической анемией, рецидивирующей, несмотря на применение массивных доз ГК и РТМ. Назначение ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в месяц в комбинации с ММФ привело к нормализации уровня гемоглобина и ретикулоцитов уже через 1 мес после начала терапии. Продолжение терапии ТЦЗ в дозе от 4 до 8 мг/кг в месяц способствовало развитию стойкой ремиссии и снижению дозы ГК до минимальной.

Таким образом, ТЦЗ обладает приемлемой эффективностью при СКВ с высокой воспалительной активностью, сопровождающейся лихорадкой, полиартритом, полисерозитом, поражением кожи и гемолитической анемией. Применение ТЦЗ в стандартной дозе 8 мг/кг в месяц способствует быстрому купированию внепочечных проявлений СКВ, нормализации уровня СРБ, снижению ежедневной дозы преднизолона. Феномен снижения иммунологической активности СКВ, нормализация уровня анти-ДНК и повышение содержания фракций комплемента при СКВ требуют дальнейшего изучения, в частности возможного механизма блокирования функции антител-продуцирующих клеток. В этом отношении представляет интерес особая биологическая функция ИЛ6 (стимулирование заключительной фазы созревания В-лимфоцитов в плазматические клетки и как следствие – увеличение производства иммуноглобулинов и аутоантител) [31]. В нескольких исследованиях выявлена корреляция между повышением уровня ИЛ6, активностью СКВ и увеличением концентрации анти-ДНК [32, 33]. В дополнение к системным эффектам ИЛ6 может действовать локально, что подтверждается его присутствием в спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС (нейролюпус) [34]. ТЦЗ отличается удовлетворительным профилем безопасности и может рассматриваться как альтернативный метод терапии СКВ при недостаточном эффекте ГК, цитостатиков и РТМ. Роль и место ТЦЗ в рекомендациях по терапии СКВ должны быть уточнены в последующих открытых и контролируемых клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Anti-interleukin-6 receptor anti-body, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS Lett.* 2011 Dec 1;585(23):3699-709. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.023. Epub 2011 Mar 21.
2. Ryffel B, Car BD, Gunn H, et al. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol.* 1994 May;144(5):927-37.
3. Finck BK, Chan B, Wofsy D. Interleukin 6 promotes murine lupus in NZB/NZW F1 mice. *J Clin Invest.* 1994 Aug;94(2):585-91.
4. Liang B, Gardner DB, Griswold DE, et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2006 Nov;119(3):296-305.
5. Mihara M, Takagi N, Takeda Y, Ohsugi Y. IL-6 receptor blockage inhibits the onset of autoimmune kidney disease in NZB/W F1 mice. *Clin Exp Immunol.* 1998 Jun;112(3):397-402.
6. Aringer M, Smolen JS. Safety of off-label biologicals in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb;14(2):243-51. doi: 10.1517/14740338.2015.986455. Epub 2014 Dec 6.
7. Kishimoto T, Hirano T. Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annu Rev Immunol.* 1988;6:485-512.
8. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081. Epub 2014 Aug 20.
9. Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Oct;84(20):7251-5.
10. Andus T, Geiger T, Hirano T, et al. Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IFN-beta 2) regulates beta-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. *FEBS Lett.* 1987 Aug 31;221(1):18-22.

11. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007 Sep;27(5):461-6. Epub 2007 Jun 21.
12. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Sep-Oct;18(5):565-70.
13. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991 Jul 1; 147(1):117-23.
14. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996 Dec;5(6): 571-5.
15. Klashman DJ, Martin RA, Martinez-Maza O, Stevens RH. In vitro regulation of B cell differentiation by interleukin-6 and soluble CD23 in systemic lupus erythematosus B cell subpopulations and antigen-induced normal B cells. *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):276-86.
16. Iwano M, Dohi K, Hirata E, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1993 Jul; 40(1):16-21.
17. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, et al. Increased excretions of beta₂-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron*. 2000 Jul;85(3):207-14.
18. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus — Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells. *Arthritis Rheum*. 2010 Feb;62(2): 542-52. doi: 10.1002/art.27221.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep; 40(9):1725.
20. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):118-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201310. Epub 2012 Aug 2.
21. Sforzo E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):204-5. doi: 10.3899/jrheum.081312.
22. Zhu LJ, Yang X, Yu XQ. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:465898. doi: 10.1155/2010/465898. Epub 2010 Jun 22.
23. Adler S, Kolev M, Varisco P, et al. Induction of severe systemic lupus erythematosus by TNF blockade and response to anti-IL-6 strategy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1235-7, 1237.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.034. Epub 2012 Nov 13.
24. Maeshima K, Ishii K, Torigoe M, et al. Successful tocilizumab and tacrolimus treatment in a patient with rheumatoid arthritis complicated by systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012 Aug;21(9): 1003-6. doi: 10.1177/0961203312441046. Epub 2012 Mar 20.
25. Iwai A, Naniwa T, Tamechika S, Maeda S. Short-term add-on tocilizumab and intravenous cyclophosphamide exhibited a remission-inducing effect in a patient with systemic lupus erythematosus with refractory multiorgan involvements including massive pericarditis and glomerulonephritis. *Mod Rheumatol*. 2017 May;27(3):529-532. doi: 10.3109/14397595.2014.990409. Epub 2014 Dec 30.
26. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74(3):275-84.
27. Minota Y, Kamata S. Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2012 Dec 21;2012. pii: bcr2012007834. doi: 10.1136/bcr-2012-007834.
28. Callen JP. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):245-64.
29. Makol A, Gibson LE, Michet CJ. Successful use of interleukin 6 antagonist tocilizumab in a patient with refractory cutaneous lupus and urticarial vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Mar;18(2):92-5. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823ecd73.
30. Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ, et al. Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10): 1918-9. Epub 2012 Apr 17.
31. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(5):339-43.
32. Cavalcanti A, Santos R, Mesquita Z, et al. Cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and longitudinal study. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Apr 3;50(4):e5738. doi: 10.1590/1414-431X20175738.
33. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine*. 2015 Apr;72(2):146-53. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.027. Epub 2015 Jan 31.
34. Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, et al; NPSLE Research Subcommittee. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1319-23. doi: 10.1007/s10067-009-1226-8. Epub 2009 Jul 12.

Поступила 15.05.2017

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.

Biologic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: current state of the art and clinical practice in Romania

Bălănescu A., Bălănescu D., Donisan T.

University of Medicine and Pharmacy «Carol Davila», Bucharest, Romania
Strada Dionisie Lupu, nr. 37, Sector 2, Bucharest, Romania

The article describes a wide spectrum of biological agents for treatment of Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases in clinical practice in EU. Pharmacological classification, main characteristics of anti-TNF agents and biologics with another modes of action, as well as the most important results of clinical trials are provided. Authors focused on the use of biological agents in clinical practice in emerging market regions such as Central and Eastern Europe, particularly in Romania, where disparity due to economic and social factors provides challenges to achieving optimal monitoring and physician's decision making. Such very important points as an adoption of «treat to target» recommendations to local practice, consensus guidelines on the criteria for biological treatment, patient education initiatives, the development of a national patients registry, are discussed.

Key words: rheumatic diseases; biologic agents; clinical practice; treat to target; emerging markets.

Contact: Dinu Bălănescu; dinu.balanescu@yahoo.com

For reference: Bălănescu A, Bălănescu D, Donisan T. Biologic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: current state of the art and clinical practice in Romania. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):91–98.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-91-98>

1. General principles

Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases are clinical entities with unknown etiologies, partially discovered pathogenesis, and complex presentation. Great progress has been made in the last few years in the understanding of the immunological mechanisms underlying the pathogenic processes of these diseases. Together with the development of biologic and genetic engineering techniques, these have led to the appearance of new, highly effective therapeutic agents that have revolutionized the treatment of such diseases.

Biologic agents are therapeutic tools produced by human genes that are introduced in cellular cultures of various origins, using genetic engineering. This results in artificial products that copy the biologic effects of natural substances. They are fundamentally different from usual drugs, not only because of the way they are obtained (the latter originating from usual chemical processes), but also because of their mechanism of action. Biologic agents have a strictly specific effect, directed against a unique target (a molecule or a cellular receptor) [1].

Biologic agents can be grouped in several categories:

– **Monoclonal antibodies (Ab)**, recognized by the *ëmab* suffix (from *imono*clonal antibodies), are Ab with high specificity and affinity, produced by a single lymphocytic clone, coming from a single stem cell. Monoclonal Ab can be:

- **Chimeric** – an Ab made by fusing the antigen-binding region (variable domains of the heavy and light chains) from a mouse, with a human constant domain (effector region). The murine part represents about 25% of the molecule. The chimeric antibodies retain the original antibody's antigen specificity and affinity. They are recognized by the *ëmab* suffix.

- **Humanized** – in which the Fab fragment is replaced with a human fragment, leaving just the paratope of murine origin, which represents about 10% of the entire molecule (recognized by the *ëzumab* suffix).

- **Human** – completely made up from human components (recognized by the *ëumab* suffix).

– **Receptor antagonists** are products with the capacity to bind to cellular receptors, but generating no biologic response. Thus, the receptor antagonists have affinity, but no efficacy, being biologically inactive. They compete with the endogenous agonist of the membrane receptor.

– **Soluble receptors** (recognized by the *ëcept* suffix) are fragments of the extramembrane or intracytoplasmic portion of the membrane receptor. They have a high affinity for the receptor's agonist and bind to it before it can reach the target cell. This prevents the agonist from reaching the cell and binding to its receptor, thus preventing the effects of the cellular activation.

Another classification of the biologic agents used in rheumatology sorts them by molecular target:

– **Anticytokine agents:**

- **Anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α):** monoclonal Ab against TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) and soluble TNF- α receptor (Etanercept)

- **Anti-interleukin 6 (IL-6):** monoclonal Ab against IL-6 (Tocilizumab)

- **Anti-interleukin 1 (IL-1):** monoclonal Ab against IL-1 (Anakinra)

- **Anti-interleukin 17 (IL-17):** completely humanized monoclonal Ab against IL-17A (Secukinumab)

- **Anti-interleukins 12/23 (IL-12, IL-23):** humanized monoclonal Ab against the p40 subunit of IL-12 and IL-23 (Ustekinumab)

– **Noncytokine agents:**

- **Anti-B lymphocyte agents:**

- Monoclonal Ab against CD20, receptor found on the surface of B lymphocytes (Rituximab)

- Monoclonal Ab against BLyS (B-lymphocyte stimulator) $\hat{e}$ (Belimumab)

2. Anti-cytokine agents

2.1. Anti-TNF- α agents

TNF- α is one of the most important proinflammatory cytokines, whose role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) is extremely important. This cytokine is responsible for many pathogenic processes, such as: presenting antigens, facilitating the immune response, stimulating T lymphocytes, cellular infiltration, initiating and maintaining inflammation, osteoclast activation and bone resorption, matrix-metalloproteinase synthesis and articular cartilage degradation, and vascular proliferation (angiogenesis) [2–4].

This cytokine also has many physiological purposes, the most important of which being its anti-tumoral and anti-mycobacterial effects. TNF- α has a major role in forming and maintaining the mycobacterial granuloma, so therapies with TNF- α blockers could predispose to new tuberculosis (TB) infections, or latent TB activation. This imposes the necessity of thorough TB screening before starting patients on anti-TNF- α agents.

The activity of TNF- α can be blocked either with the use of monoclonal Ab targeted against this cytokine, or through soluble TNF- α receptors. The cytokine is neutralized in both situations, not being able to reach its cellular target, and the inflammatory stimulus is blocked.

Infliximab is a type IgG1 chimeric monoclonal Ab, binding to TNF- α and blocking its activity.

The usual dosage is 3–10 mg/kg (in AS it is greater than in RA, varying between 5–10 mg/kg), administered in IV infusions at weeks 0, 2, 6, and then every 8 weeks. If the response is insufficient or lost, the dose can be slowly increased to the maximum allowed one, or the administration interval can be decreased to 6 weeks.

In **RA**, the ATTRACT study (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) proved that when given in combination with Methotrexate (MTX), Infliximab is more efficient than MTX monotherapy in reducing clinical signs and symptoms, improving physical function and quality of life, and inhibiting the progression of structural damage [5, 6]. These results have been confirmed by a wide number of studies which have proven the long term results of Infliximab [6–8].

In **AS**, Infliximab was evaluated in the ASSERT study, showing very good clinical results: 61.2% of the patients had an ASAS20% response at 24 weeks, and vertebral inflammation evaluated using MRI was significantly diminished [9, 10]. Numerous other studies have afterwards underlined the efficacy of using Infliximab in AS, not only clinically, but also by the reduction of inflammation visualized using MRI and also functionally, the effects being sustained, over periods exceeding 8 years [11]. Furthermore, Infliximab has been proven to be efficient also in non-radiographic AS, as shown on a subgroup of the patients in the INFAST study [12].

Infliximab has shown its use in **PsA** in various clinical studies, like IMPACT II. This trial found that 58% of the patients treated with Infliximab had an ACR20 response at 14 weeks, and that dactylitis and enthesitis were improved [13]. Furthermore, after 24 weeks, the cutaneous manifestations were much improved, 64% of the patients reaching a PASI75 response. Patients treated with Infliximab also experienced inhibition of the radiographic progression after 24 weeks, as well as functional and quality of life improvements. The extension of the study to 2 years proved the sustained therapeutic effect of Infliximab.

Adalimumab is a completely humanized anti-TNF- α monoclonal Ab. The dose is 40 mg every 2 weeks, administered subcutaneously.

The ARMADA study proved the favorable effects of combining MTX and Adalimumab on all the clinical and radiologic parameters followed in **RA** patients [14]. Other studies have looked into the benefic effects and the safety of the treatment with Adalimumab combined with MTX or another disease-modifying agent or as monotherapy, not only from a clinical point of view, but also from a radiologic one, at 24 weeks or on the long term, in the early and late phases of RA [15–18].

Adalimumab has been intensely studied in **AS**. The ATLAS study showed that 58.2% of the patients treated with Adalimumab reached an ASAS20% response after 12 weeks [19]. Furthermore, there are data (from a subgroup of patients enrolled in ATLAS, but also from other studies) which shows that Adalimumab has favorable clinical results in patients with advanced disease, even with spinal ankylosis [20]. The Adalimumab dose used in AS is similar to the one from RA, 40 mg subcutaneously every 2 weeks. In the ABILITY-1 study, Adalimumab was efficient even in patients with non-radiographic spondyloarthritis, thus being recommended for this clinical entity as well [21].

Golimumab is a human anti-TNF- α monoclonal Ab, administered subcutaneously, 50 mg once per month.

In **RA**, Golimumab was studied in a complex research program, which included patients who had not been treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), patients who had had no response to MTX and patients for whom another TNF- α blocker had failed. All these studies showed that Golimumab was able of improving symptoms and physical function and halting structural lesions in patients with RA, not only on the short term, but on the long term as well [22, 23].

Golimumab was evaluated in **AS** in the GO-RAISE study, in which 60% of the patients obtained an ASAS20 response after 14 weeks, and a significant improvement in BASDAI and BASFI scores, as well in their quality of life after 6 months [24].

In **PsA**, Golimumab showed articular and cutaneous clinical improvements, with the slowdown of radiologic progression, as proven in the GO-REVEAL study and its 2 and 5 years extensions [25, 26].

Certolizumab is a human anti-TNF- α monoclonal Ab. It is composed only from the Fab fragment of the Ig and it is pegylated (coated with polyethylene glycol). When the treatment is initiated, 2 subcutaneous injections are administered (400 mg) in weeks 0, 2 and 4, and then the maintenance dose is 1 subcutaneous injection (200 mg) every 2 weeks. Pegylation grants Certolizumab a few biological properties: because of the higher molecular weight, the half-time is increased, it diffuses less in normal tissues and more in regions of inflammation, mast cell degranulation is inhibited, decreasing injection-site reactions, and the molecule does not cross the placenta, making this drug suitable for use in pregnant women [27].

The RAPID I and RAPID II studies have proven the clinical and radiologic efficacy of Certolizumab in RA patients who had not responded to MTX treatment [28, 29]. There is proof that Certolizumab is useful in RA also as monotherapy [30].

Certolizumab is the last TNF- α blocker to be approved in the treatment of **AS**, the RAPID-ax-Spa study showing its clinical efficacy in AS, as well as in non-radiographic spondyloarthritis [31].

Certolizumab has also been approved for the treatment of **PsA**. Given 200 mg subcutaneously every 2 weeks, 58% of the patients from the RAPID-PsA study had an ACR20 response after 12 weeks. The therapeutic benefit was noticed very quickly, after just 1 week

[32]. Another rapid response was noticed also for the cutaneous and nails manifestations, for dactylitis, enthesitis, and physical function.

Etanercept is a fusion protein obtained from the combining two identical TNF- α receptor chains (p75- type II) with the Fc fragment of human IgG₁. It has subcutaneous administration in a dosage of 50 mg per week or 25 mg twice a week. Etanercept has the ability to bind to soluble TNF- α molecules, preventing it from reaching and binding its specific cellular receptors. Unlike Infliximab, that also binds TNF- α . Etanercept only neutralizes soluble, not membrane-bound, TNF- α , leading to a milder blockade.

Etanercept has been thoroughly studied in **RA**, having its efficacy proven not only in association with MTX, but also as monotherapy, in patients with no response to MTX or in those who had never attempted MTX. The TEMPO study (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes) showed the good results of the Etanercept + MTX combination regarding clinical and radiologic outcomes [33]. Other studies focused on the benefits of Etanercept in both long term and early arthritis [34, 35].

In **AS**, Etanercept has shown its clinical use, measured by significant decreases in the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) and BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) scores [36]. Etanercept also diminishes vertebral inflammation (measured using MRI), has long term efficacy and works in non-radiographic spondyloarthritis, as shown by the ESTHER study [37]. The dose used in AS is similar to that for RA, 50 mg subcutaneously once a week.

Etanercept has been studied in **PsA** as well. In the first study, 59% of the patients treated with Etanercept reached an ACR20 response and 23% a PASI75 response at 24 weeks, at the same time experiencing improvements in physical function, quality of life, and radiologic progression [38]. The long-term extension of this trial showed that the therapeutic effects are maintained. The PRESTA study showed that the subcutaneous dose of 50 mg per week has significant clinical benefits regarding ACR responses and enthesitis improvements [39].

TNF- α blockers have shown to be useful also for the extra-articular manifestations of spondyloarthritis. Infliximab and Adalimumab helped decrease uveitis episodes, a benefit that was not found with Etanercept [40]. Recent data suggests that Golimumab might also have a role in this regard (41). When the intestinal effects were studied, Infliximab and Adalimumab have proven to be helpful in diminishing the gastro-intestinal manifestations of both spondyloarthritis and Crohn disease, with no results using Etanercept [41].

TNF- α blockers are safe, the main adverse effects being [8, 42]:

- Higher risk for infections, especially TB;
- Higher risk for neoplasia, although data seems to show that the risk is not higher than in RA alone; lymphoma does appear more often, nevertheless;
- Increases the severity of heart failure, this being the reason why it is contraindicated in patients with stage III and IV heart failure;
- Demyelinating disease – rarely;
- Anti-DNA antibodies and even lupus-like syndrome;
- Allergic reactions;
- Immunogenicity, with the development of antibodies against the biological agent.

TNF- α blockers are very efficient, but there are 35–40% of patients who do not respond to this therapy, prompting the need for medications with different modes of action.

2.2. IL-6 blockers

IL-6 is also a proinflammatory cytokine with an important role in the pathogenesis of RA, not only locally, but also systemically. It enhances the activation, differentiation, and proliferation of B lymphocytes, it stimulates Ig synthesis, it favors the differentiation of cytotoxic T lymphocytes and Th lymphocytes and IL-17 synthesis, leading to acute inflammation, chronic inflammation and maintaining the immune response [2]. Within the joint, IL-6 contributes to the proliferation of synoviocytes, angiogenesis, pannus formation, and bone and cartilage destruction. IL-6 also has systemic effects: it stimulates the synthesis of acute phase reactants in the liver, it causes anemia by increasing the hepatic production of hepcidin (which traps iron within macrophages), it causes fatigue by affecting the hypothalamo-pituitary axis, and it increases the cardiovascular risk by influencing lipid metabolism and through its proinflammatory effects.

Tocilizumab is a monoclonal Ab targeted against IL-6 receptor, to which it binds, blocking the cytokine and its effects. Tocilizumab is administered in IV perfusions in doses of 8 mg/kg, monthly. The product has recently become available in subcutaneous administration, with the dose of 162 mg/week. The benefits of Tocilizumab have been proven in many clinical studies, including patients with inadequate responses to MTX or other synthetic DMARDs, patients who were never treated with MTX or patients with no response to anti-TNF- α agents. Tocilizumab brought clinical, functional, radiologic, and quality of life improvements, not only in combination with MTX, but also as monotherapy [43–45]. Tocilizumab is considered the biological agent with the most solid evidence regarding its use as monotherapy [46].

2.3. IL-1 blockers

IL-1 is a proinflammatory cytokine whose actions are similar to TNF- α . So far, there is just one IL-1 blocker approved in RA treatment, **Anakinra**, a human IL-1 receptor antagonist recombinant. Although Anakinra has studies proving its benefit in the treatment of RA and was the first biological agent with a different mode of action than TNF- α blockers, it has fallen into disuse. Its efficiency is less than that of newer biological agents and its mode of administration (daily subcutaneous injections) is inconvenient [47].

2.4. IL-17 blockers

At the start of 2016, the first biological agent against IL-17 was approved, **Sekukinumab**, a completely humanized monoclonal Ab, with two indications: AS and PsA.

The approval of Sekukinumab in AS was based on many clinical studies that showed clinical and functional benefits, expressed by improvements of at least 20% of the ASAS and ACR20 scores after 16 and 24 weeks [48]. These results were found both in patients who had never been treated with biological agents, and in those with no response to TNF- α blockers. Sekukinumab is administered subcutaneously, 150 mg in weeks 0, 1, 2 and 3, followed by a monthly maintenance dose. If the therapeutic response is not satisfying, the dosage can be increased to 300 mg monthly. The safety profile of the drug is good, further data on this aspect remains to be obtained.

As in the case of AS, Sekukinumab was recently approved for the treatment of PsA [49]. FUTURE I and FUTURE II studies showed good therapeutic responses. Greater percentages of patients treated with Sekukinumab obtained an ACR20 response at

24 weeks, when compared with placebo. The safety profile was good as well, the most frequent adverse reactions being respiratory infections. The dosage is similar to that used for AS.

2.5. IL12/23 blockers

Ustekinumab was the first biological agent with another mode of action than TNF- α blockers to be approved in PsA. It is a humanized monoclonal Ab targeted against the p40 subunit of IL-12 and IL-23 [50]. In PSUMMIT-1 study, Ustekinumab was administered to patients who had not previously received TNF- α blockers. The results showed significant clinical improvements after 1 year of treatment, and the safety profile was favorable. The PSUMMIT-2 study included both patients previously treated with anti-TNF- α agents and some who had not taken such drugs. Both patients groups had clinical improvements (regarding articular and skin manifestations, dactylitis, enthesitis, and fatigue), as well as significant functional benefits after 24 weeks, the effects being persistent after 1 year of treatment. PSUMMIT-1 and two other studies showed that Ustekinumab could be an alternative to TNF- α blockers, having high efficacy and a good safety profile.

3. Non-cytokinic therapeutic agents

3.1. T lymphocyte blockers

One of the activation pathways for the T lymphocyte is the pair composed from the costimulatory molecule complex CD80/86 found on the antigen presenting cell and the CD28 receptor on the T lymphocytes. The binding of CD80/86 to CD28 activates the T lymphocyte, while the binding of CD80/86 to the CTLA-4 receptor inhibits it.

Abatacept is a completely humanized, recombinant soluble receptor, obtained through the fusion of the extracellular domain of CTLA-4 with the Fc fragment of IgG1.

This biological agent is so far approved only in the treatment of **RA** and it is the first representative of a new class of drugs targeting the activation of the T lymphocyte. Abatacept binds to CD80/86 on the antigen-presenting cell with a much higher affinity than CD28, thus blocking the costimulation and activation of the T lymphocyte. Through its selective action on CD80/86, Abatacept allows T lymphocyte activation through other pathways, thus its stimulation is not compromised. Abatacept is a biological agent that can be administered in perfusions (500–1000 mg in weeks 0, 2, 4, then monthly), as well as subcutaneously (125 mg weekly). Randomized clinical studies have shown that Abatacept, in combination with MTX, has beneficial effects on signs and symptoms, but also on function and structural destruction in RA, in naïve MTX patients or in patients with inadequate response to MTX [51]. The long-term extensions of these studies proved the persistent therapeutic effect of Abatacept. Furthermore, Abatacept benefitted from a head-to-head trial, the AMPLE trial, being compared to Adalimumab, proving similar therapeutic effects and safety profiles [52].

3.2. B lymphocyte blockers

The B lymphocyte is an important factor on the stage of inflammatory rheumatic diseases pathogenesis, being involved in numerous immunopathogenic processes: it is an antigen presenting cell, contributing to the activation of the T lymphocyte, it produces proinflammatory cytokines, and it synthesizes autoantibodies [53]. CD20 is a receptor found only on the surface of B lymphocytes, not on stem cells or on plasmocytes; thus, blocking this receptor causes the depletion of peripheral B lymphocyte populations through many mechanisms: cellular cytotoxicity, complement activation and apoptosis stimulation.

Rituximab is a chimeric monoclonal Ab against the CD20 receptor found on the surface of the B lymphocyte, initially used in the treatment of non-Hodgkin lymphomas.

Clinical trials have shown that Rituximab in combination with MTX is efficient in the treatment of **RA**, relieving clinical symptoms and stopping the progression of structural lesions [54, 55]. It is administered IV, the dose is 1000 mg, repeated after 2 weeks. A new cycle of 2 perfusions is administered after 6 months. The safety profile of Rituximab is good, the most frequent adverse reactions being those related to the IV perfusion and a slightly higher incidence of infections. So far, Rituximab is recommended for patients with no response to an anti-TNF- α agent, but in some circumstances (recent lymphoma history, latent TB with chemoprophylaxis contraindication, TB endemic region, and demyelinating disease history) it can also be used as a first-line biological agent.

Rituximab has shown favorable clinical effects in a significant percentage of systemic lupus erythematosus (SLE), irrespective of the presence of nephropathy, in many studies and registries. Two randomized trials (EXPLORER and LUNAR) failed to prove its superiority over the conventional therapy [56], so Rituximab has not yet been approved in the treatment of LES.

In 2011, the FDA approved the use of **Rituximab** in **granulomatosis with polyangiitis and in microscopic polyangiitis**, thus becoming the first biological agent with these indications [57]. The RAVE study (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) was a multicentric, randomized, double-blind, non-inferiority study that evaluated the efficacy and safety of Rituximab in comparison to the standard therapy in these ANCA-Associated vasculitis. The main objective was obtaining remission after 6 months, in the absence of steroids [58]. This objective was reached by 64% of patients treated with Rituximab and by 53% of those on the standard therapy, thus it was proven to be non-inferior. There were no differences regarding side effects between the two patients groups. Furthermore, patients treated with Rituximab obtained better results after a relapse than those on Cyclophosphamide. The long-term data showed that in the severe cases of ANCA-Associated vasculitis, a single weekly dose of 375 mg/m² of Rituximab, for 4 weeks, associated with corticotherapy, was not inferior to the conventional treatment of steroids and Cyclophosphamide, followed by a maintenance treatment with Azathioprine for remission after 18 months [59].

In 2011, FDA approved the first biologic agent in **SLE**, **Belimumab** [60]. This is a monoclonal anti-BLyS (B-lymphocyte stimulator) or BAFF (B-cell activating factor) Ab, a molecule with an essential contribution to the proliferation, activation and survival of B lymphocytes. This molecule can be secreted by more cell types, such as: macrophages, monocytes, medullary stromal cells, and synoviocytes [61]. In SLE, BLyS synthesis is increased, thus administering a monoclonal anti-BLyS Ab can bring therapeutic effects.

The efficacy and safety of Belimumab have been studied in many clinical trials. The BLISS52 and BLISS76 studies showed that Belimumab, administered IV in a dose of 10 mg/kg once a month, added to the standard treatment, proved better therapeutic responses than the standard treatment alone, evaluated through SRI (SLE Responder Index) after 1 year of treatment [62, 63]. Using Belimumab led to improvements in cutaneous and articular signs and symptoms, as well as in serology. Because these studies excluded patients with severe nephropathy, Belimumab is so far recommended only in SLE without nephropathy. Trials to evaluate its efficacy in patients with

nephropathy are ongoing. Furthermore, Belimumab was proven to be well tolerated, but further long-term data is required to better understand its safety profile.

4. Summary of biological treatments available

In summary, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases that benefit from treatment options with biological agents are:

- **RA:**
 - anti-TNF-agents: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept
 - anti-IL-6-agents: Tocilizumab
 - anti-IL-1-agents: Anakinra
 - anti-B lymphocyte-agents: Rituximab
 - anti-costimulation molecules agents: Abatacept
- **AS:**
 - anti-TNF-agents: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept
 - anti-IL-17-agents: Sekukinumab
- **PsA:**
 - anti-TNF-agents: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Etanercept
 - anti-IL-17-agents: Sekukinumab
 - anti-IL-12/23-agents: Ustekinumab
- **SLE:**
 - anti-BLyS-agents: Belimumab
- **some ANCA-associated vasculitides:**
 - anti-B lymphocyte-agents: Rituximab

5. Clinical practice in Romania

In emerging market regions such as Central and Eastern Europe, disparity due to economic and social factors provides challenges to achieving optimal monitoring and treatment of immune-mediated inflammatory diseases.

Several countries of this region, including Romania, have adapted «treat to target» guidelines that are in line with the current EULAR Recommendations [64]. Following consensus guidelines for early, aggressive treatment to target with biologic agents will be critical for narrowing the treatment gap in this region [65].

Consequently, in Romania several opportunities for tightening treatment differences in these diseases were followed: implementing focused patient education initiatives along with physician educational programs and healthcare provider education to increase overall awareness of the importance of early diagnosis and treatment, providing regulators and healthcare payers with this information along with health-economic data in order to convince these authorities to maximize early treatment with biologics.

Another important step was the development of a national registry, «The Romanian Registry of Rheumatic Diseases» (RRBR). This is an electronic application that includes data of all RA, AS and PsA patients treated with biologics in Romania. In this Registry, initiated in February 2013, multiple variables are collected: demographics, diseases history, therapies, diseases activity, adverse events, lab results, PRO, and others, in order to provide data for these patients in our country [66]. The application belongs to the Association «Romanian Registry of Rheumatic Diseases», a non-profit organization initiated by the Romanian Society of Rheumatology. Data is entered in the Registry by the rheumatologist in charge of the patient's care, after the patient signs an informed consent form.

Including patients in this registry is mandatory, in order to obtain reimbursement for biologics. At the beginning of 2017,

almost 10000 patients (more than 60% being RA patients) were included in the Registry [67].

In Romania, the cost of biological treatment for RA, AS and PsA is fully reimbursed by the National Insurance House (NIH) for eight biologic agents [68]:

- five TNF- α blockers for RA, AS and PsA (Infliximab, including biosimilars, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab)
- for RA, there is also reimbursement for three biologic agents with a different mode of action: Rituximab, Tocilizumab and Abatacept.

At the moment, no biological treatment for other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (like SLE or vasculitis) is reimbursed.

The NIH has established the criteria which must be fulfilled by the patients in order to be eligible for biological treatment [69, 70]:

5.1. Criteria for biological treatment in RA

For RA, the patient must have an active disease, despite treatment with at least two synthetic DMARDs (mainly methotrexate, leflunomide, or sulfasalazine; methotrexate is a mandatory option, if there is no proven contraindication) at maximal doses, for at least 12 weeks each, and have no contraindications for biological therapy. An active disease is defined as a Disease Activity Score with 28 joints (DAS28) over 5.1, including a total of at least five painful and swollen joints, and an increased acute phase reactant: erythrocyte sedimentation rate (ESR) >28mm/hour or C reactive protein (CRP), quantitative assay, over 3 times the upper limit.

Outcome assessments are conducted after 6 months of treatment, using DAS28, Simplified Disease Activity Index (SDAI), and Clinical Disease Activity Index (CDAI) as outcome measures. A patient is considered to be a responder if DAS28 improves with more than 1.2 or achieves a value <3.2 and responders are approved for another 6 months. Treatment outcomes are re-assessed every 6 months, thereafter. If a patient is found to be a non-responder, switching to another biologic agent is recommended. Importantly, a shared decision between patient and physician determines the prescribed switch.

5.2. Criteria for biological treatment in AS

AS patients must have severe, active disease define by: BASDAI repeatedly over 6, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS – over 2.5, and an increased acute phase reactant: ESR >28mm/hour or CRP, quantitative assay, over 3 times the upper limit), not controlled with traditional therapies at maximally tolerated doses (at least two nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs – for 6 weeks each in patients with axial disease). For patients with peripheral disease, sulfasalazine for at least 4 months at maximal doses is also mandatory, as well as local injections of glucocorticoids for active peripheral arthritis or enthesitis. Coxofemoral joint involvement and extraarticular manifestations are factors which allow the initiation of biological therapy earlier, with lower disease activity scores (BASDAI >4, ASDAS >2.1).

5.3. Criteria for biological treatment in PsA

To be considered for biological therapy, the disease activity must be high (Disease Activity in Psoriatic Arthritis – DAPSA – score over 28), with at least 5 tender and swollen joints, and CRP, quantitative assay, over 3 times the upper limit. Traditional treatments, administered according to the guidelines, in maximally tolerated doses, must be proven inefficient for controlling the disease: at least two synthetic DMARDs for 12 weeks each (methotrexate is a mandatory option, if there is no proven contraindication), at least

two NSAIDs for 6 weeks each for axial arthritis, enthesitis, or dactylitis, or local injections of glucocorticoids for enthesitis or dactylitis. If there are negative prognostic factors associated with PsA, a treatment with one synthetic DMARD for 12 weeks is enough for the switch to biological agents.

6. Conclusions

There are several emerging market regions including Romania that have committed to these types of initiatives, with the goal of decreasing the burden of immune-mediated inflammatory diseases.

A second important step in decreasing treatment disparities is for rheumatologists to adapt their strategies to fit the ACR/EULAR guidelines for treating to target [71]. Romania has been included in the «treat to target» dialogue, and many rheumatologists in this country have shifted their approach on the management of these diseases to fit the guidelines. However, there is much to be done for the purposes of

reimbursement of all biological agents and extension of the reimbursement of this treatment to other inflammatory rheumatic diseases.

As more nations in Central and Eastern Europe adapt these approaches, patients with immune-mediated inflammatory diseases will be able to achieve the best treatment outcomes.

So far, the use of biological agents in rheumatology is an extremely dynamic process. The range of these therapeutic instruments is permanently widened by the addition of new drugs with new indications. In diseases like RA, AS or PsA there are over 15 years of experience with many such agents from different classes, and their numbers keep on increasing. For other diseases, like SLE and vasculitis, this journey is just beginning, the experience in the use of biological agents being way less. There are other rheumatic diseases, like scleroderma, nonspecific inflammatory myopathies, Sjögren syndrome, or other vasculitis, for which no biological agents have been approved so far, but many studies are still underway concerning them.

REFERENCES

- Balanescu A. Progrese in tratamentul biologic al bolilor reumatice. In: Gherasim L. Actualitati in medicina interna. Bucuresti: Editura Medicala, 2015;28:739-764.
- Choy E, G. P. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344(12):907-916.
- Dinarello C, L. M. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis – a primer for clinicians. Thousand Oaks C, editor: Amgen Inc; 2000.
- Lam J, Abu-Amer Y, Nelson C, Fremont D, Ross F, S. T. Tumour necrosis factor superfamily cytokines and the pathogenesis of inflammatory osteolysis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(suppl II):ii82-83.
- Maini R, St. Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, M. W. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
- Maini R, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Furst D, M. W. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-1065.
- Smolen J.S, Han C, Bala M, Maini R.N, Kalden J.R, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1020-1030.
- Nam J.L, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;Online First, published on January 7, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
- van der Heijde D, Dijkman B, P. G. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-591.
- Braun J, Landewe R, KG. H. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1646-1652.
- Goh L, S. A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15:445-454.
- Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov V, L. M. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-107.
- Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1038-1043.
- Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Moreland L, M. W. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA study. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
- van de Putte L, Atkins C, M. M. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508-516.
- Keystone E, Kavanaugh A, J. S. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor alpha antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomised, placebo-controlled 52 week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
- Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Kavanaugh A, Chartash E, O. S. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Intern Med* 2006;65:753-759.
- Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, S. C. The PREMIER Study: a multicentric, 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;54:26-37.
- Van der Heijde D, Kivitz A, MH. S. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-2146.
- Rudwaleit M, Olivieri I, KA. B. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:551-557.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease P, Maksymowych W, M. B. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-822.
- Keystone EC, Genovese MC, L. K. Golimumab, a human antibody to TNF- α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite

- methotrexate: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-796.
23. Kay J, M. R. Golimumab: A novel human anti-TNF- α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58 (4):964-975.
 24. Inman RD, Davis JC Jr, D. vdH. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-3412.
 25. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2504-2517.
 26. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;[Epub ahead of print].
 27. McDonnell T, Ioannou Y, A. R. PEGylated drugs in rheumatology-why develop them and do they work? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(3):391-396.
 28. Keystone E, van den Heijde D, D M. Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate In Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2008;58;11: 3319-3329.
 29. Smolen J, Landewe R, P. M. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:797-804.
 30. Fleischmann R, Vencovsky J, RF. vV. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:805-811.
 31. Landewe R, J B, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych W, P. M. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
 32. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kiehl D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24 week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1): 48-55.
 33. Klareskog L, van der Heijde D, J. dJ. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
 34. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-Year Clinical and Radiographic Results With Combination Etanercept-Methotrexate Therapy Versus Monotherapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2010;62:674-682.
 35. Canete J, J. P. Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2013;13:752-759.
 36. Dougados M, Braun J, S. S. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70(799-804).
 37. Song I, Weib A, Hermann K, Haibel H, Althoff C, D. P. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013;7:823-825.
 38. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, DJ. B. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;29;356(9227): 385-390.
 39. Sterry W, Ortonne JP, B. K. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2010;340:C147.
 40. Bruner V, Attenu M, Spano A, Scarpa R, R. P. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2014; 6(3) 92-101.
 41. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, V. G. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;(Epub ahead of print).
 42. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam J, Smolen J, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-535.
 43. Rueda Gotor J, R. BA. Tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2011;6S3: S29-32.
 44. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(1):88-96.
 45. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, WA. S. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2013;May 24. [Epub ahead of print].
 46. Smolen J, Landewe R, F B. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.
 47. Meier F, Frerix M, Hermann M, U. MI-L. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013;5(9):955-974.
 48. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, interleukin-17A inhibition in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015; 373:2534-48.
 49. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015; 373(14):1329-39.
 50. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-999.
 51. Caporali R, Bugatti S, Cavagna L, Antiville M, P. S-P. Modulating the co-stimulatory signal for T cell activation in rheumatoid arthritis: Could it be the first step of the treatment? *Autoimmunity Reviews* 2014; 13:49-53.
 52. Weinblatt ME, Schiff M, R. V. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a Phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28-38.
 53. Edwards J, G. C. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocyte. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205-211.
 54. Edwards J, Szczepanski A, P. E. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.
 55. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, A. K. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54: 1390-1400.
 56. Ding HJ, C. G. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Pharmacology* 2013;13:405-412.
 57. FDA. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251946.htm>. 2011.
 58. Stone JH, Merkel PA, R. S. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363: 221-232.

59. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(5):417-427.
60. FDA. "FDA approves Benlysta to treat lupus" (Press release). *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. March 9, 2011. 2011.
61. Schneider P. The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol*. 2005;17 (3):282-289.
62. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-731.
63. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-3930.
64. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
65. Balanescu A, Wiland P. Maximizing early treatment with biologics in patients with rheumatoid arthritis: the ultimate breakthrough in joints preservation. *Rheumatol Int*. 2013 Jun;33(6):1379-86.
66. Codreanu C, Mogosanu C, Ionescu R, Ancuta I, Opris, D. Biologic Therapy In Rheumatoid Arthritis: Results From The Romanian Registry Of Rheumatic Diseases One Year After Initiation. *Farmacia*. 2014; 62(6):1089-96.
67. Ionescu R. Oral communication, «The Romanian Registry Of Rheumatic Diseases» Annual Meeting, Bucharest, 2 March 2017.
68. Ordinul MSP/ CNAS nr. 1301/ 500/ 2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor. Retrieved from <http://www.cnas.ro/casnt/post/ordinul-msp-cnas-nr-1301-500-2008-pentru-aprobarea-protocoalelor-terapeutice-privind-prescrierea-med.html>.
69. Ordinul nr 141/2017. Retrieved from <http://amfms.ro/ordinul-nr-1412017/>.
70. Retrieved from <http://www.ms.ro/wp-content/uploads/2017/02/Ordin-protocoale-2017Anexa.pdf>.
71. 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;75:3-15.

Поступила 2.08.2017

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.

Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата

Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

В статье освещены данные о механизмах действия и эффективности ацеклофенака при хронических воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника (ревматоидном артрите, спондилоартритах) и остеоартрите. Показана сопоставимая эффективность ацеклофенака и неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов при различных ревматических заболеваниях. На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов отмечена высокая безопасность ацеклофенака в отношении желудочно-кишечного тракта, сопоставимая с таковой цекоксиба, в том числе низкий риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Поскольку ацеклофенак не оказывает негативного влияния на суставной хрящ и отличается хорошей переносимостью, его можно применять у лиц любого возраста, в том числе длительно, что не отражается на безопасности лечения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; эффективность; переносимость; хроническая и острая боль.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Иголкина ЕВ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Ацеклофенак в лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Современная ревматология. 2017;11(3):99–105.

Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus

Igolkina E.V., Chichasova N.V., Imametdinova G.R.

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

The paper highlights data on the mechanisms of action and efficacy of aceclofenac in chronic inflammatory diseases of the joint and spine (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis) and osteoarthritis (OA). It shows the comparable efficacy of aceclofenac and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in different rheumatic diseases. Randomized controlled trials and meta-analyses have revealed the high gastrointestinal safety of aceclofenac, which is comparable with that of celecoxib, including the low risk of gastrointestinal bleeding. Since aceclofenac has no negative effect on the articular cartilage and has a good tolerability, it may be given to persons of any age, including long-term use, which does not affect the safety of treatment.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; efficacy; tolerability; chronic and acute pain.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):99–105.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-99-105>

Проблема лечения болевых синдромов, связанных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, стала особенно актуальной в последние десятилетия. Это объясняется тем, что, во-первых, заболевания суставов и позвоночника являются частой патологией и занимают ведущее место среди всех причин обращения к врачу; в различные периоды жизни боль, обусловленная поражением опорно-двигательного аппарата, встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1, 2]. Кроме того, частота поражения суставов резко увеличивается с возрастом, что сопряжено с наличием многих коморбидных состояний и проблемой переносимости лекарственных средств. Во-вторых, подавляющее число этих заболеваний носит хронический характер и требует длительной, многолетней терапии. Наконец, в большинстве случаев при воспалительных ревматических заболеваниях (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), спон-

дилоартриты (СПА), необходимо патогенетическое лечение, т. е. комбинированная терапия с симптоматическими противовоспалительными средствами быстрого действия, основными среди которых являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Препараты, способные уменьшать выраженность воспаления и боли, должны обладать хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом и безопасностью, особенно при длительной терапии. Механизм действия НПВП известен. Возможность влиять на выработку простагландинов (ПГ) при подавлении циклооксигеназы (ЦОГ) сопряжена не только с эффективностью данных средств, но и с развитием нежелательных явлений (НЯ) в результате угнетения выработки ПГ, регулирующих функцию органов, в которых отмечается максимальная концентрация НПВП, — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), почки, печень.

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Частота (в %) коморбидных состояний у больных ОА

Источник	АГ	ИБС	Остеопороз	СД	Заболевания ЖКТ	Болезни легких	Эндокринные и метаболические заболевания
R. Caporali и соавт., 2005 [5]	52	6	21	15	5 (язва желудка)	12	Н/д
А.Л. Верткин и А.В. Наумов, 2007 [6]	58	22,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
Л.И. Алексеева и соавт., 2008 [7]	80–87	43–50	Н/д	27–30	Н/д	10–13	Н/д
T. Rosemann и соавт., 2007 [8]	55	32	Н/д	17	22 (гастрит, язва)	10	Н/д
G.M. van Dijk и соавт., 2008 [9]	54	26	Н/д	Н/д	35 (верхние отделы) и 30,5 (нижние отделы)	29	46

Примечание. Н/д – нет данных.

Естественно, наличие коморбидных состояний имеет значение при выборе НПВП. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь с ОА. Так, в исследовании случай-контроль [3], проведенном в Великобритании, при сравнении частоты развития коморбидной патологии у 11 375 больных ОА в сравнении с 11 780 лицами без ОА выявлена более высокая встречаемость при ОА ожирения (в 2,25 раза), гастрита (в 1,98 раза), флебита (в 1,8 раза), грыж диафрагмы (в 1,8 раза), ишемической болезни сердца – ИБС (в 1,73 раза), дивертикулеза кишечника (в 1,63 раза). При систематическом анализе «Глобального бремени болезней» за 1900–2013 гг. отмечено, что каждый 3-й человек в мире страдает одновременно 5 и более заболеваниями [4]. В табл. 1 приведены данные различных авторов о распространенности сопутствующей патологии у больных ОА [5–9]: наиболее часто при ОА встречаются артериальная гипертензия (АГ), ИБС, заболевания ЖКТ и сахарный диабет (СД). С одной стороны, эти заболевания – общеизвестные факторы риска непереносимости НПВП, а с другой – прием неселективно подавляющих обе изоформы ЦОГ НПВП (н-НПВП) усугубляет течение АГ, застойной сердечной недостаточности (ЗСН), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии [9–12]. Увеличение частоты НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно, в меньшей степени освещено в литературе то, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и так же в 2 раза – риск госпитализации по поводу ЗСН [11–14], а у пациентов с ЗСН в 10,5 раза повышает риск ее нарастания [15].

Основные проблемы противовоспалительной терапии у больных РЗ:

1) разнообразие причин развития боли и воспаления, поражение синовиальной оболочки суставов и сухожилий, деградация хряща и изменения в субхондральной кости; спазм периартикулярных мышц; изменения сосудов в тканях, окружающих сустав;

2) преимущественное развитие РЗ у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и ЖКТ;

3) отрицательное действие ряда НПВП на внутренние органы и системы, гомеостаз хряща;

4) негативные последствия комбинации симптоматических средств и медленно действующей агрессивной терапии.

Безусловно, внедрение в практику НПВП с преимущественным подавлением ЦОГ2 позволило существенно повысить безопасность лечения, в первую очередь за счет уменьшения повреждения слизистой оболочки нижних и верхних отделов ЖКТ. В клинических рекомендациях «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» [16] определены основные факторы риска осложнений, связанных с применением НПВП, а также приведен алгоритм их назначения.

Ацеклофенак внедрен в клиническую практику еще в 1992 г., к настоящему времени накоплен большой опыт его использования при различных заболеваниях суставов. В Российской Федерации ацеклофенак¹ зарегистрирован в 2002 г.

Ацеклофенак, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Препарат привлекает к себе внимание в связи с особенностями его механизма действия и фармакокинетики. В эксперименте на животных он продемонстрировал противовоспалительную и анальгетическую активность, не уступающую таковой диклофенака, индометацина, напроксена и фенилбутазона.

Ацеклофенак имеет многофакторный механизм действия: 1) ингибирование цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли (ФНО) α ; 2) подавление экспрессии ЦОГ2 и синтеза ПГ (ПГЕ2); 3) индукция выработки ИЛ1Ra (рецептор-антагонист ИЛ1 β); 4) снижение экспрессии молекул адгезии; 5) наличие антиоксидантной активности (действие на свободные радикалы).

По избирательному влиянию на ЦОГ2 ацеклофенак сопоставим со специфическими ингибиторами этого фермента – коксибами (целекоксиб и рофекоксиб) [17].

Фармакокинетика ацеклофенака характеризуется рядом особенностей, определяющих его эффективность. Ацеклофенак обладает 100% биодоступностью. Подобно диклофенаку, он относится к препаратам с коротким (3–6 ч) периодом полураспада, что исключает кумулятивный эффект (как, например, у пироксикама), и более безопасен у пожилых пациентов. Ацеклофенак назначают дважды в сутки по 100 мг, препарат быстро абсорбируется и через 1,25–3 ч дос-

¹Аэртал® (ОАО «Гедеон Рихтер»).

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Характеристика больных гонартрозом к началу исследования ($p > 0,05$)

Показатель	Ацеклофенак (n=100)	Диклофенак (n=100)
Пол:		
женский	95	94
мужской	5	6
Возраст, годы	61,5±8,0	62,6±7,1
Длительность болезни, годы	7,6±4,2	8,3±5,0
Средняя масса тела, кг	82,9±11,7	82,9±15,0
Средний рост, см	161,6±7,0	160,5±15,0
Средний ИМТ, кг/м ²	31,5±4,6	31,3±5,1

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

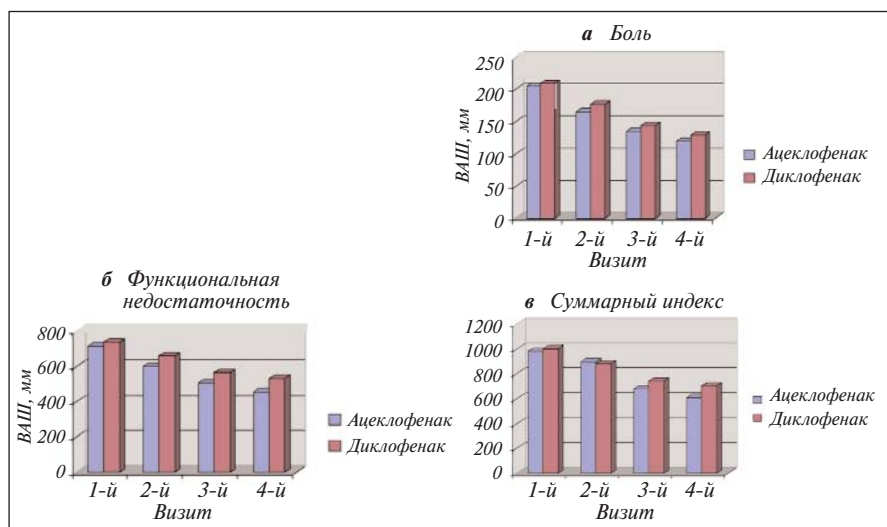


Рис. 1. Динамика боли (а), функциональной недостаточности (б) по WOMAC и суммарного балла WOMAC (в) на фоне приема ацеклофенака и диклофенака. Различия между группами достоверны ($p < 0,05$); различия внутри каждой группы по сравнению с началом лечения достоверны ($p < 0,05$)

тигается пик его концентрации в плазме, фармакокинетика не зависит от возраста пациента. Замедление фармакокинетики ацеклофенака отмечено только у больных циррозом печени, у которых рекомендуется уменьшать суточную дозу препарата вдвое. Хотя препарат преимущественно выводится почками в виде метаболитов, значительных изменений его фармакокинетики при умеренной почечной недостаточности не отмечено. Биодоступность препарата не снижается при приеме пищи. Ацеклофенак хорошо проникает в полость сустава, и его концентрация в синовиальной жидкости достигает 60% концентрации в плазме крови.

Эти особенности механизма действия и фармакокинетики ацеклофенака изучены в многочисленных клинических исследованиях. Показано, что препарат не уступает по эффективности при РЗ высокоэффективным в отношении боли и воспаления н-НПВП: диклофенаку, кетопрофену, индометацину, напроксену, пироксикаму [18–25]. В отечественном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака (n=100) и диклофенака (n=100) у больных ОА при 3-месячном непрерыв-

ном приеме. Сравнительная характеристика больных приведена в табл. 2. На рис. 1 видно, что позитивный эффект ацеклофенака в отношении боли, функции и суммарного индекса WOMAC у больных гонартрозом был выше, чем у диклофенака; это получило статистическое подтверждение при общей оценке эффективности терапии через 1 и 3 мес (рис. 2). Лучше была и переносимость ацеклофенака (табл. 3).

В опубликованном недавно метаанализе [26] отмечено, что ацеклофенак оказывал равнозначное анальгетическое действие (7 исследований, 1519 пациентов с ОА) с другими НПВП, в большей степени улучшал функциональное состояние (8 исследований, 1709 пациентов с ОА). Изучение безопасности ацеклофенака включало оценку НЯ (7 исследований, 2071 пациент с ОА): выявлена достоверно лучшая его переносимость в отношении ЖКТ по сравнению с другими НПВП; оценку частоты отмены препарата (7 исследований, 2200 пациентов ОА): не установлено преимущество ацеклофенака перед другими НПВП, но частота его отмены была меньше, чем парацетамола; наблюдалось некоторое преимущество ацеклофенака по частоте отмены из-за отсутствия эффекта, из-за НЯ, а также из-за НЯ со стороны ЖКТ.

НПВП в разной степени увеличивают риск ЖКТ-осложнений. Актуальной является оценка риска ЖКТ-непереносимости препаратов у лиц пожилого и старческого возраста. По данным исследования LOGICA, факторы риска ЖКТ-осложнений имелись у 87% больных ОА, нуждавшихся в приеме НПВП, а высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — у 44% [27]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при лечении НПВП риск язвенных осложнений увеличивается примерно в 4 раза, особенно при наличии других факторов риска, таких как язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, прием высоких доз НПВП, сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой, антикоагулянтами и др. [28].

В эксперименте на животных установлено, что ацеклофенак при равной эффективности с н-НПВП оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ: его язвеногенная доза в эксперименте была примерно в 4 раза выше, чем у диклофенака, индометацина и напроксена.

По данным метаанализа 13 рандомизированных двойных слепых исследований, включивших 3574 пациента с РЗ, побочные реакции при приеме ацеклофенака развивались в 1,38 раза реже, чем при лечении другими НПВП в течение

3–6 мес ($p<0,001$) [29]. Переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком детально изучена в исследовании SAMM, в котором приняли участие 1078 врачей, регистрировавших все симптомы непереносимости при 12-месячном приеме ацеклофенака (7890 больных) или диклофенака (2252 больных) [30]. В исследовании участвовали пациенты старше 50 лет.

Для врача сравнение нового препарата с диклофенаком представляет большой интерес, так как именно диклофенак в нашей стране особенно часто назначается при лечении патологии суставов независимо от возраста больных [6]. Результаты исследования свидетельствуют о достоверно лучшей переносимости ацеклофенака по сравнению с диклофенаком ($p<0,001$) как по общему числу нежелательных реакций, так и по числу побочных реакций со стороны ЖКТ (рис. 3).

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные за 3 мес приема ацеклофенка и диклофенака

Препарат	НЯ	Количество больных, %	Время возникновения	Лечение
Ацеклофенак	Гастралгии	3	3–4-й день	Омез 20 мг/сут
	Отек нижних конечностей	1	2-я неделя	Триампур
	Повышение уровня АЛТ, АСТ $\geq 2,5$ раза	1	Через 1 мес	—
	Всего	5		
Диклофенак	Гастралгии	12	3–4-й день	Отмена у 1 больного; омез 20 мг/сут
	Повышение АД	2	7–14-й день	Отмена у 1 больного; гипотензивные препараты
	Повышение уровня АЛТ, АСТ $\geq 2,5$	2	14–30-й день	Оба пациента выбыли из исследования
	Всего	16		

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АД — артериальное давление.

Важной является оценка развития тяжелых НЯ со стороны ЖКТ, к которым в первую очередь относится желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Частота развития ЖКК при приеме НПВП кажется невысокой — не более 1,5%, но, учитывая высокую смертность при развитии ЖКК, оценка безопасности препаратов в этом отношении представляется весьма актуальной. По данным J.R. Laporte и соавт. [31], относительный риск (ОР) развития ЖКК был минимальным при использовании ацеклофенака (рис. 4) и максимальным при приеме кеторолака. ОР развития ЖКК для ацеклофенака составил 1,4, что в 3 раза ниже, чем у широко используемых ибупрофена, диклофенака и нимесулида, и в 4 раза ниже, чем у мелоксикама.

Анализ частоты ЖКК у 142 776 больных за 18 мес также продемонстрировал преимущество ацеклофенака: наибольшая частота такого серьезного осложнения, как кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, наблюдалась при назначении пироксикама, кеторолака и индометацина [32]. E.L. Masso Gonzalez и соавт. [33] провели метаанализ наблюдательных исследований, в которых оценивали частоту ЖКК и перфорации верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ2. В целом ОР развития ЖКК при применении препаратов этой группы

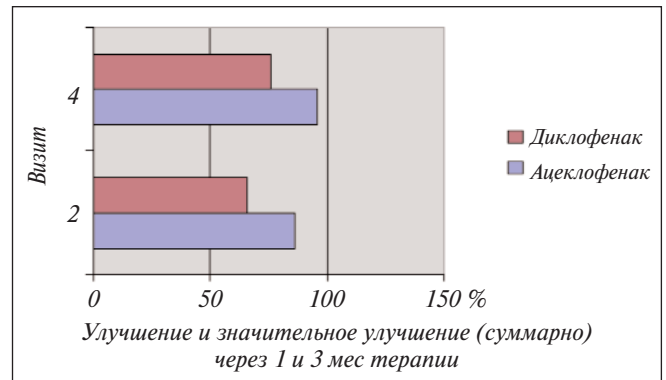


Рис. 2. Общая оценка эффективности терапии ацеклофенаком и диклофенаком. Различия между группами достоверны ($p<0,05$)

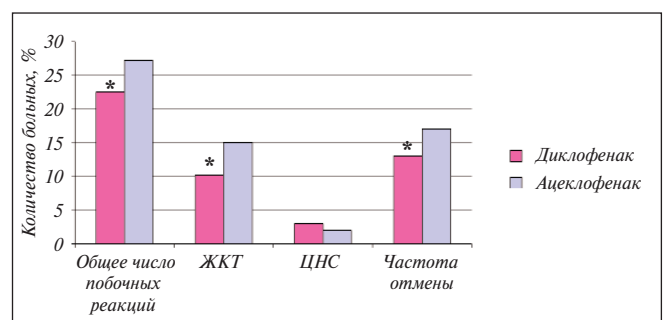


Рис. 3. Побочные реакции при 12-месячном приеме ацеклофенака и диклофенака пациентами с РЗ ($n=10\ 142$). * — $p<0,001$ по сравнению с диклофенаком

увеличился в 4,50 и 1,88 раза соответственно. Самым низким риском осложнений был при применении ацеклофенака (ОР — 1,44; 95% доверительный интервал, ДИ — 0,65–3,2) и целекоксиба (ОР — 1,42; 95% ДИ — 0,85–2,37), в обоих случаях увеличение риска не было статистически значимым. В то же время при лечении другими НПВП отмечено достоверное повышение риска развития серьезных ЖКТ-осложнений, которое достигло 2,69 при назначении ибупрофена, 5,63 —

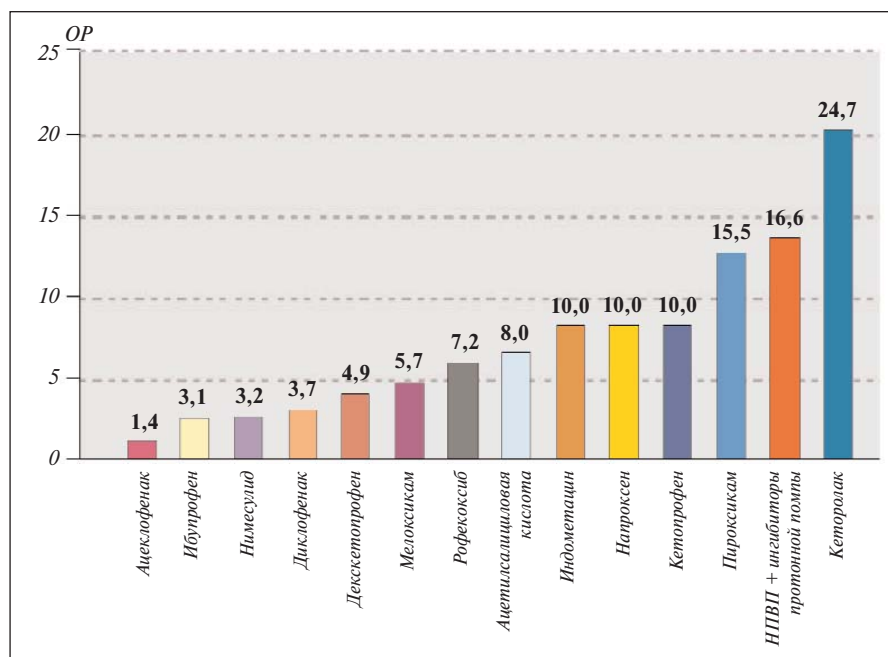


Рис. 4. Риск ЖКК при приеме НПВП минимум в течение 1 нед до возникновения ЖКК

напроксена, 5,57 — кетопрофена, 4,15 — мелоксикама и 3,98 — диклофенака. Сходные данные были получены и в другом недавно опубликованном метаанализе 28 наблюдательных исследований [34]. Ацеклофенак по безопасности, которую оценивали на основании риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, был сопоставим с целекоксибом (ОР — 1,43 и 1,45 соответственно) и несколько превосходил ибупрофен (ОР — 1,84). При применении рофекоксиба, сулиндака, диклофенака, мелоксикама, нимесулида и кетопрофена риск развития ЖКТ-осложнений увеличился в 2–4 раза, теноксикама, напроксена, индометацина и дифлунизала — в 4–5 раз, пироксикама — более чем в 5 раз. При применении высоких доз НПВП риск возникновения осложнений был в 2–3 раза выше, чем при назначении низких доз.

В двойном слепом рандомизированном эндоскопическом исследовании [35] было показано, что ацеклофенак в дозе 150 мг/сут по действию на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки не отличался от плацебо, но был более безопасен, чем диклофенак в дозе всего 75 мг/сут. В этом исследовании диклофенак достоверно ($p < 0,05$) снижал уровень в слизистой оболочке желудка гастропротектора гексоамина, а прием ацеклофенака, напротив, сопровождался увеличением уровня гексоамина ($p < 0,001$). Прием именно ацеклофенака, а не диклофенака приводил к достоверному снижению pH в желудке ($p < 0,05$) [35]. Эти данные в сочетании с пониманием механизма действия ацеклофенака объясняют его хорошую ЖКТ-переносимость даже при длительном применении (до 18 мес), что подтверждено данными клинических исследований и 3 метаанализов.

Ацеклофенак успешно используется не только при хронических РЗ, но и при острой боли в спине — частой патологии, требующей назначения препаратов с высокой анальгетической активностью. По данным В.А. Парфенова и О.Н. Герасимовой [36], применение ацеклофенака² по

100 мг 2 раза в день в комбинации с мидокалмом 15 мг 3 раза в день позволило добиться отличного (полное купирование боли) или хорошего (значительное уменьшение боли) эффекта у 93% из 60 больных, т. е. снижения боли с $7,28 \pm 1,73$ до $1,31 \pm 0,91$ балла ($p < 0,001$), в среднем почти на 6 баллов. Боль полностью прошла у 20% пациентов, стала минимальной (1–2 балла по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) у 73,3% и умеренной у остальных 6,7% больных.

В многоцентровом германском исследовании [37] было проведено сравнение эффективности ацеклофенака в дозе 100 мг 2 раза в день ($n = 114$) и диклофенака в дозе 50 мг 2 раза в день ($n = 113$) при 8-дневном приеме. Уровень боли по ВАШ оценивали до начала приема препаратов, через 4 и 8 дней: ацеклофенак уже через 4 дня продемонстрировал достоверно больший анальгетический эффект, чем диклофенак. При этом в группе ацеклофенака 6 пациентов досрочно

прекратили прием препарата в связи с купированием боли, среди принимающих диклофенак у 2 пациентов терапия была отменена из-за отсутствия результата и только у 1 — в связи с развитием отличного эффекта.

НПВП часто назначают пациентам с ОА, имеющим риск развития НЯ, благодаря высокой безопасности ацеклофенака может с успехом применяться у таких больных. В связи с этим интересны данные о том, что в исследованиях *in vitro* под влиянием ацеклофенака наблюдалась стимуляция синтеза гликозаминогликанов (ГАГ) в хряще человека при ОА. Синтез ГАГ, макромолекул матрикса хряща, ингибируется цитокином ИЛ1 β . В ряде исследований, как экспериментальных (*in vitro* на синовиальных клетках и хондроцитах суставов человека с ОА [38, 39]), так и у больных ОА [40], было показано увеличение продукции провоспалительных медиаторов ИЛ1 β и ФНО α при ОА, а также ингибирование этой продукции ацеклофенаком. Кроме того, ацеклофенак стимулирует синтез антагонистов рецепторов ИЛ1, которые блокируют стимуляцию синтеза ПГЕ (провоспалительного ПГ), опосредованную ИЛ1 β [41]. Более того, недавние исследования на хондроцитах суставов кролика и клетках синовиальной оболочки человека при РА [42, 43] показали, что 4-гидроксиацеклофенак (метаболит ацеклофенака) обладает хондропротективными свойствами, так как подавляет опосредованную ИЛ1 β продукцию металлопротеиназ и освобождает протеогликаны.

Таким образом, ацеклофенак² продемонстрировал:

1) хороший профиль фармакокинетики (короткоживущий препарат), высокую биодоступность, не зависящую от возраста или приема пищи;

2) многогранный механизм действия: относится к препаратам с умеренной селективностью, подавляющим синтез ЦОГ2, угнетает продукцию провоспалительных агентов,

²Аэртал®.

ОБЗОРЫ

участвующих в процессах воспаления и разрушения хряща при патологии суставов, стимулирует выработку противовоспалительных агентов;

3) сопоставимую с диклофенаком, индометацином, напроксеном, кетопрофеном эффективность при дегенеративных и воспалительных заболеваниях суставов;

4) большую безопасность по сравнению с н-НПВП независимо от длительности применения, о чем свидетельст-

вуют данные клинико-эндоскопических исследований и метаанализов;

5) отсутствие негативного действия на хрящ: не усугубляет деградацию хряща, а, напротив, способствует подавлению выработки цитокинов, металлопротеиназ, участвующих в патогенезе ОА;

6) равнозначную эффективность при острой и хронической боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*. 2002;(4):15-9. [Nasonov EL. Pain syndrome in the pathology of locomotor apparatus. *Vrach*. 2002;(4):15-9. (In Russ.)].
2. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Sep;56(6-7):501-9.
3. Kadam UT, Jordan K, Craft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of disease Study 2013. www.thelancet.com
5. Caporali R, Cimmino MA, Sazzi-Puttini P, et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):31-7.
6. Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз – стратегия ведения пациентов при соматической патологии. *Русский медицинский журнал*. 2007;(4):319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis – strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):319-24. (In Russ.)].
7. Алексеева ЛИ, Мендель ОИ, Верткин АЛ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(7):476-80. [Alekseeva LI, Mendel' OI, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis in the practice of a general practitioner. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(7):476-80. (In Russ.)].
8. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res*. 2007 Jun 30;2:12.
9. Van Dijk GM, Venhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
10. Warkman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1163-73. Epub 2007 Jul 3.
11. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *Русский медицинский журнал*. 2003;(19):1056-9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of NSAIDs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(19):1056-9. (In Russ.)].
12. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of hypertension. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.024.
13. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
14. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):777-84.
15. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1108-12.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2015. 36 с. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. *Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike* [Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2015. 36 p.]
17. Lidburg PS, Vojnovic J, Warner TD. COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Fifth world Congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4–6 October 2000. 2000;8(Suppl B):Th053.
18. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):154-9.
19. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E, et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res*. 1994;55(5):576-583.
20. Diaz C, Rodriguez de la Serna A, Geli C, et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenacin the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1996;16(1):17-22.
21. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1995 Nov;14(6):656-62.
22. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler JM, et al. Aceclofenac as a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 1997 Jan;16(1):32-8.
23. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler JM, et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indometacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1996;15(6):225-30.
24. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1995;15(3):111-6.
25. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 1995;13(6):305-15.
26. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
27. Lanasa A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
28. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;3(10):563-73.
29. Peris F, Bird HA, Srni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm*. 1996;16(1):37-45.
30. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM

- study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000;17(1):1-7.
31. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper Gastro-Intestinal Bleeding associated with the use of NSAIDs. New vs. Older Agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
32. Llorente MJ. Specific types of non-steroidal anti-inflammatory drugs and relative risk of upper gastrointestinal bleeding [abstract]. *Br J Rheumatol.* 1998; 37 Suppl.1:115
33. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1592-601.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127-46.
35. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheum.* 1998;8:249-59.
36. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2013;Прил. 1:5-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Clinical experience the out-patient management of patients with back pain. Consilium Medicum. *Neurology and rheumatology.* 2013; Suppl 1:5-7. (In Russ.)].
37. Schattenkirchner M, Milachowsk KA. A double-blind, multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac – resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
38. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Effect of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis. *Clin. Drug Invest.* 1997;14(3):226-32.
39. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Hartet M, et.al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.
40. Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicola's R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions.* 1994 May;41(3-4):171-8.
41. Blanco FJ, Maneiro E, de Toro FJ, et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor antagonist (IL-Ra) by human articular chondrocytes [abstract]. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8 Suppl.:S27
42. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4-Hydroxy aceclofenac suppressed the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 11;401(3):429-36.
43. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A mayor metabolite of aceclofenac, 4-hydroxy aceclofenac, suppressed the production of interstitial pro-collagenase|proMMP-1 and pro-stromelysin-1|proMMP-3 human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res.* 2000 Mar;49(3):133-8.

Поступила 8.08.2017

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.

Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли α

Чичасова Н.В.

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

В статье обсуждается возможность достижения эффекта различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА) при неадекватном ответе на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α). Представлены данные об эффективности у данной группы больных ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб) и сопоставимой с ними эффективности голимумаба (ГЛМ). Показано, что эффект терапии ГЛМ не зависит от причин отмены предшествующего иФНО α (неэффективность, нежелательные явления и др.). Сделан вывод об эффективности ГЛМ при предшествующем неудачном лечении одним или двумя иФНО α .

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; голимумаб; изменение терапии; неэффективность или непереносимость ингибиторов фактора некроза опухоли α .

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@ya.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Выбор терапевтической тактики при неэффективности первого ингибитора фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2017;11(3):106–111.

Choice of therapeutic tactics after failure of the first tumor necrosis factor- α inhibitor

Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The paper discusses whether the effect of different biological agents (BAs) can be achieved in patients with active rheumatoid arthritis (RA) when they inadequately respond to therapy with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors. It gives data on the efficacy of BAs with another mechanism of action (abatacept, tocilizumab, and rituximab) and on the comparable efficacy of golimumab (GLM) in this group of patients. It is shown that the effect of GLM therapy does not depend on the reasons for discontinuation of a previously used TNF- α inhibitors (inefficacy, adverse events, etc.). It is conclusion that GLM is effective after failure of one or two TNF- α inhibitors.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; golimumab; therapy modification; inefficacy of or intolerance to tumor necrosis factor- α inhibitors.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@ya.ru

For reference: Chichasova NV. Choice of therapeutic tactics after failure of the first tumor necrosis factor- α inhibitor. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):106–111.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-106-111>

В последние десятилетия успехи в лечении ревматоидного артрита (РА) связаны со стремлением назначать синтетические классические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) на ранней стадии болезни, гораздо более редким использованием ряда других БПВП (Д-пеницилламин, соли золота и др.) в связи с их токсичностью, внедрением в клиническую практику оптимальных доз метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–4]. Однако не во всех случаях удается назначить БПВП в первые месяцы после развития РА, несмотря на наличие новых классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г. [5], что сопряжено с ухудшением ответа на синтетические препараты [6–8]. Кроме того, не у всех пациентов при использовании классических синтетических БПВП возможно достичь цели лечения в соответствии с современной концепцией «Treat to target» [9], что

предполагает переход к следующей фазе терапии РА — назначению ГИБП [4].

Исторически первой группой ГИБП, которые начали применять при РА, были ингибиторы фактора некроза опухоли ФНО α (иФНО α). Внедрение в клиническую практику этих препаратов кардинально изменило возможности терапии РА и позволило ставить целью лечения достижение ремиссии/низкой активности болезни у каждого больного, что подтверждено данными многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов [10, 11]: эффективность комбинации иФНО α и МТ превышает эффективность монотерапии МТ.

Как показала клиническая практика, в ряде случаев возникает необходимость в отмене терапии ГИБП, в том числе иФНО α , например из-за первичной или вторичной

О Б З О Р Ы

Эффективность ГИБП, назначенных после неадекватного ответа на иФНОα

Препарат	Исследование	Эффект на 12–14-й неделе	Эффект на 24–34-й неделе	Эффект на 48–52-й неделе
АДА	RE-ACT: 899 пациентов	ACR20 – 6%; ACR50 – 33%	—	—
ЦЗП	REALISTIC: 609 пациентов с неэффективностью иФНОα	ACR20 – 49,7%	—	—
	DOSEFLEX: 178 пациентов с неэффективностью иФНОα	ACR20 – 60,7%; ACR50 – 34,8%; ACR70 – 14%	ACR20 – 61,1%; ACR50 – 51,1%; ACR70 – 33,8%	—
ГЛМ	GO-AFTER: 461 пациент: 153 пациента получали 50 мг 4 нед и 153 – 100 мг 4 нед	ACR20 – 35 и 38%; ACR50 – 16 и 20%	ACR20 – 34 и 44%; ACR50 – 18 и 20%; ACR70 – 11,9 и 11%	ACR20 – 40 и 52%; ACR50 – 18,4 и 23,6%; ACR70 – 6,8 и 11,5%
ТЦЗ	RADIATE: 170 пациентов получали 8 мг/кг и 161 – 4 мг/кг	—	ACR20 – 49,9 и 30,9%; ACR50 – 29,2 и 17,3%; ACR70 – 12,1 и 5,4%	—
АБЦ	ATTAIN: 256 пациентов	—	ACR20 – 50%; ACR50 – 20%; ACR70 – 10%	Уменьшение DAS28 на 2,3 балла при первичной неэффективности и на 2,5 балла при вторичной неэффективности
	ARRIVE: 1046 пациентов	—	Низкая активность по DAS28 – 22,4%, ремиссия 0 – 12,8%	—
РТМ	REFLEX: 308 пациентов	—	ACR20 – 51%; ACR50 – 27%; ACR70 – 12%	ACR20 – 51%; ACR50 – 34%; ACR70 – 14%
	DANCER: 192 пациента получали 1000 мг и 124 – 500 мг	—	ACR20 – 54%; ACR50 – 34%; ACR70 – 20%	—
	MIRROR: 123 пациента получали 2 курса по 500 мг/инфузия и 127 – 2 курса по 1000 мг/инфузия	—	—	ACR20 – 64 и 72%; ACR50 – 39 и 48%; ACR70 – 20 и 23%

неэффективности, непереносимости, развития ремиссии и организационных причин. По данным Российского регистра пациентов с РА, отмена терапии ГИБП вследствие первичной неэффективности имела место у 23,4% больных, вследствие вторичной утраты эффекта – у 16,9%, вследствие непереносимости – у 25% [12].

В литературе широко обсуждается вопрос о выборе препарата после неудачного применения первого иФНОα. Оценка возможностей адалимумаба (АДА) во второй линии биологической терапии после использования других иФНОα представлена в исследовании Re-ACT [13], цертолизумаба пэггол (ЦЗП) – в исследованиях REALISTIC, DOSEFLEX [14, 15], голимумаба (ГЛМ) – в исследовании GO-AFTER [16, 17], тоцилизумаба (ТЦЗ) – в исследовании RADIATE [18], абатацепта (АБЦ) – в исследованиях ATTAIN, ARRIVE [19–20]. Ритуксимаб (РТМ) во всех современных рекомендациях позиционируется как препарат второй линии, его возможности при неэффективности иФНОα изучены в ряде РКИ (DANGER, MIRROR,

REFLEX) [21–23]. Данные об эффективности ГИБП после неадекватного ответа на иФНОα приведены в таблице. Провести сравнение ГИБП во второй линии терапии на основании данных РКИ сложно из-за различий в численности групп больных, критериях оценки эффекта терапии и сроках исследования.

В недавно опубликованных систематических обзорах и метаанализах показано, что все ГИБП могут быть эффективны при недостаточном ответе на первый иФНОα [24–26]. Однако существует мнение, что переход с недостаточно эффективного иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия характеризуется большей клинической эффективностью, чем назначение второго иФНОα. По данным Британского регистра [27], второй ингибитор ФНОα, как правило, отменяется по той же причине, что и первый препарат. В последних международных и национальных рекомендациях указано на возможность выбирать любой ГИБП при неадекватном ответе на первое назначение ГИБП [4, 28], что соответствует данным систематических обзоров



Рис. 1. Традиционная схема лечения РА

и метаанализов. Так, при непрямом сравнительном метаанализе (24-недельные данные РКИ) продемонстрирована достоверно большая возможность (отношение шансов, ОШ) достижения эффекта у АБЦ, ГЛМ, РТМ, ТЦЗ, чем у плацебо: 3,3–8,9 по критериям ACR20, 5,5–10,2 по критериям ACR50 и 4,1–13,5 по критериям ACR70. ГЛМ характеризовался меньшей эффективностью по критериям ACR20, но и достоверно меньшей частотой развития нежелательных явлений (НЯ; ОШ – 0,13–0,18). Эффективность этих ГИБП при назначении после первого неудачного использования иФНОα или при множественной неэффективности иФНОα достоверно не различалась [25].

В систематическом обзоре 2010 г. [24] вероятность (95% доверительный интервал, ДИ) эффективности назначения ГИБП после отмены иФНОα показана для препаратов с другим механизмом действия: так, для АБЦ она составила 2,56 (1,77–3,69), для ТЦЗ – 4,0 (2,47–6,48), для РТМ – 2,85 (2,08–3,91), единственным иФНОα, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта [2,32 (1,59–3,38)], оказался ГЛМ.

В более поздних исследованиях приводятся разные результаты. В исследовании ROC назначение после неудачного применения иФНОα ГИБП с другим механизмом действия сопровождалось развитием хорошего/умеренного ответа по критериям EULAR у большего числа больных, чем при назначении другого иФНОα: через 3 мес хороший эффект отмечен у 27,7 и 13,2% больных, умеренный – у 36,5 и 34,6%; через 6 мес – соответственно у 39,4 и 21,1%, 30,3 и 31%, а через 12 мес – у 37,7 и 21,2%, у 22,3 и 22% [27].

В другом прямом сравнительном рандомизированном исследовании (когорта больных DREAM) после неэффективного применения иФНОα назначали АБЦ, РТМ или другой иФНОα: АДА, этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП) или ГЛМ [29]. Дизайн исследования представлен на рис. 1, исходная клиническая характеристика групп больных не различалась ни по демо-

графическим, ни по клиническим показателям. Первичной конечной точкой был DAS28, вторичными конечными точками – значения HAQ-DI, EQ-5D и SF-36. Динамика всех показателей, измеряемых каждые 3 мес, не имела достоверных различий.

В крупном наблюдательном исследовании, включавшем 1312 пациентов из 11 стран [30], переключение на терапию РТМ (n=604) оказалось эффективнее, чем на другой иФНОα (n=507), не по всем параметрам: зарегистрировано достоверно большее уменьшение СОЭ (p=0,009), DAS28-СОЭ (p=0,007) и общей оценки болезни пациентом по визуальной аналоговой шкале (p=0,044). Эффективность РТМ была выше при отмене первого иФНОα в связи с отсутствием ответа на лечение. Изначально 90% больных были серопозитивными, что не позволяет провести субанализ эффективности терапии в этих группах в зависимости от серологической принадлежности.

Учитывая, что в метаанализе РКИ ГЛМ был единственным иФНОα, продемонстрировавшим сопоставимую эффективность во второй линии терапии после неадекватного ответа на первый иФНОα, приводим более подробно данные об эффективности ГЛМ при назначении его во второй линии терапии.

В исследовании GO-AFTER [27, 28], в которое включали больных (n=461), получавших ранее хотя бы один иФНОα, независимо от причин его отмены (неэффективность, непереносимость, организационные причины) показано, что применение ГЛМ позволило за 24 нед добиться эффекта у 34–44% больных, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ), и лишь у 18% больных в группе сравнения (p<0,0001) и выраженного эффекта (критерий ACR50) у каждого 5-го больного против 6% больных группы плацебо (p=0,0005). Наибольший эффект отмечен в подгруппе пациентов, получавших ГЛМ в комбинации с МТ: 47 и 26% больных достигли улучшения по критериям ACR20 и

ОБЗОРЫ

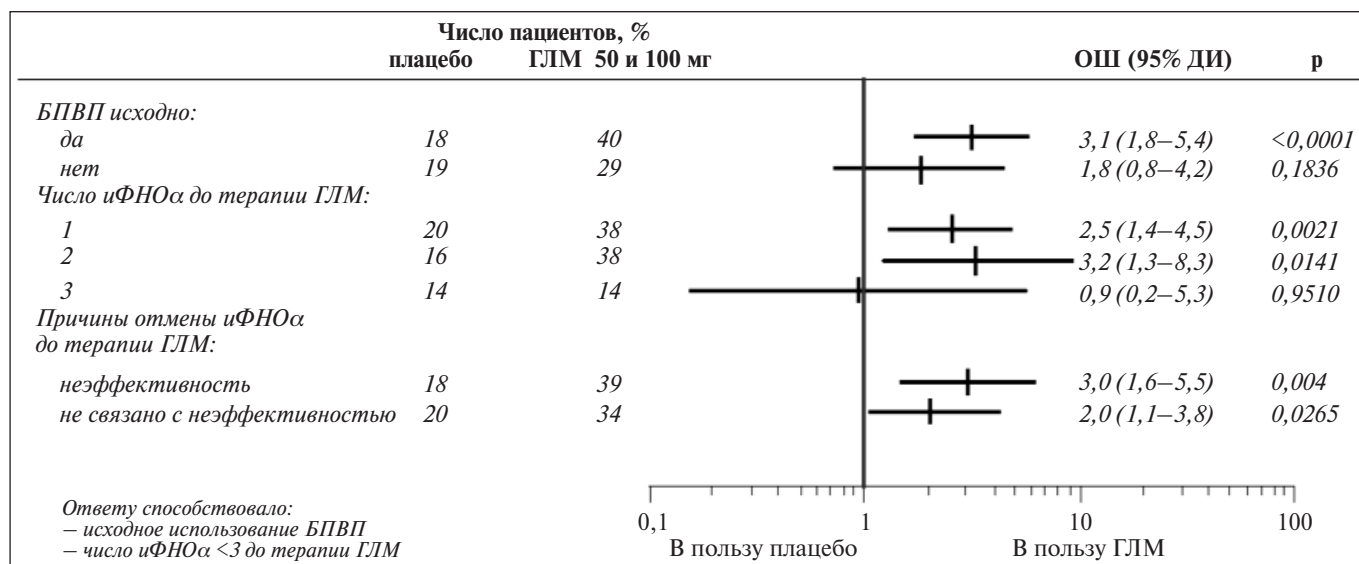


Рис. 2. Достижение ответа по ACR20 на 24-й неделе терапии ГЛМ: исследование GO-AFTER

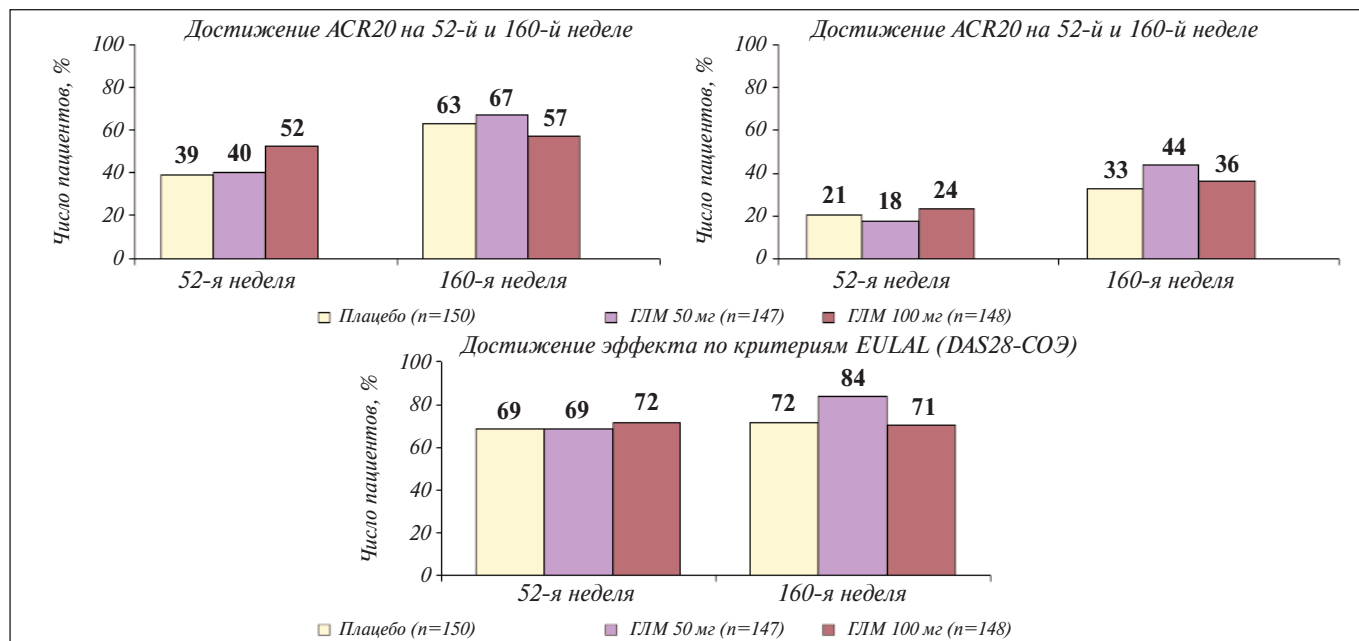


Рис. 3. Долгосрочная эффективность ГЛМ во второй линии терапии: исследование GO-AFTER

ACR50 [27]. Следует подчеркнуть, что эффективность ГЛМ не зависела от причины отмены предшествующего иФНОα (рис. 2) и он был достоверно эффективнее плацебо независимо от причины отмены предшествующего иФНОα. Наиболее частой причиной отмены предшествующего иФНОα был недостаточный эффект терапии. Эффективность ГЛМ не снижалась и при использовании его после неадекватного ответа на два иФНОα (см. рис. 2). Результаты открытой фазы этого исследования (160 нед) [28] подтвердили стабильность эффекта ГЛМ и у данной категории больных РА (рис. 3). И в этом исследовании была продемонстрирована удовлетворительная переносимость ГЛМ: частота НЯ, серьезных инфекций, локальных реакций в месте инъекции была низкой и не отличалась от таковой при использовании плацебо.

Весьма интересные данные получены в недавнем многоцентровом рандомизированном исследовании, целью которого было прямое сравнение АБЦ, РТМ и иФНОα во второй линии биологической терапии РА при сохранении активности РА, несмотря на предшествующую терапию иФНОα [31]. В это исследование было включено 139 пациентов, которым после неадекватного ответа на иФНОα был назначен АБЦ (n=43), или РТМ (n=46), или другой иФНОα (n=50: 21 – АДА, 19 – ЭТЦ, 5 – ИНФ, 3 – ГЛМ и 2 – ЦЗП). Оценка эффективности терапии проводилась по динамике DAS28 (первичная конечная точка), HAQ-DI и SF-36 (вторичные конечные точки) через 3, 6, 9 и 12 мес терапии по сравнению с исходными данными. Различий в эффективности терапии в группах больных за 12 мес не получено,

ОБЗОРЫ

переносимость сравниваемых препаратов также была сопоставимой.

По данным Шведского регистра, продолжительность лечения ГЛМ достоверно выше, чем другими иФНОα с подкожным путем введения (АДА и ЭТЦ) [32]: приверженность терапии через 3 года составила для ГЛМ в сравнении с АДА 39,5% против 31,1% ($p=0,025$), в сравнении с ЭТЦ — 39,5% против 3,0% ($p<0,01$) и в сравнении с ЦЗП — 38,3% против 31,2% ($p=0,55$). По данным Финского регистра [33], у 4067 пациентов, получавших на иФНОα (5620 пациенто-лет: ЭТЦ — 39%, АДА — 39%, ИНФ — 10%, ГЛМ — 5,8%, ЦЗП — 5,7%), выживаемость терапии (относительный риск, ОР; 95% ДИ) в сравнении с ГЛМ была наименьшей у ИНФα — 2,2 (1,6–3,1) и ЦЗП — 1,8 (1,3–2,6) и сопоставимой у АДА — 1,3 (0,99–1,8) и ЭТЦ — 1,8 (1,3–2,6).

На конгрессе EULAR 2016 г. интересные результаты представили итальянские ревматологи. Так, при ретроспективном анализе данных итальянского регистра LORHEN [34] общая 2-летняя выживаемость терапии составила около 60% и была достоверно выше при использовании иФНОα в первой линии (63,3%), чем во второй (49,4%; $p<0,001$). При назначении иФНОα во второй линии выживаемость терапии ГЛМ оказалась достоверно выше, чем терапии АДА (60,8% против 38,2%; $p=0,017$), и недостоверно отличалась от таковой ЭТЦ и ЦЗП. Выживаемость терапии ГЛМ при использовании его в первой и второй линии терапии не уменьшалась. Она не уменьшалась и у пациентов с анкилозирующим спондилитом ($n=120$; $p=0,127$), псориазическим артритом ($n=110$; 0,333), как и у больных РА ($n=180$; $p=0,724$) [35]. По данным итальянского регистра, эффективность терапии ГЛМ в первой и второй линии терапии одинакова (рис. 4) [36].

Выводы. Ингибитор ФНОα ГЛМ является эффективным препаратом у пациентов с активными вариантами РА как в первой, так и во второй линии терапии ГИБП после неадекватного ответа на первый иФНОα. В РКИ показана

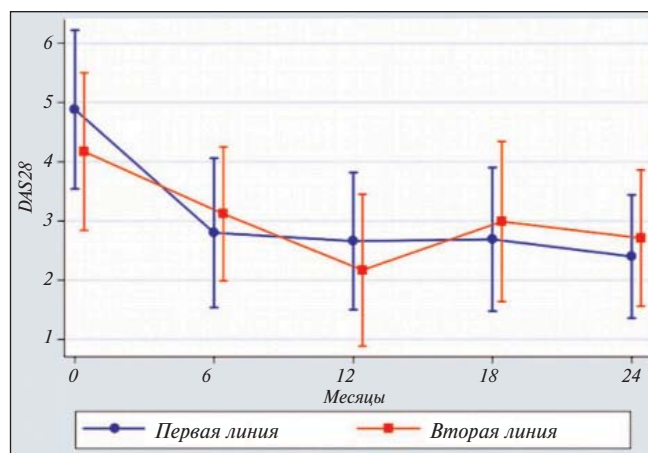


Рис. 4. Эффективность ГЛМ при РА после традиционной терапии и терапии ГИБП: данные итальянского регистра LORHEN

достоверно большая эффективность комбинации ГЛМ с БПВП по сравнению с МТ или плацебо у больных, не ответивших на ингибиторы ФНОα. По данным метаанализа, эффективность ГЛМ во второй линии терапии сопоставима с таковой ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ и ТЦЗ), но его переносимость лучше. Эти данные подтверждает реальная клиническая практика: как свидетельствуют материалы регистров разных стран, выживаемость терапии ГЛМ выше по сравнению с таковой других иФНОα. Высока и приверженность больных лечению ГЛМ. Как показано в исследовании GO-MORE [37], пациенты позитивно относятся к инъекциям препарата, которые выполняют самостоятельно. Кроме того, по данным этого исследования, эффективность ГЛМ не зависела от приема глюкокортикоидов, дозы МТ, применения разных БПВП в комбинации с ГЛМ, числа неэффективных БПВП в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач. 2002;(4):15-9. [Nasonov EL. Pain syndrome in the pathology of locomotor apparatus. *Vrach*. 2002;(4):15-9. (In Russ.)].
- Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Sep;56(6-7):501-9.
- Kadam UT, Jordan K, Craft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. www.thelancet.com
- Caporali R, Cimmino MA, Sazzi-Putini P, et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):31-7.
- Верткин АЛ, Наумов АВ. Деформирующий остеоартроз — стратегия ведения пациентов при соматической патологии. Русский медицинский журнал. 2007;(4): 319-24. [Vertkin AL, Naumov AV. Deforming osteoarthritis — strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2007;(4):319-24. (In Russ.)].
- Алексеева ЛИ, Мендель ОИ, Верткин АЛ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. Русский медицинский журнал. 2008;16(7):476-80. [Alekseeva LI, Mendel' OI, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis in the practice of a general practitioner. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(7):476-80. (In Russ.)].
- Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res*. 2007 Jun 30;2:12.
- van Dijk GM, Venhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
- Warkman JC. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1163-73. Epub 2007 Jul 3.
- Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Русский медицинский журнал. 2003;(19):1056-9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of NSAIDs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(19):1056-9. (In Russ.)].
- Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of hypertension. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.05.024.
- Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing

- benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
14. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):777-84.
15. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 1998 May 25;158(10):1108-12.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2015. 36 с. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. *Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike* [Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2015. 36 p.]
17. Lidburg PS, Vojnovic J, Warner TD. COX2/COX1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Fifth world Congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4–6 October 2000. 2000;8(Suppl B):Th053.
18. Perez Busquier M, Calero E, Rodriguez M, et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Mar; 16(2):154-9.
19. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E, et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res.* 1994;55(5): 576-583.
20. Diaz C., Rodriguez de la Serna A., Geli C. et al. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenacin the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter study. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1996;16(1):17-22.
21. Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1995 Nov;14(6):656-62.
22. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler JM, et al. Aceclofenac as a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 1997 Jan;16(1):32-8.
23. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler JM, et al. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indometacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):225-30.
24. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1995;15(3):111-6.
25. Pasero G, Marcolongo R, Serni U, et al. A multi-centre, double-blind comparative study of the efficacy of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 1995;13(6):305-15.
26. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol.* 2017 Mar;4(1):11-18. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.160080. Epub 2017 Mar 1.
27. Lanás A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
28. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;3(10): 563-73.
29. Peris F, Bird HA, Srni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm.* 1996;16(1):37-45.
30. Huskisson EC, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000; 17(1):1-7.
31. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper Gastro-Intestinal Bleeding associated with the use of NSAIDs. New vs. Older Agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
32. Llorente MJ. Specific types of non-steroidal anti-inflammatory drugs and relative risk of upper gastrointestinal bleeding [abstract]. *Br J Rheumatol.* 1998; 37 Suppl.1:115
33. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62(6): 1592-601.
34. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127-46.
35. Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastrointestinal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *Jpn J Rheum.* 1998;8:249-59.
36. Парфенов ВА, Герасимова ОН. Клинический опыт амбулаторного ведения пациентов с болью в спине. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* 2013;Прил. 1:5-7. [Parfenov VA, Gerasimova ON. Clinical experience the outpatient management of patients with back pain. *Consilium Medicum. Neurology and rheumatology.* 2013;Suppl 1:5-7. (In Russ.)].
37. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multi-center clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac – resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
38. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JP. Effect of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis. *Clin. Drug Invest.* 1997;14(3):226-32.
39. Henrotin Y, de Laval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res.* 2001 Aug;50(8):391-9.
40. Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicola's R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions.* 1994 May;41(3-4):171-8.
41. Blanco FJ, Maneiro E, de Toro FJ, et al. Effect of NSAIDs on synthesis of IL-1 receptor antagonist (IL-Ra) by human articular chondrocytes [abstract]. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8 Suppl.:S27
42. Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4-Hydroxy aceclofenac suppressed the interleukin-1-induced production of promatrix metalloproteases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 11;401(3):429-36.
43. Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A mayor metabolite of aceclofenac, 4-hydroxy aceclofenac, suppressed the production of interstitial pro-collagenase|proMMP-1 and pro-stromelysin-| proMMP-3 human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res.* 2000 Mar;49(3):133-8.

Поступила 8.08.2017

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

Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы?

Шварцман Г.И.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Лечение хронической боли в спине (ХБС) — сложная терапевтическая задача. Гетерогенность патологии, различные фенотипы боли, наличие коморбидных заболеваний и индивидуальная чувствительность к лекарственным препаратам требуют использования широкого спектра обезболивающих средств с разным механизмом действия.

В настоящем обзоре кратко рассмотрена доказательная база основных фармакологических групп, которые применяются для лечения ХБС в реальной клинической практике или проходят клинические испытания: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α , ингибиторы фактора роста нервов, опиоиды, антидепрессанты и миорелаксанты, а также антибиотикотерапия. Показано, что в настоящее время даже в перспективе не существует лекарств, применение которых способно полностью решить проблему ХБС. Лечение целесообразно начинать с НПВП. Хотя их эффективность при ХБС относительно невысока, тем не менее использование НПВП позволяет добиться определенного уменьшения боли и создать условия для успешного применения других классов препаратов и немедикаментозных методов.

Рассмотрены достоинства нимесулида, который может считаться препаратом первой линии среди НПВП по соотношению эффективности, относительной безопасности и доступности.

Ключевые слова: хроническая боль в спине; фармакотерапия; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора роста нервов; опиоиды; антидепрессанты; миорелаксанты; антибиотикотерапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Шварцман ГИ, Каратеев АЕ. Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы? Современная ревматология. 2017;11(3):112–120.

Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects?

Shvartsman G.I.¹, Karateev A.E.²

¹I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Treatment for chronic back pain (CBP) is a complex therapeutic challenge. The heterogeneity of the disease, different phenotypes of pain, comorbidities, and individual sensitivity to drugs require the use of a broad-spectrum of analgesics with different mechanisms of action.

The present review briefly considers the evidence base of basic pharmacological groups that are used for the treatment of CBP in real clinical practice or in clinical trials: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, nerve growth factor inhibitors, opioids, antidepressants, and muscle relaxants, as well as antibiotic therapy. It is shown that at the moment there are no existing or promising drugs that are able to completely solve the problem of CBP. Treatment should be initiated with NSAIDs. Although their efficacy in CBP is relatively low; nevertheless, the use of NSAIDs makes it possible to achieve a certain reduction in pain and to create conditions for the successful use of other drug classes and non-drug methods. The benefits of nimesulide that may be deemed to be a first-line drug among NSAIDs are considered in terms of its efficacy, relative safety, and availability.

Keywords: chronic back pain; pharmacotherapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; biological agents; nerve growth factor inhibitors; opioids; antidepressants; muscle relaxants; antibiotic therapy.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Shvartsman GI, Karateev AE. Pharmacotherapy of chronic back pain: Are there prospects? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(3):112–120.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-112-120>

Хроническая боль в спине (ХБС) — серьезная медицинская и социальная проблема, один из «больших вызовов», стоящих перед учеными и организаторами здравоохранения. ХБС — источник тяжелых страданий миллионов людей, одна из главных причин инвалидизации населения в развитых странах мира [1–3]. По данным эпидемиологических исследований, ХБС отмечается у 15–40% работающих жителей во Франции, 13% — в США и 6% — в Италии [4]. Прямые и косвенные затраты, связанные с этой патологи-

ей, ложатся тяжким бременем на государство и общество. Они достигают астрономических цифр: по расчетам американских ученых, ежегодные финансовые потери из-за ХБС составляют около 100 млрд долларов, что в основном связано с утратой трудоспособности и необходимостью социальной поддержки больных [4, 5].

Несмотря на все усилия врачей, проблема эффективного лечения ХБС далека от своего решения [1–3]. Американские авторы отмечают огромный рост применения дорого-

стоящих диагностических и лечебных методик, а также сильнодействующих обезболивающих препаратов при этой патологии. С 1994 по 2004 г. количество магнитно-резонансных исследований возросло на 307%, эпидуральных инъекций — на 629%, операций на позвоночнике — на 220%, назначений опиоидов — на 423%! Но при этом число пациентов с ХБС неуклонно увеличивается: если в 1995 г. число работавших лиц, потерявших трудоспособность из-за заболеваний опорно-двигательного аппарата, составляло 20,6%, то в 2005 г. — уже 25,4% [6].

К сожалению, до настоящего времени нет однозначно представления о патогенезе ХБС и единого последовательного подхода к ее лечению. В первую очередь это связано с патогенетическим и клиническим разнообразием ХБС: факторы, определяющие формирование этой патологии, существенно различаются и в значительной степени зависят от индивидуальных особенностей пациента.

В подавляющем большинстве случаев (порядка 70%) явной анатомической причины развития ХБС обнаружить не удастся. Источником боли могут быть стойкое напряжение мышц, миофасциальный синдром (с формированием типичных триггерных точек), растяжение и микроразрывы связок позвоночника, локальная компрессия межпозвоночного диска (МПД), связанная с нарушениями осанки, нестабильностью или деформациями и т. д. До 27% составляют «механические» причины ХБС — определенные структурные изменения позвоночника. Это дегенеративные нарушения МПД, грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала, выраженный сколиоз, или кифоз, остеоартрит (ОА) дугоотростчатых (фасеточных, ФС) и крестцово-подвздошных (КПС) суставов — так называемые фасеточный синдром и дисфункция КПС. Еще 3% приходится на «отраженную» боль при висцеральной патологии или тяжелую органическую патологию позвоночника — онкологические и ревматические заболевания (спондилиты), инфекции и переломы [1–3].

Как видно, подавляющее большинство случаев ХБС связано с неспецифическими изменениями и, по сути, представляет собой *хронизацию* острой боли в спине — патологии, которая, как известно, периодически возникает у каждого человека. Формальный критерий хронической боли — продолжительность свыше 12 нед — свидетельствует о нарушении нормальных восстановительных процессов после повреждения. В этом случае боль приобретает характер самостоятельного патологического процесса и во многом связана с изменениями ноцицептивной системы (периферическая и центральная сенситизация), а также психологического статуса пациента.

Развитие синдрома хронической скелетно-мышечной боли, частным случаем которой является ХБС, — комплексный, многофакторный процесс. В его формировании участвуют такие взаимозависимые механизмы, как воспаление, стойкое мышечное напряжение, патологические процессы адаптации к повреждению (неоангиогенез, неонеирогенез, замещение специализированной ткани рубцовой и т. д.), нарушение биомеханики и уже упомянутая выше дисфункция болевой системы. Соответственно, и лечение ХБС должно быть направлено на разные фармакологические «мишени», т. е. иметь мультимодальный характер [7, 8]. И одним из главных направлений здесь является противовоспалительная терапия.

Изменения в позвоночнике, которые ранее расценивались как проявления «дегенерации», на самом деле тесно связаны с воспалительной реакцией [9–11]. Так, одной из частых причин развития ХБС, особенно у лиц старшего возраста, является поражение ФС, аналогичное ОА крупных суставов или суставов кистей. Весьма показательна работа P. Suri и соавт. [12], которые в рамках Фремингемского исследования провели компьютерную томографию поясничного отдела позвоночника 252 пожилым людям: выраженный ОА ФС был выявлен у 63,2% лиц, испытывавших ХБС. Наличие этой патологии ассоциировалось с более чем 2-кратным повышением риска появления боли — отношение шансов (ОШ) — 2,15 (95% доверительный интервал, ДИ — 1,13–4,08). Частота ОА ФС как фактора развития ХБС отчетливо увеличивается с возрастом: так, если у 40–45-летних пациентов она составляет 10–15%, то у 60–65 летних — уже более 50% [13]. Но, как хорошо известно, развитие и прогрессирование ОА тесно связано с низкоинтенсивным («low grade») хроническим воспалением.

Источником ХБС могут быть и воспалительные изменения в позвонках. Имеется четкая ассоциация между болью и воспалительными изменениями тел позвонков, определяемыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Классификация этих изменений была предложена в 1988 г. M.T. Modic и носит его имя (соответственно Modic-1, 2 и 3) [14]. W. Brinjikji и соавт. [15] провели метаанализ 14 исследований, в которых определялась связь между развитием ХБС и данными МРТ. Общую группу составили 3097 пациентов, из которых 38,6% испытывали боль, у 61,4% боли не было. Оказалось, что наличие изменений по типу Modic-1 (признаки воспаления и отека костной ткани) ассоциировалось с 4-кратным риском появления боли: ОШ — 4,01 (95% ДИ — 1,10–14,55).

Еще одним источником воспалительной активности является МПД. Его «дегенеративные» изменения, характеризующиеся нарушением структуры (неравномерное уменьшение высоты, формирование протрузий, развитие грыжи и секвестрация), сопровождаются гиперпродукцией цитокинов — интерлейкина 1 и 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), синтезом провоспалительных медиаторов — простагландинов (ПГ), лейкотриенов, окиси азота и др. Протекающие на фоне хронического воспаления процессы неоангиогенеза и неонеирогенеза делают МПД более чувствительным к механическому стрессу, значительно снижая порог болевой чувствительности и способствуя хронизации боли. Аналогичный процесс (ангиофибропластическая трансформация) захватывает и связочный аппарат позвоночника, не только снижая его устойчивость к повреждению, но и способствуя развитию гипералгезии [9–11].

Нестероидные противовоспалительные препараты

При обсуждении вопросов противовоспалительной терапии при ХБС, конечно же, в первую очередь следует рассмотреть применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это основной класс анальгетиков, который используется для контроля скелетно-мышечной боли; средство первой линии для купирования острой боли в спине [16, 17]. Важнейшие фармакологические эффекты НПВП — способность блокировать синтез ПГ, главных медиаторов боли и воспаления, подавлять экспрессию циклооксигеназы 2, уменьшать периферическую и центральную

сенситизацию, замедлять развитие неоангиогенеза — определяют их патогенетическую роль в комплексной программе лечения ХБС.

Анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых НПВП использовались при ХБС, демонстрирует достаточно скромные результаты [7, 8]. В частности, W.T.M. Enthoven и соавт. [18] провели метаанализ 13 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо, другими НПВП, парацетамолом, трамadolом и физическими упражнениями при ХБС. По данным 6 РКИ (n=1354), НПВП оказались достоверно более эффективными в отношении уменьшения боли и улучшения функции, чем плацебо, но различие между группами было очень невелико. Различие в уменьшении интенсивности боли составило в среднем лишь -3,3 мм (95% ДИ — от -5,33 до -1,27) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 100 мм). Не выявлено существенных различий в эффективности между разными НПВП, в том числе между неселективными НПВП и коксибами.

Терапевтический потенциал НПВП при ХБС оценивали R.A. Moore и соавт. [19]. Авторы проанализировали результаты двух однотипных 12-недельных РКИ, в которых изучалась эффективность эторикокиба 60 и 90 мг в сравнении с плацебо у 639 пациентов с ХБС. Число больных со значимым улучшением (уменьшение боли в 2 раза) при использовании НПВП составило 45%, в то время как аналогичный результат в группе плацебо был достигнут у 30% больных.

Еще одним примером сравнения эффективности НПВП и плацебо при ХБС является исследование A.J. Kivitz и соавт. [20], в котором изучалось новое средство терапии этой патологии — ингибитор фактора роста нервов (ФРН) танезумаб. В исследовании участвовали 1347 больных с ХБС, из которых 230 получали плацебо, а 295 — напроксен 1000 мг/сут (соответственно в качестве «пассивного» и «активного» контроля). Согласно результатам исследования, напроксен оказался достоверно эффективнее плацебо, хотя и уступал танезумабу. Так, через 16 нед лечения число лиц с уменьшением боли на >30 и >50% в группе напроксена составило 37,6 и 26,4%, в группе плацебо — 27,0 и 17,0% (p<0,05; рис. 1).

Как видно, НПВП не могут считаться очень эффективным средством для лечения ХБС. Тем не менее это необходимый инструмент, который занимает одну из центральных позиций в комплексной терапии этого заболевания.

Большую роль НПВП в лечении ХБС отмечают эксперты Американской коллегии интернистов (American College of Physicians, ACP), представившие в 2017 г. последние рекомендации по лечению этой патологии. В этих рекомендациях указывается: «...У пациентов с хронической болью в спине, у которых был неадекватный ответ на нефармакологическую терапию, ...следует рассмотреть фармакологическое лечение НПВП в качестве терапии первой линии или трамadol, или дулоксетин в качестве терапии второй линии...» [21].

Важно помнить, что успех при лечении НПВП во многом зависит от удачного выбора препарата. Здесь приходится учитывать индивидуальные фармакологические свойства лекарства, особенности клинической ситуации и, конечно, соображения безопасности [22, 23]. Большое число НПВП на фармакологическом рынке дает возможность принять правильное терапевтическое решение. Эта проблема обсуждалась экспертами из 8 европейских стран

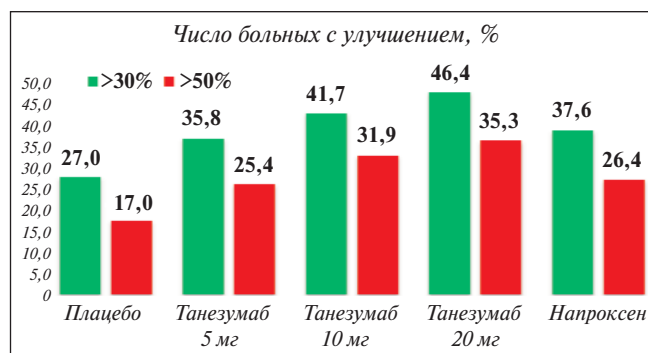


Рис. 1. Сравнение эффективности ингибитора ФРН танезумаба (5, 10 и 20 мг 1 раз в 8 нед), напроксена (1000 мг/сут) и плацебо при ХБС (n=1347, 16 нед), адаптировано из [20]

(Австрии, Болгарии, Испании, Италии, Польши, Румынии, Словакии и Чехии) на совещании в Вене в 2015 г., посвященном вопросам адекватного контроля острой боли. Инициатором данного мероприятия стал один из ведущих специалистов в области анальгетической терапии, вице-президент Европейского общества по изучению боли (EFIC) проф. Н. Kress. Интересно, что акцент делался на целесообразности применения нимесулида как препарата с высоким анальгетическим потенциалом, воздействующего на периферические и центральные механизмы развития боли и обладающего хорошей переносимостью [24]. Преимущества нимесулида получили высокую оценку, что особенно ценно для российских специалистов, поскольку в нашей стране этот препарат является одним из наиболее востребованных НПВП [25].

По данным исследований, нимесулид является действенным средством купирования острой боли в спине. Так, в исследовании T. Pohjolainen и соавт. [26] (n=102) нимесулид 200 мг/сут превосходил ибупрофен 1800 мг/сут как по выраженности обезболивающего эффекта, так и по восстановлению функции позвоночника. К 10-му дню лечения на фоне приема нимесулида отмечалось более чем 2-кратное улучшение функциональной активности. Индекс Остерверти на фоне приема нимесулида снизился в среднем с 38 до 15 баллов (-23), а при использовании ибупрофена — с 35 до 20 (-15); p=0,02. Немаловажно, что нимесулид существенно реже вызывал побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эффективность нимесулида при боли в спине оценивалась в масштабной работе L. Konstantinovic и соавт. [27]. Авторы изучали потенциал низкоэнергетической лазерной терапии при люмбагоишиалгии. Эффективность лазеротерапии определяли у больных, которые одновременно принимали НПВП (нимесулид 200 мг/сут). Всего в исследование включено 546 больных, которые составили три группы. В 1-й группе пациенты получали нимесулид + реальную лазеротерапию, во 2-й — только нимесулид, а в 3-й — нимесулид и ложную лазеротерапию. Согласно данным исследования, в 1-й группе эффект был максимальным — уровень обезболивания достоверно превосходил результаты, достигнутые в двух контрольных группах. Тем не менее весьма интересно, что нимесулид сам по себе (2-я группа) и в комбинации с плацебо (лазер) весьма существенно облегчал не только боль в спине, но и радикулярную (невропатическую) боль. Так, боль в спине уменьшилась в среднем в каждой из групп

на 44, 18 и 22 мм по ВАШ; а в ногу — на 33, 17 и 20 мм. Переносимость терапии оказалась хорошей: на фоне приема нимесулида не отмечено серьезных осложнений.

Благоприятная переносимость и низкий риск нежелательных реакций (НР) со стороны ЖКТ — принципиальное преимущество нимесулида [28]. Так, недавно опубликованы данные крупного исследования, в котором оценивалась безопасность этого препарата. Международная группа эпидемиологов J. Castellsague и соавт. [29] сопоставили риск ЖКТ-кровотечений при использовании нескольких НПВП в ряде регионов Италии за период с 2001 по 2008 г. Исследуемую группу составили 588 827 лиц, принимавших НПВП, среди которых у 3031 имелся эпизод серьезного ЖКТ-кровотечения. Для нимесулида риск данного осложнения оказался минимальным: ОШ — 1,53; ниже он был только при использовании цефекоксиба — 1,5; для напроксена риск составил 2,74, для ибупрофена — 3,04, для диклофенака — 3,24, для эторикоксиба — 3,27, для мелоксикама — 4,47, для кетопрофена — 5,45.

Успешный опыт использования нимесулида в нашей стране можно оценить по результатам обзора отечественных клинических исследований. С 1995 по 2009 г. в России была выполнена 21 работа, посвященная оценке действия нимесулида 200–400 мг/сут, который назначали на период от 7 дней до 1 года (n=1590). Активный контроль составили пациенты, получавшие другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол, а также гомеопатический препарат артрофен (n=526). Было установлено, что по анальгетическому и противовоспалительному действию нимесулид как минимум не уступал (а чаще превосходил) препараты контроля. В среднем более чем у 50% пациентов отмечено существенное улучшение состояния. Что касается НР, то нимесулид существенно реже вызывал язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки; повышение артериального давления, гепатотоксические реакции; значительно реже возникала потребность в прерывании терапии [30].

Обсуждая безопасность этого препарата, следует отметить недавнюю работу итальянских ученых М. Donati и соавт. [31], посвященную эпидемиологической оценке гепатотоксичности НПВП. В этом исследовании по типу «случай-контроль» сравнивали частоту использования НПВП у 2232 пациентов, госпитализированных в связи с острой патологией печени с 2010 по 2014 г., и 3059 лиц, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. Работа охватывала популяцию четырех провинций Италии, где проживает 4 938 700 человек. По данным анализа, лишь 179 случаев гепатотоксических реакций были признаны «чистыми» НР, связанными с приемом НПВП или парацетамола; из них 30 случаев соотнесены с назначением нимесулида. В целом прием НПВП существенно повышал риск печеночных осложнений: ОШ — 1,69 (95% ДИ — 1,21–2,37). Риск оказался наиболее высок при использовании нимесулида и ибупрофена: ОШ 2,10 (1,28–3,47) и 1,92 (1,13–3,26) соответственно; для диклофенака он составил 1,50 (0,74–3,06). Но самый высокий риск был показан для парацетамола — 2,97 (2,09–4,21); абсолютное число гепатотоксических осложнений на фоне приема этого «простого анальгетика» также было максимальным — 69 эпизодов. Как видно, риск развития поражения печени при исполь-

зовании нимесулида лишь незначительно превышает аналогичный показатель для всех НПВП и практически равен таковому при применении ибупрофена. Очень важно, что вероятность появления гепатотоксических осложнений при приеме НПВП существенно ниже, чем в случае использования парацетамола.

Ценную информацию о реальной частоте НР при назначении нимесулида дает анализ «спонтанных сообщений» о лекарственных осложнениях, которые поступают в адрес органов медицинского надзора. Так, Росздравнадзор любезно предоставил информацию об одном из наиболее популярных генериков нимесулида (найз¹) за период с 2009 по 2014 г. За 6 лет была получена информация о 152 осложнениях, развившихся у 138 больных. Учитывая объемы реализации этого препарата, по расчетам, одно «спонтанное сообщение» приходилось на 150 000 пролеченных больных в год. Интересно, что за все это время было получено лишь 5 сообщений о гепатотоксических реакциях [32].

Таким образом, НПВП — пусть не идеальный, но необходимый инструмент лечения ХБС. Эти препараты всегда следует назначать как средство первой линии, разумеется, с учетом факторов риска и необходимости профилактики свойственных им осложнений.

Глюкокортикоиды

Обсуждая тему противовоспалительной терапии при ХБС, нельзя не упомянуть о таком мощном средстве, как глюкокортикоиды (ГК). До недавнего времени эти препараты широко применялись в рутинной практике при лечении острой боли в спине, в том числе системно, например в виде внутримышечных (в/м) или внутривенных (в/в) инъекций. Однако хорошо организованные РКИ не подтверждают эффективность этого метода [33–36]. Например, A. Finckh и соавт. [35] оценили действие в/в введения 500 мг метилпреднизолона или плацебо у 60 больных с дискогенной люмбоишиалгией. Различия в снижении уровня боли на фоне активной терапии в отличие от плацебо оказалось значимым (p=0,04), хотя и небольшим, но лишь в первые 3 дня после инъекции. Через 10 и 30 дней различия в анальгетическом действии и влиянии на функцию уже не определялись. B.W. Friedman и соавт. [36] сравнили действие однократного в/м введения 160 мг метилпреднизолона или плацебо (физиологический раствор) у 82 больных с острой люмбоишиалгией. Вероятность хорошего ответа (ОШ) в группе активной терапии составила 1,3; однако статистического различия с плацебо не выявлено (p=0,1). Правда, в/м инъекция ГК уменьшила потребность в анальгетиках (22 и 43% в группе активной терапии и плацебо), а также снизила выраженность функциональных нарушений.

При ХБС, особенно при наличии люмбоишиалгии, достаточно часто прибегают к периферическим инъекциям ГК. Однако этот метод не имеет преимуществ перед локальным введением местных анестетиков (МА). Докладом этого служит работа L. Ng и соавт. [37], которые сравнивали эффективность инъекций метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином и только бупивакина у 86 больных с хронической люмбоишиалгией. Улучшение наблюдалось в обеих группах, но достоверной разницы между комбинированным лечением и монотерапией

¹Найз (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.).

ей МА по уменьшению интенсивности боли в спине и ноге не отмечено.

Близкие данные были получены в более позднем исследовании S. Tafazal и соавт. [38], основанном на 12-месячном наблюдении эффекта перирадикулярных инъекций ГК и МА у 150 больных. Результаты лечения при использовании метилпреднизолона в комбинации с бупивакаином или только бупивакаина через 3 и 12 мес практически не различались.

Точное локальное введение ГК в область ФС при их поражении, а также инъекции ГК в эпидуральное пространство при люмбоишиалгии и стенозе позвоночного канала занимают важное место в комплексном лечении ХБС. Энтузиасты так называемой интервенционной медицины дают этим методикам высокую оценку, считая их едва ли не решением проблемы ХБС. Правда, такой позиции придерживаются далеко не все эксперты [39]. Ведь, по данным серии РКИ, инъекции в область ФС, область нервных корешков и эпидуральное пространство во многих случаях обеспечивают лишь кратковременное облегчение, относительно мало влияя на функциональное состояние и необходимость в хирургическом вмешательстве [40–42]. Нельзя забывать, что локальные инъекции в область позвоночника могут приводить к редким, но очень тяжелым неврологическим и септическим осложнениям [43, 44]. Поэтому методы «интервенционной терапии» ХБС должны осуществляться по четким показаниям, квалифицированным персоналом в специальных процедурных кабинетах и с обязательным применением инструментальной визуализации.

Генно-инженерные биологические препараты

В последнее десятилетие возможности медикаментозного воздействия на воспалительный процесс значительно расширились в связи с появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), целенаправленно блокирующих основные провоспалительные цитокины или клеточные рецепторы к ним. Сегодня применение ГИБП — стандарт ведения больных с аутоиммунными и иммуновоспалительными заболеваниями, у которых они демонстрируют очень высокий терапевтический потенциал. Неоднократно предпринимались попытки использовать ГИБП и при ХБС, к сожалению, не слишком успешные [45–47]. Так, D. Pimentel и соавт. [48] провели метаанализ данных наблюдательного исследования (n=143) и 11 РКИ (n=539), в которых сравнивалось действие эпидуральной инъекции ингибиторов ФНОα этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба и экспериментального REN-1654, а также плацебо. Как оказалось, статистически значимые различия с плацебо по динамике болевых ощущений выявлены лишь в 5 РКИ, но уровень эффекта оценивался лишь как умеренный или небольшой.

Перспективной «мишенью» для создания ГИБП стал ФРН — пептид, выделяемый нервными окончаниями и клетками воспалительного ответа, мощнейший фактор, влияющий на развитие периферической сенситизации болевых рецепторов. Блокада ФРН не только целенаправленно подавляет болевые ощущения, но и препятствует неонейрогенезу — образованию новых немиелинизированных нервных волокон, прорастающих в область воспаленной ткани, процессу, во многом определяющему хронизацию боли [49, 50].

В настоящее время созданы несколько ингибиторов ФРН, которые проходят клинические испытания и пока не вошли в реальную практику. Так, были проведены 4 РКИ, в которых определялась эффективность трех ингибиторов ФРН — танезумаба, фуранумаба и фасинумаба при ХБС (n=2109). Результаты исследований были достаточно скромными: только танезумаб имел клинически значимую, хотя и относительно небольшую анальгетическую активность. Стандартизированная разница средних для значимого клинического ответа в группах танезумаба и плацебо составила -0,44 (95% ДИ — от -0,81 до -0,07), что соответствует лишь умеренному отличию от «пустышки». При этом число НР на фоне использования ингибиторов ФРН (прежде всего, неврологических), оказалось значимо больше, чем на фоне плацебо (ОШ — 1,93) [51].

Так, в уже упомянутом выше исследовании A.J. Kivitz и соавт. [20] (n=1347), число больных с улучшением на 30 и 50% в сравнении с исходным уровнем при использовании танезумаба 5, 10 и 20 мг (в/в введение 1 раз в 8 нед) было лишь немногим больше, чем в группах напроксена и плацебо (см. рис. 1).

Можно заключить, что пока позиция ГИБП в лечении ХБС еще не определена. Но вполне вероятно, что в ближайшем будущем применение некоторых представителей этого класса, например танезумаба или его аналогов, займет важное место в комплексной терапии ХБС.

Опиоиды

Назначение опиоидов при ХБС воспринимается многими специалистами как терапия «отчаяния», но это не совсем так. Эти препараты влияют на важнейший механизм формирования хронической боли — стимулируют антиноцицептивную систему. Как известно, недостаточность естественного ингибирующего влияния на болевую систему является одним из центральных элементов патогенеза хронической боли. В этом плане опиоиды могут рассматриваться как важный компонент комплексной анальгетической терапии, и особенно интересны такие препараты, как трамадол и тапентадол, оказывающие двойное действие: они обладают свойствами агонистов опиоидных рецепторов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИ-ОЗС) [52, 53].

Недавно был представлен метаанализ 20 РКИ (n=7925), в которых определялась эффективность опиоидов при ХБС. Суммарно кратковременный противоболевой эффект этих препаратов оказался умеренным: средний уровень уменьшения боли составил -10,1 (95% ДИ — от -12,8 до -7,4) мм по ВАШ 100 мм. При этом примерно у 50% больных терапия была прервана, в основном из-за НР [54].

Несколько ранее F. Petzke и соавт. [55] опубликовали метаанализ 12 РКИ (n=4375) продолжительностью не менее 4 нед (в среднем 12 нед), в которых проводилось сравнение опиоидов и плацебо при ХБС. Исследуемыми препаратами были оксикодон, оксиморфон, гидроморфон, бупренорфин (трансдермальная форма), трамадол и тапентадол. В отношении снижения интенсивности боли и улучшения функции опиоиды достоверно превосходили плацебо. Правда, различие между активной терапией и контролем было невелико: стандартизированное отличие по анальгетическому действию составило -0,29 (95% ДИ — от -0,37 до -0,21). При использовании опиоидов оказалось достоверно больше от-

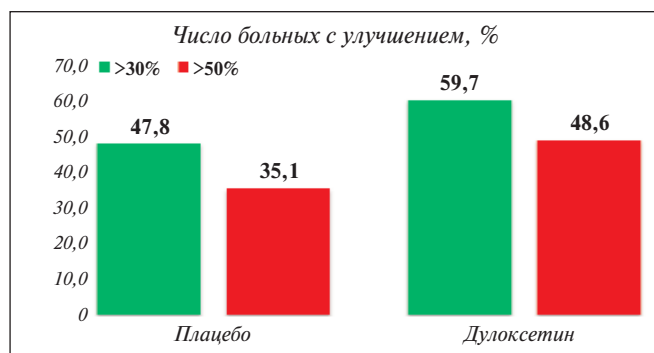


Рис. 2. Сравнение эффективности СИОЗС дулоксетина 60 мг/сут и плацебо при ХБС (метаанализ 4 РКИ, $n=1295$, 12–14 нед), адаптировано из [62]

мен из-за НР, но различий по таким параметрам, как серьезные осложнения и смерть пациентов, не отмечено.

Терапевтический потенциал опиоидов (трамадол) можно оценить по результатам двух 6-недельных РКИ, в которых этот препарат в дозе 200 мг/сут сравнивался с НПВП (целекоксиб 400 мг/сут) примерно у 1500 пациентов с ХБС. Согласно полученным данным, НПВП оказался достоверно эффективнее: число лиц с улучшением >30% составило в первом РКИ 63,2 и 49,9%, во втором — 64,1 и 55,1% соответственно. При этом трамадол в 4 раза чаще, чем НПВП, отменялся из-за НР — 16 и 4% случаев соответственно [56].

Таким образом, опиоиды при ХБС не могут рассматриваться в качестве средства, способного быстро и полностью устранить неприятные симптомы, — их эффективность при этой патологии относительно невелика. Они часто вызывают НР (нарушение сна, головокружение, тошнота, запор). Вместе с тем опиоиды имеют собственную «точку приложения». Их целесообразно применять в тех ситуациях, когда не могут быть назначены НПВП (например, при очень высоком риске кардиоваскулярных осложнений) или предшествующая терапия другими анальгетическими средствами не позволила эффективно контролировать боль и требуется комплексная терапия.

Антидепрессанты

Еще одним классом препаратов, которые нередко используются для лечения ХБС, являются антидепрессанты [1–3]. Хорошо известно их анальгетическое действие при невропатической боли и фибромиалгии [57]. Это оправдывает применение антидепрессантов, например при люмбаго, когда имеется повреждение седалищного нерва. Однако эти лекарства могут быть эффективны и при ХБС, не связанной с радикулярным поражением. В этом случае их действие определяется активацией нисходящего ингибирующего влияния на болевую систему; как было отмечено выше, дисфункция (недостаточность) антиноцицептивных влияний — один из ключевых механизмов хронизации боли.

Недавно опубликован метаанализ 13 РКИ, в которых изучалась эффективность 11 различных антидепрессантов при ХБС. Авторы отметили большую гетерогенность исследуемых групп и относительно низкую эффективность изучаемых лекарств. По сути, серьезные доказательства анальгетического действия при ХБС были получены лишь для одного антидепрессанта — СИОЗС дулоксетина [58].

Дулоксетин активно используется для лечения невропатической боли [59]; он также зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования боли при ОА и вошел в международные стандарты лечения этого заболевания [60].

За последнее время проведено 4 РКИ продолжительностью от 12 до 14 нед, в которых эффективность дулоксетина 60 мг/сут сравнивалась с плацебо при ХБС ($n=1295$). Важно отметить, что наличие люмбаго, связанной с грыжей МПД или стенозом позвоночного канала, было критерием исключения, поэтому речь не шла о лечении невропатической боли. Дулоксетин оказался достоверно эффективнее, чем плацебо, хотя число ответивших на терапию различалось несущественно (рис. 2). Интересно, что, согласно расчетам, большая часть эффекта дулоксетина (>90%) приходилась именно на обезболивающее действие, т. е. он выступал в роли своеобразного анальгетика. Лишь менее 10% позитивного действия реализовалось за счет антидепрессивного эффекта [61, 62].

Таким образом, антидепрессанты обладают собственным анальгетическим потенциалом. Но использовать их при ХБС целесообразно, конечно же, в рамках комплексной терапии, в комбинации с другими обезболивающими средствами.

Миорелаксанты

Миорелаксанты широко применяются для лечения острой боли в спине [63]. Их эффективность подтверждает метаанализ 30 РКИ, в которых сравнивалось действие различных препаратов данной лекарственной группы [64]. Согласно полученным данным, небензодиазипиновые миорелаксанты при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие в сравнении с плацебо (ОШ — 0,8 и 0,49 соответственно). Правда, риск развития побочных эффектов при их использовании был выше в 1,5 раза по сравнению с плацебо.

Совсем недавно был представлен новый метаанализ, включающий данные 5 РКИ ($n=496$), в которых эффективность 7 разных миорелаксантов сравнивалась между собой и с плацебо. Было показано, что все препараты этого ряда обеспечивают значимое уменьшение боли: кратковременный эффект составил в среднем -21,3 (95% ДИ — от -29,0 до -13,5) мм по ВАШ 100 мм. Однако это касается лишь использования миорелаксантов при острой боли, данные об их эффективности при ХБС отсутствуют [65].

Справедливости ради надо отметить, что не во всех РКИ подтвержден хороший терапевтический потенциал миорелаксантов. Так, B.W. Friedman и соавт. [66] сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут в комбинации с опиоидным анальгетиком (оксикодон 5 мг + парацетамол 325 мг), миорелаксантом (циклобензаприн) и плацебо у 215 пациентов с острой НБС. Опиоид и миорелаксант могли назначаться «по требованию» по 1–2 таблетки до 3 раз в сутки. Критерием эффективности была динамика функционального индекса Роланда–Морриса. Как оказалось, комбинированное лечение практически не улучшало результатов, отмеченных при монотерапии напроксеном. Так, динамика индекса Роланда–Морриса, исходные значения которого достигали 19–20 баллов, через 7 дней составила 11,1; 10,1 и 9,8 балла соответственно.

Тем не менее миорелаксанты должны оставаться в арсенале практикующего врача. При ХБС их следует применять

короткими курсами (2–4 нед) в комбинации с НПВП и/или опиоидами при резком усилении («прорыве») боли.

Антибиотикотерапия

Еще один оригинальный подход к лечению ХБС связан с инфекционной теорией развития этого заболевания, предложенной в последние годы датскими учеными Н.В. Albert и соавт. [67]. По мнению этих исследователей, развитие воспалительных изменений в МПД, которые по данным МРТ классифицируются как Modic-1, вызвано бактериальной инфекцией. Это подтверждается частым выявлением микроорганизмов, в основном *Propionibacterium acnes*, в биологическом материале, полученном при хирургических операциях по поводу грыжи МПД [68]. Так, по данным метаанализа 9 исследований, инфицированность МПД ассоциировалась более чем с 6-кратным риском развития грыжи диска: ОШ – 6,1 (95% ДИ – 1,4–25,9) [69].

Для проверки этой гипотезы было проведено весьма интересное исследование, в ходе которого 162 больных с ХБС продолжительностью более 6 мес, наличием клиники люмбаишалгии, выявленными при МРТ грыжей диска и изменениями по типу Modic-1, в течение 100 дней получали антибиотик (амоксиклав + клавулоновой кислотой 1,5 или 3 г/сут) либо плацебо. Результаты исследования однозначно подтвердили эффективность антибиотикотерапии при ХБС. Так, если исходно выраженность боли в спине (0–10 баллов по числовой рейтинговой шкале) составляла 6,7, то через 100 дней терапии – 5,0, а через 12 мес – 3,7 балла. В контрольной группе такой динамики не прослеживалось: выраженность боли составила 6,3; 6,3 и 6,3 балла соответственно. Аналогичная ситуация отмечалась в отношении боли в ноге – при проведении активной терапии ее интенсивность снизилась с 5,3 до 3,0, а затем до 1,4 балла; в контрольной группе боль даже несколько усилилась: с 4 до 4,3 и 4,3 балла (рис. 3). Важно отметить, что, хотя общее число НР было существенно выше в группе антибиотикотерапии (63% против 25%), они не носили серьезного характера и не потребовали прерывания лечения [70].

Данная работа была встречена скептически и в дальнейшем подверглась серьезной критике [71]. В итоге инфекционная теория возникновения ХБС не получила дальнейше-

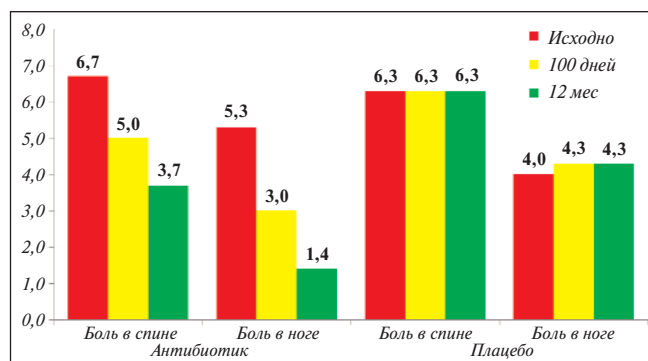


Рис. 3. Проверка «инфекционной» теории ХБС: сравнение эффективности антибиотикотерапии (амоксиклав + клавулоноват 1,5–3 г/сут 100 дней) и плацебо у 162 пациентов с люмбаишалгией, адаптировано из [70]

го развития, хотя и вызывает несомненный интерес многих исследователей [72, 73].

Заключение

Настоящий обзор показывает, что ни одно из фармакологических средств само по себе не может считаться решением проблемы ХБС. Для успешного лечения этой патологии требуется комплексный подход с учетом фенотипа боли, преобладающих механизмов ее формирования и индивидуальных особенностей пациента. Подбор схемы терапии при ХБС – сложный и длительный процесс. Разумеется, помимо фармакологических препаратов, следует активно использовать немедикаментозные методы. Во многих случаях физиотерапия, лечебная гимнастика, психотерапия, методики «традиционной» медицины обеспечивают очень серьезный вклад в контроль хронической боли. Тем не менее начинать терапию ХБС следует с простых и доступных на амбулаторном этапе препаратов – НПВП. Нимесулид – эффективное, достаточно безопасное и экономичное средство – может стать в этой ситуации средством выбора. Оценивая в процессе лечения эффект НПВП, следует постепенно подключать другие фармакологические средства и немедикаментозные методики, пока не будет достигнут полный терапевтический успех.

ЛИТЕРАТУРА

- Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain – new approaches on the horizon. *J Pain Res*. 2017 May 10;10:1111–1123. doi: 10.2147/JPR.S132769. eCollection 2017.
- Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
- Last AR, Hulberta K. Chronic Low Back Pain: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2009;79(12):1067–74.
- Allegri M, Montella S, Salici F, et al. Mechanisms of low back pain: a guide for diagnosis and therapy. Version 2. *F1000Res*. 2016 Jun 28 [revised 2016 Oct 11];5. pii: F1000 Faculty Rev-1530. eCollection 2016.
- Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov;68(11):1688–94. doi: 10.1002/acr.22890.
- Deyo R, Mirza S, Turner J, Martin B. Overtreating chronic back pain: time to back off? *J Am Board Fam Med*. 2009;22(1):62–8.
- White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
- Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):480–492. doi: 10.7326/M16-2458. Epub 2017 Feb 14.
- Podichetty VK. The aging spine: the role of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2007 May 30;53(5):4–18.
- Peng BG. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop*. 2013 Apr 18;4(2):42–52. doi: 10.5312/wjo.v4.i2.42. Print 2013 Apr 18.
- Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, et al. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface*. 2015 Mar 6;12(104):20141191. doi: 10.1098/rsif.2014.1191.
- Suri P, Hunter DJ, Rainville J, Guermazi A, Katz JN. Presence and extent of severe facet joint osteoarthritis are associated with back pain in older adults. *Osteoarthritis*

- Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1199-206. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.013.
13. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
 14. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988 Jan;166(1 Pt 1):193-9.
 15. Brinjikji W, Diehn FE, Jarvik JG, et al. MRI Findings of Disc Degeneration are More Prevalent in Adults with Low Back Pain than in Asymptomatic Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Dec;36(12):2394-9. doi: 10.3174/ajnr.A4498. Epub 2015 Sep 10.
 16. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12):2075-94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y. Epub 2010 Jul 3.
 17. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
 18. Enthoven WTM, Roelofs PD, Koes BW. NSAIDs for Chronic Low Back Pain. *JAMA*. 2017 Jun 13;317(22):2327-2328. doi: 10.1001/jama.2017.4571.
 19. Moore RA, Smugar SS, Wang H, et al. Numbers-needed-to-treat analyses – do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. *Pain*. 2010 Dec;151(3):592-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.013.
 20. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain*. 2013 Jul;154(7):1009-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.006. Epub 2013 Mar 14.
 21. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367. [Epub ahead of print]
 22. Scarpignato C, Lanis A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
 23. McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S43-4. doi: 10.1111/pme.12253
 24. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23-36.
 25. Кресс Х, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. Русский медицинский журнал. 2016;(12): 757-64. [Kress Kh, Karateev AE, Kukushkin ML. Effective pain control: evidence-based therapeutic approaches. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(12): 757-64. (In Russ.)].
 26. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15;25(12):1579-85.
 27. Konstantinovic L, Kahjun Z, Milovanovic A, et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double – blind, randomized, placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2010 Aug;28(4):553-60. doi: 10.1089/pho.2009.2576.
 28. Mattia C, Ciarcia S, Muhindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med*. 2010 Aug;101(4):285-93.
 29. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf*. 2013 Apr;22(4):365-75.
 30. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. Consilium medicum. 2011;13(9):89-95. [Karateev AE. The Russian experience of use of nimesulide: an overview of clinical trials. *Consilium medicum*. 2011; 13(9):89-95. (In Russ.)].
 31. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
 32. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. 2015;(8): 4-12. [Karateev AE, Zhuravleva MV. Analysis of spontaneous messages from Russian doctors about the adverse reactions that occurred in patients receiving nimesulide: hepatotoxic complications are very rare. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(8):4-12. (In Russ.)].
 33. Haimovic IC, Beresford HR. Dexamethasone is not superior to placebo for treating lumbosacral radicular pain. *Neurology*. 1986 Dec;36(12):1593-4.
 34. Porsman O, Friis H. Prolapsed lumbar disc treated with intramuscularly administered dexamethasonephosphate. A prospectively planned, double-blind, controlled clinical trial in 52 patients. *Scand J Rheumatol*. 1979;8(3):142-4.
 35. Finckh A, Zufferey P, Schurch MA, et al. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Feb 15;31(4):377-81.
 36. Friedman BW, Esses D, Solorzano C, et al. A randomized placebo-controlled trial of single-dose IM corticosteroid for radicular low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Aug 15;33(18):E624-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181822711.
 37. Ng L, Chaudhary N, Sell P. The efficacy of corticosteroids in periradicular infiltration for chronic radicular pain: a randomized, double-blind, controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Apr 15;30(8):857-62.
 38. Tafazal S, Ng L, Chaudhary N, Sell P. Corticosteroids in peri-radicular infiltration for radicular pain: a randomised double blind controlled trial. One year results and subgroup analysis. *Eur Spine J*. 2009 Aug;18(8):1220-5. doi: 10.1007/s00586-009-1000-2. Epub 2009 Apr 22.
 39. Каратеев АЕ. Эпидуральные блокады с использованием глюкокортикоидов: как насчет принципов доказательной медицины? Современная ревматология. 2016;10(3):87-94. [Karateev AE. Epidural blockades using glucocorticoids: As to how the principles of evidence-based medicine? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):87-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-87-94
 40. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain Management Injection Therapies for Low Back Pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Mar.
 41. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 18;157(12):865-77.
 42. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jan 1;34(1):49-59
 43. Ter Meulena B, Weinstein H, Ostelob R, Koehler P. The Epidural Treatment of Sciatica: Its Origin and Evolution. *Eur Neurol*. 2016;75(1-2):58-64. doi: 10.1159/000443729. Epub 2016 Jan 28.
 44. Pountos I, Panteli M, Walters G, et al. Safety of Epidural Corticosteroid Injections. *Drugs R D*. 2016 Mar;16(1):19-34. doi: 10.1007/s40268-015-0119-3.
 45. Tobinick E, Davoodifar S. Efficacy of etanercept delivered by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain: a study of clinical observations in 143 patients. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jul;20(7):1075-85.
 46. Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal

- etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology*. 2007 Jul;107(1):99-105.
47. Okoro T, Tafazal SI, Longworth S, Sell PJ. Tumor necrosis alpha-blocking agent (etanercept): a triple blind randomized controlled trial of its use in treatment of sciatica. *J Spinal Disord Tech*. 2010 Feb;23(1):74-7. doi: 10.1097/BSD.0b013e31819afdc4.
48. Pimentel D, El Abd O, Benyamin R, et al. Anti-tumor necrosis factor antagonists in the treatment of low back pain and radiculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E27-44.
49. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res*. 2016 Jun 8;9:373-83. doi: 10.2147/JPR.S89061. eCollection 2016.
50. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Jun 13;11(6):e0157105. doi: 10.1371/journal.pone.0157105. eCollection 2016.
51. Leite VF, Buehler AM, El Abd O, et al. Anti-nerve growth factor in the treatment of low back pain and radiculopathy: A systematic review and a meta-analysis. *Pain Physician*. 2014 Jan-Feb;17(1):E45-60.
52. Coluzzi F, Fornasari D, Pergolizzi J, Romualdi P. From acute to chronic pain: tapentadol in the progressive stages of this disease entity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Apr;21(7):1672-83.
53. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):44-51.
54. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):958-68. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
55. Petzke F, Welsch P, Klose P, et al. Opioids in chronic low back pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz*. 2015 Feb;29(1):60-72. doi: 10.1007/s00482-014-1449-8.
56. O'Donnell J, Ekman E, Spalding W, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802.
57. Kremer M, Salvat E, Muller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:183-206. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.057. Epub 2016 Jul 9.
58. Williamson OD, Sagman D, Bruins RH, et al. Antidepressants in the treatment for chronic low back pain: questioning the validity of meta-analyses. *Pain Pract*. 2014 Feb;14(2):E33-41. doi: 10.1111/papr.12119. Epub 2013 Oct 17.
59. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
60. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):291-304. doi: 10.1177/1759720X13508508.
61. Enomoto H, Fujikoshi S, Funai J, et al. Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *J Pain Res*. 2017 Jun 1;10:1357-1368. doi: 10.2147/JPR.S133396. eCollection 2017.
62. Alev L, Fujikoshi S, Yoshikawa A, et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Pain Res*. 2017 Jul 24;10:1723-1731. doi: 10.2147/JPR.S138297. eCollection 2017.
63. Beebe F, Barkin R, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther*. 2005 Mar-Apr;12(2):151-71.
64. Van Tulder M, Touray T, Furlan A, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004252.
65. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb;21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
66. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
67. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Med Hypotheses*. 2008;70(2):361-8. Epub 2007 Jul 10.
68. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, et al. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes*. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2024-5.
69. Ganko R, Rao PJ, Phan K, Mobbs RJ. Can bacterial infection by low virulent organisms be a plausible cause for symptomatic disc degeneration? A systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 May 15;40(10):E587-92. doi:10.1097/BRS.0000000000000832.
70. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J*. 2013 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y. Epub 2013 Feb 13.
71. McCartney M. Antibiotics for back pain: hope or hype? *BMJ*. 2013 May 14;346:f3122. doi: 10.1136/bmj.f3122.
72. Chen Z, Cao P, Zhou Z, et al. Overview: the role of *Propionibacterium acnes* in non-pyogenic intervertebral discs. *Int Orthop*. 2016 Jun;40(6):1291-8. doi: 10.1007/s00264-016-3115-5. Epub 2016 Jan 28.
73. Crockett MT, Kelly BS, van Baarsel S, Kavanagh EC. Modic Type 1 Vertebral Endplate Changes: Injury, Inflammation, or Infection? *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jul;209(1):167-170. doi: 10.2214/AJR.16.17403. Epub 2017 Apr 12.

Поступила 3.08.2017

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

Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии

Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю.

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

В современной концепции лечения остеоартрита (ОА) можно условно выделить три основных направления: воздействие на прогрессирование деструкции суставов, подавление периферических механизмов возникновения боли и торможение центральных процессов, участвующих в формировании болевых ощущений. Глюкозамин (ГКА) и хондроитина сульфат (ХС) стали первыми средствами, способными сдерживать развитие дегенерации хрящевой ткани. Они применяются в медицинской практике более 40 лет. В ряде клинических исследований получены благоприятные результаты при их назначении больным ОА. Не так давно появился еще один препарат, содержащий аминоксахара и ХС, — гидролизат хрящевой ткани морских рыб. В клинических испытаниях он позволял достоверно уменьшать боль, обусловленную ОА.

На сегодняшний день основным средством анальгетической терапии ОА считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые воздействуют на периферические механизмы возникновения боли и широко используются для лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Однако в крупном метаанализе, в котором изучали опыт применения НПВП при ОА, было показано, что уменьшение боли на фоне такой терапии составляло в среднем лишь около 10 мм (по визуальной аналоговой шкале 100 мм).

Для повышения эффективности терапии ОА также применяются медикаментозные и немедикаментозные средства, воздействующие на центральные механизмы формирования боли при данном заболевании.

Ключевые слова: остеоартрит; периферические механизмы боли; центральные механизмы боли; глюкозамин; хондроитина сульфат; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121–128.

Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy

Olyunin Yu.A., Nikishina N.Yu.

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

Three main areas can be arbitrarily identified in the modern concept of treatment for osteoarthritis (OA); these are: 1) an impact on the progression of joint destruction; 2) suppression of peripheral pain mechanisms; and 3) inhibition of the central processes involved in the formation of pain sensation. Glucosamine and chondroitin sulfate (CS) have become the first agents that are able to retard the development of cartilage degeneration. They have been used in medical practice for more than 40 years. A number of clinical trials of these drugs have yielded favorable results during their use in patients with OA. Another agent containing amino sugars and CS — sea fish cartilage hydrolysate has more recently emerged. Clinical trials have demonstrated that it is able to significantly relieve OA-induced pain.

To date, the main agent for the analgesic therapy of OA is considered to be nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that act on the peripheral mechanisms of pain and are widely used to treat diseases that are accompanied by chronic pain. However, a large-scale meta-analysis dealing with the experience with NSAIDs used to treat OA has shown that pain relief due to this therapy averaged only about 10 mm on a 100-mm visual analogue scale.

To enhance the efficiency of therapy for OA, drug and non-drug treatments that affect the central mechanisms of pain in this disease are also used.

Keywords: osteoarthritis; peripheral pain mechanisms; central pain mechanisms; glucosamine; chondroitin sulfate; nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121–128.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-121-128>

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, сопровождающееся формированием необратимых изменений опорно-двигательного аппарата и развитием функциональной недостаточности. ОА принято

рассматривать не как единую нозологическую форму, а скорее как группу заболеваний с различными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами. У лиц пожилого возраста хроническая боль, обусловленная ОА, яв-

ляется одной из наиболее частых причин снижения функциональной активности и качества жизни [1].

Механизмы формирования симптоматики при ОА

Считается, что развитие ОА связано в первую очередь с поражением суставного хряща и субхондральной кости [2]. Однако изменения суставов, которые выявляются на рентгенограммах, зачастую не соответствуют выраженности клинических симптомов заболевания. В эпидемиологических исследованиях показано, что примерно в 40% случаев характерные для ОА изменения на рентгенограммах не сопровождаются болью в суставах [3]. В то же время примерно у 10% пациентов с интенсивными артралгиями при рентгенографии суставов патологические изменения не выявляются или отмечаются лишь слабо выраженные проявления ОА [4].

Такое расхождение может быть обусловлено существенными различиями механизмов развития ОА у разных больных. Вероятно, у большинства пациентов структурные изменения суставного хряща могут быть тесно связаны с формированием болевых ощущений. Деструкция хрящевой ткани является одним из наиболее характерных признаков ОА. Связь между сужением суставной щели на рентгенограмме и клинической симптоматикой заболевания изучалась во многих исследованиях. Одна из наиболее информативных работ была выполнена Т. Neogi и соавт. [5]. В этом исследовании у каждого пациента сопоставляли два коленных сустава, различавшихся по интенсивности боли. Такой дизайн позволил авторам минимизировать воздействие дополнительных факторов, способных повлиять на интенсивность боли у разных пациентов. Наблюдалась достоверная корреляция структурных изменений с интенсивностью боли, причем наиболее отчетливой она оказалась для сужения суставной щели.

Механизм этой связи точно не установлен. Суставной хрящ не имеет нервных окончаний и не может служить источником болевых ощущений. Считается, что возникновение боли при ОА может быть опосредовано нервными окончаниями, которые расположены в синовиальной оболочке и в костях. При проведении магнитно-резонансной томографии коленных суставов у больных ОА было показано, что наличие выраженного синовита, разрыва мениска, поражения костного мозга и деформации кости (уплощения суставных поверхностей) коррелирует с интенсивностью боли [6]. В синовиальной оболочке, полученной при протезировании коленных суставов у больных ОА, был обнаружен значительно более высокий уровень фактора роста нервов (ФРН), чем в синовии асимптомных суставов, полученной при аутопсии [7].

ФРН обеспечивает рост аксона и выживание периферических нейронов. Повышение его концентрации наблюдается при боли различного происхождения, включая ОА. ФРН участвует в развитии периферической сенситизации [8]. Он усиливает реакцию ноцицептивных нейронов на тепловые и болевые стимулы, снижая порог возбудимости соответствующих рецепторов. У мышей внутрисуставное введение ФРН вызывает длительную асимметрию походки. Содержание ФРН существенно повышено в синовиальной жидкости у собак с вторичным ОА [9]. В культуре хондроцитов человека механическая нагрузка и введение интерлейкина (ИЛ) 1 β повышает выработку ФРН [10]. Развитие ОА сопровождается увеличением уровня ФРН на границе хря-

ща и кости, что стимулирует иннервацию аневрального в норме хряща и периферическую сенситизацию [11]. Внутримышечное введение ФРН приводит к усилению боли и гипералгезии [12].

Локальная выработка провоспалительных цитокинов считается ключевым фактором возникновения периферических болевых импульсов. Боль является типичным признаком воспаления и выполняет защитную функцию, позволяя избегать повреждающих факторов. Одним из ключевых компонентов, опосредующих развитие болевых ощущений, является фактор некроза опухоли α (ФНО α). У мышей внутрисуставное введение ФНО α усиливает болевой ответ на механические стимулы, а введение антител к ФНО α ослабляет его [13]. При ОА уровень ФНО α в суставах больных соотносится с результатом оценки боли по WOMAC, скованностью и функциональной недостаточностью. Общая оценка боли в коленных суставах у больных ОА коррелирует с уровнем СРБ, а концентрация ИЛ6 и ФНО α — с болью в положении стоя [14]. Повышение содержания ФНО α наблюдалось у больных, которым проводилось хирургическое лечение по поводу ОА тазобедренных суставов, но не выявлено у пациентов с переломом шейки бедра, что позволяет говорить об участии ФНО α в выработке ФРН и формировании боли при ОА тазобедренных суставов [15].

В отличие от периферических механизмов, которые определяют возникновение боли, локализуемой на ограниченных участках, центральные структуры обуславливают распространенное изменение болевой чувствительности. В ряде исследований показано, что при ОА происходит снижение порога болевой чувствительности на многих участках тела [16, 17]. Нарушение центральной регуляции боли связано с центральной сенситизацией в спинном мозге, а также с дисрегуляцией восходящих и нисходящих путей, идущих от головного мозга через спинной мозг. Развитие центральной сенситизации опосредовано действием ряда механизмов, включая повышение чувствительности рецептора глутамата и формирование тесных синаптических связей [18]. Это ведет к увеличению рецептивного поля, вследствие чего области, не затронутые непосредственно повреждающим стимулом, начинают восприниматься как болезненные.

Уровень центральной сенситизации можно определить, используя экспериментальную технику временной суммации: пациенту предлагают оценить интенсивность боли, индуцированной повторными стимулами, а также пространственной суммации, сравнив болевой порог при воздействии одного и того же стимула на небольшой участок и на большую зону. При ОА отмечается повышенный ответ как на временную, так и на пространственную суммацию [17, 19]. У пациентов с ОА коленного сустава, имеющих интенсивную боль, пространственная суммация выше, чем при слабо выраженной боли [20].

Восходящие пути начинаются от ганглиев дорзальных корешков и образуют синаптические связи в таламусе, откуда они направляются в различные участки головного мозга. Эти пути регулируются кортикальными и субкортикальными структурами. Вероятно, эти образования могут участвовать в формировании хронической боли при ОА. Нисходящий путь начинается от переднего отдела коры извилины пояса гипоталамуса и миндалевидного тела. Он направляется в задний рог спинного мозга. В проводящих путях действуют механизмы, которые могут усиливать или ослаблять

боль. Подавляющий эффект опосредуется серотонином, норэпинефрином и эндогенными опиоидами. При ОА воздействие этих факторов часто ослаблено. Подавляющую активность нисходящих путей можно оценивать с помощью обусловленной модуляции боли. При этом болевой порог определяется до и после того, как подавляющая активность нисходящих путей активируется с помощью мощного повреждающего стимула (обуславливающего стимула). Разница болевой порога до и после применения обуславливающего стимула отражает ингибирующую активность нисходящих путей. Нарушение модуляции обусловленной боли было зафиксировано при ОА коленных и тазобедренных суставов [17, 21].

Изменение восприятия боли в центральной нервной системе является обратимым, и болевой порог нормализуется после устранения периферического болевого стимула. Такая нормализация зафиксирована, в частности, у пациентов с ОА коленных суставов после эндопротезирования [17, 21]. Однако обратимость во многом зависит от интенсивности боли перед операцией. Болевой порог восстанавливается у пациентов с умеренно выраженной болью [20]. Больные, у которых хроническая боль сохраняется и после хирургического лечения, имели более низкий болевой порог, повышенную временную сумму и меньшую модуляцию обусловленной боли по сравнению с пациентами, у которых хроническая боль после операции отсутствует [20].

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить невральную активность в ответ на клиническую и экспериментально индуцированную боль. При обследовании пациентов с ОА коленных суставов было показано, что боль, связанная с этим заболеванием, сопровождается повышенной активностью лимбической системы, а также зон, ассоциированных со страхом и эмоциями [22]. У больных ОА, имевших клинические признаки сенситизации, сдавление внесуставных участков сопровождалось появлением боли и увеличенных зон чувствительности в коре. Отмечалось также увеличение лобных субкортикальных структур, ассоциированных с болевым поведением и обучением [23]. Эти данные позволяют предположить, что нейровизуализация боли может иметь значение не только для изучения путей ее распространения, но и для прогнозирования ответа на терапию.

Важным фактором, влияющим на восприятие боли, является нарушение сна. С одной стороны, хроническая боль может ухудшать сон, с другой — нарушение сна может индуцировать гипералгезию. У пожилых пациентов с ОА, страдающих бессонницей, улучшение сна является предиктором последующего уменьшения боли и нормализации сна [24]. Бессонница коррелирует с интенсивностью боли. Нарушение непрерывности сна ассоциировалось с ухудшением модуляции обусловленной боли. Ограничение продолжительности сна сопровождалось повышением уровня цитокинов, которые могут играть роль в центральной сенситизации, включая ИЛ6 и ФНО α .

Помимо нарушения сна, на регуляцию восприятия боли в ЦНС могут повлиять и психологические факторы, такие как катастрофизация боли (КБ), — процесс увеличения болевой чувствительности в сознании пациента, создающий ощущение беспомощности перед болью. Больные ОА коленных суставов с высокой КБ имели обширные зоны со сниженным болевым порогом, повышенные показатели временной суммы и сниженный уровень модуляции

обусловленной боли, что указывает на изменение регуляции восприятия боли в ЦНС [25]. КБ также существенно влияет на связь между изменением сна и регуляцией восприятия боли в ЦНС. У пациентов с высокой КБ снижение эффективности сна отчетливо ассоциировалось с нарушением такой регуляции. В то же время у больных с низкой КБ эффективность сна не коррелировала с показателями центральной регуляции боли.

Изменение восприятия боли может быть обусловлено и депрессией. Больные ОА коленных суставов с наиболее высоким уровнем психологического дистресса (депрессия, негативный аффект, раздражение) имели наиболее низкий болевой порог, максимальные показатели временной суммы и наиболее низкие значения модуляции обусловленной боли, что указывает на изменение механизмов, опосредующих формирование боли в ЦНС [26]. В другом исследовании авторы не выявили ассоциации между негативным аффектом и временной суммой, но позитивный аффект ассоциировался со снижением показателей временной суммы, что указывает на улучшение центральной регуляции боли [27].

В современной концепции лечения ОА можно условно выделить три основных направления. Это воздействие на прогрессирование деструкции суставов, подавление периферических механизмов возникновения боли и торможение центральных процессов, участвующих в формировании болевых ощущений. Заметную роль в замедлении развития деструктивных изменений суставов может играть устранение факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ОА. К ним, в частности, относятся избыточная масса тела, изменение оси сустава, нарушение функции мышц, повышенная нагрузка на сустав. Поэтому в современных рекомендациях по ведению больных ОА большое внимание уделяется немедикаментозным методам лечения, включая диетотерапию, направленную на снижение массы тела, ортезирование суставов, занятия лечебной физкультурой, обучение пациентов.

Медленно действующие симптоматические препараты

Особый интерес может представлять применение медикаментов, способных блокировать основные механизмы развития характерной для ОА деструкции хряща. Благоприятный эффект может быть получен благодаря подавлению выработки субстанций, опосредующих разрушение хрящевой ткани, или стимуляции синтеза его компонентов. Основная масса суставного хряща представлена внеклеточным матриксом, состоящим главным образом из коллагена и протеогликанов. Коллагеновые волокна образуют жесткий каркас, определяющий форму хряща. Пространство между ними заполнено протеогликанами, связанными с гиалуроновой кислотой. Молекулы протеогликанов состоят из большого числа глюкозаминогликанов (ГАГ), связанных с белком. ГАГ представлены хондроитина сульфатом (ХС) и кератан сульфатом. Это линейные полимеры, состоящие из повторяющихся молекул N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты (ХТС) или N-ацетилглюкозамина и галактозы (кератансульфат).

ГАГ имеют отрицательный заряд и удерживают большое количество молекул воды. Она составляет более 70% общего веса хряща. При ОА матриксные металлопротеиназы (ММП) и агреканы, которые вырабатываются клетками

воспаленной синовиальной оболочки и хондроцитами, обуславливают постепенное разрушение молекул коллагена и протеогликанов. Ферменты, которые высвобождаются в результате этого разрушения, в свою очередь индуцируют воспалительные изменения синовиальной оболочки и апоптоз хондроцитов. Персистирующее воспаление способствует прогрессированию дегенерации хряща. Потеря протеогликанов приводит к изменению биомеханических свойств хрящевой ткани, что вызывает ее повреждение под действием нагрузки. Простагландины, высвобождающиеся в ходе этого процесса синовиоцитами и хондроцитами, способствуют усилению боли и воспалительных изменений.

Глюкозамин (ГКА) и ХС стали первыми средствами, способными сдерживать развитие таких нарушений. ГКА — один из наиболее распространенных моносахаридов человеческого организма. Он в больших количествах присутствует в суставном хряще и является нормальным компонентом ГАГ хрящевого матрикса и синовиальной жидкости. ГКА входит в состав кератансульфата и представлен в двух формах — сульфата и гидрохлорида. Ранее считалось, что анаболические свойства ГКА обусловлены его участием в синтезе ГАГ в качестве исходного материала. Позднее было описано также его антикатаболическое действие, связанное с подавлением активности катаболических ферментов, включая фосфолипазу А₂, ММП и агреканазы [28]. Эти данные позволяют предположить, что клинический эффект ГКА связан с воздействием на ферменты, которые опосредуют дегенерацию суставного хряща. ГКА по-разному влияет на основные ткани, участвующие в патогенезе ОА. Он способен нивелировать повреждающий эффект ИЛ1 на хондроциты. Его действие на эти клетки может быть обусловлено подавлением передачи сигнала с участием NFκB [29].

Подавление влияния ИЛ1β на хондроциты нивелируется противовоспалительными ферментами, включая синтетазу окиси азота и циклооксигеназу (ЦОГ) 2 [30]. ГКА дифференцированно регулирует тип экспрессии протеинов, индуцируемых ИЛ1β в хондроцитах суставного хряща. Белки, на которые воздействует ГКА, в основном участвуют в передаче сигнала, окислительно-восстановительных процессах, стрессовом ответе и синтезе белков, что может обуславливать противовоспалительный эффект ГКА. Отмечалось также синергичное влияние ГКА и ХС на экспрессию супероксиддисмутазы, что позволяет говорить о мощном воздействии такой комбинации на окислительный стресс.

ГКА оказывает анаболическое действие не только на хондроциты, но и на клетки синовиальной оболочки, в которых он стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, кератансульфата и сульфатированных ГАГ [31]. ГКА также снижает резорбцию костной ткани, повышая соотношение остеопротегерин/RANKL. Этот эффект усиливался при использовании ГКА в сочетании с ХС. В то же время экзогенный ГКА не усиливал синтез ХС в культуре хондроцитов человека. В экспериментах на животных лечение ГКА существенно замедляло прогрессирование ОА [32]. Авторы также показали его способность модифицировать ноцицепцию у крыс. При изучении результатов применения ГКА и комбинации ГКА с ХС отмечено, что комбинированная терапия более эффективно сдерживала прогрессирование гистологических изменений хряща, чем монотерапия ГКА.

ГКА быстро абсорбируется в кишечнике и появляется в системном кровообращении. Его максимальная концентрация

после приема внутрь 1500 мг отмечается через 3 ч. Повышенный уровень ГКА в плазме сохраняется в течение 48 ч после приема. Период полувыведения препарата составляет около 15 ч [33]. Его концентрация в синовиальной жидкости и плазме была сопоставима. Отмечалось избирательное накопление ГКА в хряще при повторном приеме.

ХС представляет собой мукополисахарид с высокой вязкостью. Его молекулярная масса во многом определяет фармакокинетику препарата и колеблется от 50 до 100 кДа. После приема внутрь абсорбируется примерно 90% низко- и 10% высокомолекулярных компонентов. Биодоступность варьирует от 15 до 24%. Абсорбированный ХС в большом количестве накапливается в синовиальной жидкости и хрящевой ткани [34]. Максимальную концентрацию в плазме определить не удается из-за его быстрого расщепления до низкомолекулярных соединений. В печени ХС подвергается гидролизу до моносахаридов. Обычная суточная доза препарата при ОА составляет 1200 мг.

Терапевтический эффект ХС опосредуется его взаимодействием с различными рецепторами, включая CD44, RHAMM и молекулу межклеточной адгезии 1. ХС может индуцировать высвобождение ингибитора рецептора ИЛ1, что способствует снижению активности воспалительного процесса. Кроме того, ХС взаимодействует с интегринами и повышает экспрессию тканевого фактора роста β1, способствуя синтезу высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. ХС уменьшает протеолиз кининогена до брадикинина, а также индуцирует десенситизацию и интернализацию B₂-рецептора брадикинина, блокируя передачу сигнала [35]. В суставном хряще ХС индуцирует выработку протеогликанов, подавляет активность эластазы и катепсина G, а также продукцию ряда протеолитических ферментов [36], что может способствовать замедлению процессов дегенерации хрящевой ткани. Под влиянием ХС происходит уменьшение воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки и пролиферации ее покровного слоя [37]. ХС сам по себе и в комбинации с ГКА способствует уменьшению процессов резорбции субхондральной кости [36].

ГКА и ХС применяются в медицинской практике уже более 40 лет, и в ряде клинических исследований были зафиксированы благоприятные результаты при назначении этих препаратов больным ОА. По данным метаанализов, ГКА и ХС способны достоверно уменьшать боль, связанную с ОА [38, 39]. Учитывая отчетливый анальгетический эффект ГКА и ХС, а также их хорошую переносимость, некоторые авторы предлагают использовать ГКА и ХС в качестве препаратов выбора для лечения ОА [40]. При рентгенографии коленных суставов на фоне лечения ГКА и ХС было зафиксировано достоверное замедление прогрессирования дегенерации суставного хряща [41]. Количественная оценка объема суставного хряща с помощью магнитно-резонансной томографии у больных ОА, получавших ГКА и ХС, показала достоверное замедление дегенерации суставного хряща коленных суставов по сравнению с контролем [42].

Коммерческие препараты ГКА и ХС представляют собой продукты естественного происхождения. ГКА вырабатывается из хитозана и хитинового скелета ракообразных. Для производства ХС используются трахея коровы, свиные уши, хрящ акулы и других рыб.

Не так давно появился еще один препарат, содержащий аминоксахара и ХС, — гидролизат хрящевой ткани морских

рыб (артрофиш¹ — АФ). Его назначают по 2 капсулы 2 раза в день в течение месяца. Через 1 мес этот курс повторяют.

Клиническое испытание АФ проводилось у 28 больных ОА в возрасте от 50 до 55 лет [43]. У 6 из них была I, у 20 — II и у 2 — III стадия ОА. Больные получали АФ по 2 капсулы 2 раза в день в течение 2 мес. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Уменьшение артралгий отмечалось через 2 нед после начала терапии. Максимальный эффект был зафиксирован через 1 мес и в дальнейшем сохранялся на фоне лечения. Через 1 мес после начала лечения исчезала утренняя скованность. На фоне терапии АФ 26 из 28 больных прекратили прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). АФ обеспечивал также существенное улучшение функционального статуса.

Воздействие на периферические механизмы формирования боли

На сегодняшний день НПВП считаются основным средством анальгетической терапии ОА. Их эффект обусловлен снижением активности ЦОГ, участвующей в синтезе простагландинов в очаге поражения. Неселективные НПВП подавляют активность ЦОГ1 и ЦОГ2, селективные воздействуют преимущественно на ЦОГ2. Эти препараты широко используются для лечения заболеваний, сопровождающихся хронической болью. Однако в крупном метаанализе, авторы которого изучали опыт применения НПВП при ОА, было показано, что уменьшение боли на фоне такой терапии составляло в среднем лишь около 10 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале [44]. При этом не наблюдалось различий в эффективности между селективными и неселективными препаратами.

Возможности применения НПВП существенно ограничены из-за риска неблагоприятных реакций (поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, реакции гиперчувствительности) [45]. Эта проблема отчасти решается при назначении НПВП в виде наружных аппликаций. Они могут использоваться при наличии противопоказаний для назначения НПВП внутрь и при недостаточной эффективности такого лечения. Локальная терапия НПВП, как и системное их применение, воздействует на периферические механизмы боли и воспаления. Она обеспечивает снижение активности ЦОГ в мягких тканях. Содержание НПВП в крови при таком лечении в десятки раз ниже, чем при назначении их внутрь [46]. Концентрация диклофенака в синовиальной оболочке коленного сустава после локальных аппликаций не достигала клинически значимого уровня, но в синовии суставов кистей она была значимой [47, 48]. В клинических испытаниях локальные аппликации НПВП по эффективности были сопоставимы с назначением НПВП внутрь [49]. При этом неблагоприятные реакции возникали значительно реже. Единственным исключением было местное применение пироксикама, которое сопровождалось более высоким риском, чем назначение ибупрофена внутрь.

Для наружных аппликаций нередко используется также капсаицин — активный ингредиент жгучего перца, который в основном применяется при невропатической боли, но может быть эффективен и при ОА. Капсаицин стимулирует высвобождение субстанции Р немиелинизированными

С-волокнами. Со временем продолжительная стимуляция приводит к истощению запасов субстанции Р в нейронах и нарушению проведения болевых ощущений [50]. Результаты других исследований позволяют предположить существование более сложного механизма, получившего название «дефункционализация». Авторы этих работ считают, что капсаицин способен нейтрализовать нейрональный мембранный потенциал, снижая экспрессию TRPV1-рецепторов и нарушая транспорт факторов роста [51].

Наиболее частая неблагоприятная реакция на препарат — жжение в зоне аппликации. Результаты экспериментов на мышцах позволяют заподозрить наличие у капсаицина канцерогенных свойств, но клиническая практика не подтверждает эти предположения [52]. В контролируемых испытаниях капсаицин существенно уменьшал боль у больных ревматоидным артритом и ОА, но не улучшал функциональный статус [53]. Эти данные позволяют рекомендовать капсаицин в качестве дополнительного препарата для лечения ОА.

Учитывая сообщения об участии ФРН в развитии гипералгезии, в ряде исследований изучалась эффективность антител к ФРН при ОА. Считается, что они действуют на периферии и не проникают через гематоэнцефалический барьер. T.J. Schnitzer и J.A. Marks [54] проанализировали результаты исследований трех препаратов, содержащих антитела к ФРН (танезумаба, фулранумаба и фазинумаба) при ОА коленных и тазобедренных суставов. Все три препарата превосходили по эффективности плацебо. При этом танезумаб обеспечивал максимальное уменьшение боли по WOMAC в сравнении с применением опиоидов или НПВП. При использовании более высоких доз наблюдалось увеличение числа неблагоприятных реакций в сравнении с плацебо. Они были представлены в основном дизестезиями и парестезиями и в целом носили обратимый характер. При назначении низких доз антител к ФРН частота неблагоприятных реакций была такой же, как и при использовании плацебо, но эффективность лечения оказалась значительно ниже.

Комбинированная терапия танезумабом и НПВП не имела существенных преимуществ по эффективности в сравнении с монотерапией танезумабом и сопровождалась достоверно большим числом неблагоприятных реакций [55]. Частота развития быстропрогрессирующего ОА и потребность в протезировании суставов была выше у больных, получавших танезумаб, в сравнении с плацебо. Принимая во внимание эти данные Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, US FDA) в 2012 г. наложила частичный запрет на исследования, посвященные применению ингибиторов ФРН при ОА. Запрет был снят в 2015 г., после того как были представлены экспериментальные данные о безопасности этих средств.

Воздействие на центральные механизмы формирования боли

В большинстве существующих рекомендаций по лечению ОА в качестве препарата выбора для начала медикаментозной терапии предлагается использовать ацетаминофен (АА). Несмотря на длительное применение в клинической практике, механизм его действия точно не установлен. Ранее считалось, что он влияет на периферические звенья патологического процесса, подавляя активность ЦОГ. Од-

¹Артофиш (ООО «ФармОушен Трейд», Россия).

ОБЗОРЫ

нако противовоспалительный эффект АА у человека в основном нейтрализуется гидропероксидазами. Позднее было показано, что АА может обладать центральным эффектом, действуя на нисходящие серотонинергические пути [56]. АА метаболизируется до каннабиоидного соединения, которое десенсибилизирует центральные ваниллоидные рецепторы. Ранее считалось, что АА может быть сопоставим по эффективности с НПВП. Однако, по данным опубликованного позднее метаанализа, его анальгетический эффект оказался гораздо слабее [57].

К числу препаратов, способных повлиять на центральные механизмы боли при ОА, относятся также ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина. Так, в рандомизированном плацебоконтролируемом испытании дулоксетин обеспечивал существенное уменьшение боли и улучшение функционального статуса у больных ОА коленных суставов [58]. Эти данные нашли подтверждение и в других исследованиях. Поэтому препарат был разрешен для лечения боли при ОА. В то же время при анализе результатов плацебоконтролируемых исследований было показано, что при его назначении повышается частота тошноты, запора, гипергидроза и слабости в сравнении с плацебо. Иногда дулоксетин индуцирует и более тяжелые реакции, такие как серотониновый синдром, особенно при назначении с другими препаратами, влияющими на уровень серотонина [59].

Лечебная физкультура (ЛФК) является одним из основных компонентов лечения хронической боли при ОА. Фи-

зическая нагрузка может стимулировать высвобождение β -эндорфина из гипофиза и гипоталамуса [60]. По данным публикаций, которые анализировались в большом систематическом обзоре, ЛФК при ОА суставов нижних конечностей обеспечивает существенное уменьшение боли и функциональных нарушений [61]. Анальгетический эффект может быть получен и при использовании психологических методов воздействия. М.Т. Smith и соавт. [62] использовали когнитивную поведенческую терапию для лечения больных ОА, страдавших бессонницей. На фоне такой терапии наблюдалось существенное уменьшение боли, которое сопровождалось улучшением сна. Однако модуляция обусловленной боли при этом существенно не менялась.

На сегодняшний день хроническая боль, связанная с развитием ОА, представляет собой серьезную проблему, особенно для развитых стран. Она является ведущим симптомом заболевания, и ее возникновение рассматривается как многокомпонентный процесс, в котором участвует целый комплекс патологических механизмов. Среди них можно выделить изменения, непосредственно обусловленные разрушением хрящевой ткани и связанным с ним реактивным воспалением, а также нарушение периферических механизмов восприятия боли и центральных механизмов формирования болевых ощущений. Вероятно, оптимальный терапевтический эффект может быть получен при уточнении индивидуальных особенностей формирования боли у каждого конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–8. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1545
2. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
3. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50–7. [Zaitseva EM, Alekseeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867
4. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1513–7.
5. Neogi T, Felson D, Niu J, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844. doi: 10.1136/bmj.b2844.
6. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Oct;14(10):1033–40.
7. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):3018–27. doi: 10.1002/art.38778.
8. McKelvey L, Shorten GD, O'Keeffe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem*. 2013 Feb;124(3):276–89. doi: 10.1111/jnc.12093
9. Isola M, Ferrari V, Miolo A, et al. Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Vet Comp Orthop*. 2011;24(4):279–84. doi: 10.3415/VCOT-10-04-0051.
10. Pecchi E, Priam S, Gosset M, et al. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 20;16(1):R16. doi: 10.1186/ar4443.
11. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1852–61. doi: 10.1093/rheumatology/keq188.
12. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain*. 2003 Jul;104(1–2):241–7.
13. König C, Zharsky M, Möller C, et al. Involvement of peripheral and spinal tumor necrosis factor α in spinal cord hyperexcitability during knee joint inflammation in rats. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):599–609. doi: 10.1002/art.38271
14. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, et al. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):535–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201047.
15. Takeshita M, Nakamura J, Ohtori S, et al. Sensory innervation and inflammatory cytokines in hypertrophic synovia associated

- with pain transmission in osteoarthritis of the hip: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Oct;51(10):1790-5.
16. Lee YC, Lu B, Bathon JM, et al. Pain sensitivity and pain reactivity in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar;63(3):320-7. doi: 10.1002/acr.20373.
17. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, et al. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2907-16. doi: 10.1002/art.34466.
18. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Nov;9(11):654-64. doi: 10.1038/nrrheum.2013.
19. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010 Jun;149(3):573-81. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003.
20. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain*. 2015 Jan;156(1):55-61. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022.
21. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000 Oct;88(1):69-78.
22. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1345-54.
23. Monfort J, Pujol J, Contreras-Rodriguez O, et al. Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Med Clin (Barc)*. 2017 Jun 21;148(12):539-547. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.036.
24. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *Pain*. 2014 Aug;155(8):1547-54. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.032.
25. Egsgaard LL, Eskehave TN, Bay-Jensen AC, et al. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. *Pain*. 2015 Jan;156(1):96-107. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000011.
26. Cruz-Almeida Y, King CD, Goodin BR, et al. Psychological profiles and pain characteristics of older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1786-94.
27. Finan PH, Quartana PJ, Smith MT. Positive and negative affect dimensions in chronic knee osteoarthritis: effects on clinical and laboratory pain. *Psychosom Med*. 2013 Jun;75(5):463-70. doi: 10.1097/PSY.0b013e31828ef1d6.
28. Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, Peschard MJ, Anfield M, Richard M, Vignon E: Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):207-12.
29. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290-8.
30. Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N, Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1 β -mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol*. 2001 Apr 15;166(8):5155-60.
31. Igarashi M, Kaga I, Takamori Y, et al. Effects of glucosamine derivatives and uronic acids on the production of glycosaminoglycans by human synovial cells and chondrocytes. *Int J Mol Med*. 2011 Jun;27(6):821-7. doi: 10.3892/ijmm.2011.662. Epub 2011 Mar 31.
32. Wen ZH, Tang CC, Chang YC, et al. Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Sep;18(9):1192-202. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.012. Epub 2010 May 25.
33. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. Epub 2005 Sep 13.
34. Ronca G, Conte A. Metabolic fate of partially depolymerized shark chondroitin sulfate in man. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1993;13 Suppl:27-34.
35. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
36. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117.
37. Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(2):71-6.
38. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
39. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.
40. Алексеева ЛИ. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2015;(1):64-9. [Alekseeva LI. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(1):64-9. (In Russ.)].
41. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
42. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
43. Пивненко ТН, Ковалев НН, Запорожец ТС. Биологически активная добавка к пище «Артрофиш» (в помощь практическому врачу). Москва: Издательский дом Академии Естествознания; 2015. 65 с. [Pivnenko TN, Kovalev NN, Zaporozhets TS. *Biologicheski aktivnaya dobavka k pishche «Arthrofish» (v pomoshch' prakticheskomu vrachu)* [Biologically active additive to food «Arthrofish» (to help the practical doctor)]. Moscow: Izdatel'skii dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. 65 p.]
44. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004 Dec 4;329(7478):1317.
45. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN i dr. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
46. Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):50-61. doi: 10.1177/0091270009336234.
47. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 May;31(5):537-41.
48. Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of

О Б З О Р Ы

- nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jan;268(1):144-51.
49. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. 2009 Jun;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008
50. Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging*. 1995 Oct;7(4):317-28.
51. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. 2011 Oct;107(4):490-502. doi: 10.1093/bja/aer260.
52. Bode AM, Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Res*. 2011 Apr 15;71(8):2809-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3756.
53. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):604-7
54. Schnitzer TJ, Marks JA. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23 Suppl 1:S8-17. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.003
55. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings EL, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1202-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204905.
56. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008 Oct;18(10):915-21. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x.
57. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004257
58. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract*. 2011 Jan-Feb;11(1):33-41. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00401.x.
59. Brunton S, Wang F, Edwards SB, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf*. 2010 May 1;33(5):393-407. doi: 10.2165/11319200-000000000-00000
60. Nijs J, Kosek E, Van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES205-13.
61. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 20;347:f5555. doi: 10.1136/bmj.f5555.
62. Smith MT, Finan PH, Buenaver LF, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, active placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1221-33. doi: 10.1002/art.39048

Поступила 20.07.2017

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.

Представленная ниже статья посвящена критическому обсуждению недавно опубликованных результатов исследования PRECISION. Как известно, PRECISION — масштабное проспективное исследование, в котором сравнивалась частота развития кардиоваскулярных осложнений при использовании целекоксиба, напроксена и ибупрофена у больных с исходно повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Оно вызвало огромный интерес и широкий резонанс в мировом медицинском сообществе, в том числе и в нашей стране.

Редакция

Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений?

Довгань Е.В.

ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия
214018, Смоленск, просп. Гагарина, 27

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее назначаемых лекарственных средств в мире и, как и любое лекарственное средство, могут вызывать развитие нежелательных лекарственных реакций. Поскольку в настоящее время НПВП, относящиеся к группе коксибов, довольно широко применяются в клинической практике, изучению безопасности именно этого класса препаратов уделяется самое пристальное внимание.

В статье проанализированы результаты одного из наиболее масштабных исследований, посвященного изучению безопасности НПВП, — PRECISION, целью которого была оценка сердечно-сосудистой безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с остеоартритом и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; ибупрофен; напроксен; PRECISION.

Контакты: Валерий Евгеньевич Довгань; dovganrus@mail.ru

Для ссылки: Довгань ЕВ. Результаты исследования PRECISION: удалось ли ответить на вопрос, насколько безопасны коксибы в сравнении с «традиционными» нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений? Современная ревматология. 2017;11(3):129–131.

Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events?

Dovgan E.V.

Smolensk Regional Clinical Hospital
27, Gagarin Prospect, Smolensk 214018

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most prescribed drugs worldwide and, like any medication, can cause adverse drug reactions. Since NSAIDs belonging to the group of coxibs, are quite commonly used in clinical practice now, the study of the safety of this class of drugs is given the highest priority.

The paper analyzes a largest-scale PRECISION study of the safety of NSAIDs, the aim of which was to assess the cardiovascular safety of celecoxib versus that of ibuprofen and naproxen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; ibuprofen; naproxen; PRECISION.

Contact: Valery Evgenyevich Dovgan; dovganrus@mail.ru

For reference: Dovgan EV. Results of the PRECISION study: Could an answer be given to the question of how safe coxibs versus traditional NSAIDs are in treating patients at high risk for cardiovascular events? *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):129–131.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-129-131>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее широко назначаемым в мире лекарственным средствам. Например, в США ежегодно выписывают более 100 млн рецептов на НПВП [1]. Несмотря на наличие большого количества различий, все представители НПВП объединены общим механизмом действия, который заключается в нарушении синтеза различных простаноидов за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) либо простагландин-Е₂-синтетаза.

Все НПВП могут приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). И если еще 10–15 лет назад

наиболее часто регистрировались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то в настоящее время в связи с широким использованием высокоселективных НПВП (например, коксибов) на первый план выходят НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [2]. Публикация результатов исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) буквально перевернула представления о безопасности НПВП и заставила по-новому взглянуть на проблему кардиоваскулярных (КВ) НЛР, возникающих на фоне применения НПВП [3, 4]. Данные о неблагоприятном влия-

ДИСКУССИЯ

Таблица 1.

Характеристика пациентов, включенных в исследование PRECISION (по [1] с изменениями)

Характеристика	Целекоксиб (n=8072)	Напроксен (n=7969)	Ибупрофен (n=8040)
Возраст, годы	63±9,5	63,3±9,4	63,2±9,4
ИМТ	32,7±7,3	32,6±7,3	32,5±7,4
Прием аспирина в настоящее время, %	45,8	45,8	46,2
Категория КВ-риска, %: первичная профилактика вторичная профилактика	76,9 23,1	77,6 22,4	77,2 22,8
СД в анамнезе, %	35,2	34,7	35,9
АГ в анамнезе, %	78	77,1	78,4
Дислипидемия в анамнезе, %	62,9	62,3	62,2
Курение в настоящее время, %	20,9	20,5	20,9
Применение статинов в настоящее время, %	54,1	54,0	53,6
Уровень САД, мм рт. ст.	125,3±10,5	125,0±10,6	125,4±10,4
Уровень ДАД, мм рт. ст.	75,5±8,0	75,4±8,0	75,5±7,9
Уровень креатинина, мг/дл	0,9±0,23	0,9±0,22	0,9±0,22

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление.

нии коксибов на ССС, полученные в исследовании VIGOR, позднее были подтверждены и другими авторами [4]. Результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали связь между риском КВ-осложнений и дозой препарата. Так, в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) была выявлена прямая зависимость между риском смерти от КВ-осложнений (инсульт, инфаркт миокарда или сердечная недостаточность) и дозой целекоксиба: при назначении препарата в суточной дозе 400 и 800 мг отношение рисков (ОР) составляло 2,3 и 3,4, соответственно [5]. Вместе с тем есть данные, свидетельствующие о том, что ОР развития КВ-осложнений на фоне применения коксибов может быть еще более высоким и достигать 8 [4].

Результаты метаанализа, в котором изучался риск развития КВ-осложнений у пациентов, получавших «традиционные» НПВП или коксибы, свидетельствуют о том, что часть «традиционных» НПВП (прежде всего, диклофенак и ибупрофен) также могут повышать риск НЛР [6]. Так, в этом метаанализе показано, что лишь напроксен в дозе 500 мг 2 раза в сутки не увеличивал риск развития КВ-осложнений, в то время как другие «традиционные» НПВП его повышали [6].

Проанализировав результаты клинических исследований, с 2005 г. регуляторные органы (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США — Food and Drug Administration, FDA, Европейское медицинское агентство — European Medicines Agency, EMA) требуют, чтобы в инструкциях по медицинскому применению всех НПВП содержалась информация о возможном увеличении риска КВ-осложнений, при этом коксибы вообще не должны назначаться пациентам с заболеваниями ССС [4]. Несколько позднее ЕМА распространило аналогичные ограничения и на применение диклофенака и ибупрофена (высокие дозы) [7].

Результаты исследований, продемонстрировавших неблагоприятное влияние коксибов на ССС, и требования регуляторных органов способствовали проведению долгосрочного проспективного исследования безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с ос-

теоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА) — PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen) [1]. Это исследование проводилось с октября 2006 г. по июнь 2014 г. на базе 926 центров из 13 стран и включало более 24 тыс. пациентов (90% из них страдали ОА) [1]. Среди рандомизированных пациентов 77% получали препараты для первичной профилактики осложнений со стороны ССС, а 23% проводилась вторичная профилактика. Наряду с этим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин, НДА) для профилактики КВ-осложнений принимали 46% включенных в исследование пациентов. В то же время публикация не содержит информации об использовании других препаратов для лечения и профилактики заболеваний ССС (за исключением статинов), что затрудняет оценку адекватности их терапии и не позволяет проанализировать потенциальные лекарственные взаимодействия [1] (табл. 1).

Наиболее важным результатом исследования явилось отсутствие значительных различий в частоте осложнений со стороны ССС у пациентов всех трех групп. При этом у пациентов, получавших целекоксиб, частота конечных точек (смерть от патологии ССС, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) была даже ниже, чем у пациентов, принимавших препараты сравнения (2,3% против 2,5% при использовании напроксена и 2,7% — ибупрофена; табл. 2).

Однако после публикации результатов PRECISION в декабре 2016 г. появился ряд статей, указывающих на довольно серьезные ограничения данного исследования, ставящие под сомнение выводы, сделанные авторами этой работы [4, 8].

Во-первых, авторы позиционируют данное исследование как «исследование с участием пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны ССС», однако в него включали пациентов с невысоким КВ-риском: более 75% пациентов получали первичную профилактику; среднее артериальное давление не превышало 126/76 мм рт. ст., что подтверждается низкой частотой (примерно 1% в год) развития осложнений со стороны ССС.

ДИСКУССИЯ

Таблица 2. Основные результаты исследования PRECISION (популяция Intention-to-Treat; по [1] с изменениями)

Результат	Целекоксиб (n=8072)	Напроксен (n=7969)	Ибупрофен (n=8040)
Конечные точки	2,3	2,5	2,7
Серьезные события со стороны ССС	4,2	4,3	4,8
Серьезные ЖКТ-события	1,1	1,5	1,6
Серьезные события со стороны почек	0,7	0,9	1,1
Госпитализация по причине ХСН	0,6	0,6	0,6
Госпитализация по причине АГ	0,3	0,4	0,5
Смерть от любых причин	1,6	2,0	1,8

Примечание. Данные представлены в процентах. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

можно, связана с тем, что эти препараты назначали в более высоких дозах.

В-третьих, на протяжении исследования 69% пациентов прекратили прием исследуемого препарата, а 27% были из-под наблюдения (follow-up), что не позволяет в полной мере оценить безопасность препаратов [4]. Наряду с этим низкий уровень комплаентности и большой процент выбывших больных несколько затрудняют подтверждение гипотезы «не хуже» («noninferiority») для целекоксиба [8].

Еще одним моментом, заслуживающим внимания, является проблема нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, около 45% пациентов в каждой группе получали НДА. В то же время известно, что ибупрофен может снижать кардиопротективный эффект НДА за счет конкурентного связывания с ЦОГ1 тромбоцитов. Комбинация этих препаратов может рассматриваться как потенциально нежелательная и даже опасная [9, 10]. У целе-

Во-вторых, обращает на себя внимание то, что, согласно протоколу исследования, суточная доза целекоксиба составляла 100 мг 2 раза в сутки, напроксена — 375 мг 2 раза в сутки, а ибупрофен назначали в дозе 600 мг 3 раза в сутки. В ходе последующих визитов врачи могли повышать дозу препаратов у пациентов с РА: целекоксиба — до 200 мг 2 раза в сутки, напроксена — до 500 мг 2 раза в сутки, ибупрофена — до 800 мг 3 раза в сутки. У пациентов с ОА разрешалось увеличивать дозу напроксена и ибупрофена, но не целекоксиба. В итоге средние суточные дозы целекоксиба, напроксена и ибупрофена составили 209 ± 37 ; 852 ± 103 и 2045 ± 246 мг соответственно [1]. В связи с этим необходимо помнить, что ранее проведенные исследования показали, что ОР возникновения серьезных КВ-осложнений для целекоксиба в суточной дозе 200 мг равен 0,95, а при повышении дозы до 400 и 800 мг/сут — уже 1,29 и 2,96 соответственно [8]. Таким образом, в данном протоколе изначально была выбрана наиболее безопасная доза лишь для целекоксиба, но не для препаратов сравнения, и более высокая частота развития НЛР на фоне терапии напроксеном и ибупрофеном, воз-

можно, связана с тем, что эти препараты назначали в более высоких дозах. В-третьих, на протяжении исследования 69% пациентов прекратили прием исследуемого препарата, а 27% были из-под наблюдения (follow-up), что не позволяет в полной мере оценить безопасность препаратов [4]. Наряду с этим низкий уровень комплаентности и большой процент выбывших больных несколько затрудняют подтверждение гипотезы «не хуже» («noninferiority») для целекоксиба [8].

Еще одним моментом, заслуживающим внимания, является проблема нежелательных лекарственных взаимодействий. Так, около 45% пациентов в каждой группе получали НДА. В то же время известно, что ибупрофен может снижать кардиопротективный эффект НДА за счет конкурентного связывания с ЦОГ1 тромбоцитов. Комбинация этих препаратов может рассматриваться как потенциально нежелательная и даже опасная [9, 10]. У целе-

ЛИТЕРАТУРА

1. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
2. Grigoriou A, Ibrahim F, Chaabo K, et al. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):763-4. doi: 10.1093/rheumatology/kev386. Epub 2015 Nov 24.
3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8.
4. Patrono C, Baigent C. Coxibs, Traditional NSAIDs, and Cardiovascular Safety Post-PRECISION: What We Thought We Knew Then and What We Think We Know Now. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Aug;102(2):238-245. doi: 10.1002/cpt.696. Epub 2017 May 26.
5. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. Epub 2005 Feb 15.
6. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
7. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480.
8. FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2017 Jan 10;135(2):113-115. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026324. Epub 2016 Nov 13.
9. Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol*. 2009 Jul;157(6):931-4. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00243.x. Epub 2009 May 19.
10. FDA. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. 2006. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm125222.htm>
11. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

Поступила 3.08.2017

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