

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

А.М. Ли́ла, д.м.н., профессор, 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
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
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

A.M. Lila, 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
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
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**

2018, том 12, № 2

Современная
ревматология.
2018;12(2):1–106

Подписано в печать
20.05.2018
Отпечатано
в типографии
«Print-House»
Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИИ

Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А.

Лихорадка неясного происхождения в ревматологии	4
---	---

Ананьева Л.П.

Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии	12
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Кортаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н.

Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению	22
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е.

Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации	36
--	----

Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Лиля А.М.,

Богданов А.Н., Божкова С.А., Багрецова А.А., Носков С.М., Грунина Е.А.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов	44
---	----

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды	50
--	----

Древаль Р.О.

Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом	58
---	----

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е.

Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы	64
---	----

Егорова О.Н., Белов Б.С.

Панникулит: ревматологические аспекты	73
---	----

Духанин А.С.

Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога)	79
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.

Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом	88
--	----

Бекетова Т.В., Сыгырта В.С., Чичасова Н.В.,

Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С., Котенко О.Н.

Артрит как манифестное проявление системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: трудности диагностики	93
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Денисов Л.Н., Платова А.И., Меншикова И.В., Лиля А.М.

Остеоартрит — аспекты фармакотерапии	97
--	----

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Алекберова З.С., Бижанова Д.А.

Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность	103
--	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Gordeev A.V., Savushkina N.M., Galushko E.A.

Fever of unknown origin in rheumatology	4
---	---

Ananyeva L.P.

Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica	12
---	----

CLINICAL GUIDELINES

Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Chamurlieva M.N.

Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment	22
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Reier I.A., Karateev A.E.

Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations	36
--	----

Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A.,

Lila A.M., Bogdanov A.N., Bozhkova S.A., Bagretsova A.A., Noskov S.M., Grunina E.A.

Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis	44
---	----

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids	50
---	----

Dreval R.O.

Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets	58
---	----

REVIEWS

Karateev A.E.

Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem	64
--	----

Egorova O.N., Belov B.S.

Panniculitis: rheumatological aspects	73
---	----

Dukhanin A.S.

Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view)	79
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Agafonova E.M., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva D.G., Erdes Sh.

Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis	88
---	----

Beketova T.V., Sygyrta V.S., Chichasova N.V.,

Frolova N.F., Stolyarevich E.S., Kotenko O.N.

Arthritis as a clinical manifestation of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: diagnostic difficulties	93
---	----

PHARMACOTHERAPY

Denisov L.N., Platova A.I., Menshikova I.V., Lila A.M.

Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy	97
--	----

NEW DIAGNOSTIC TECHNIQUES

Alekberova Z.S., Bizhanova D.A.

Behcet's disease: reproductive function and pregnancy	103
---	-----

Лихорадка неясного происхождения в ревматологии

Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А.

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

В статье рассмотрено современное состояние проблемы лихорадки неясного происхождения (ЛНП). Освещены основные этапы изучения данного вопроса с подробным описанием происходивших со временем изменений классификационных диагностических критериев, этиологических вариантов и клинических признаков отдельных видов ЛНП. Представлен дифференциально-диагностический алгоритм ведения больных ЛНП, проанализирована диагностическая ценность наиболее значимых лабораторных и инструментальных методов обследования. Описан PPP-синдром как один из возможных этиологических факторов ЛНП. Обозначен круг наиболее частых причин развития ЛНП у пациентов разного возраста. Отмечено, что наиболее частой причиной ЛНП у пожилых больных являются ревматические заболевания.

Ключевые слова: лихорадка неясного происхождения; ревматические заболевания; гипертермия; неинфекционные воспалительные заболевания; позитронно-эмиссионная томография.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Савушкина НМ, Галушко ЕА. Лихорадка неясного происхождения в ревматологии. Современная ревматология. 2018;12(2):4–11.

Fever of unknown origin in rheumatology

Gordeev A.V., Savushkina N.M., Galushko E.A.

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

The article considers the current state of the problem related to fever of unknown origin (FUO). It highlights the main stages of studying this issue with a detailed description of the classification diagnostic criteria, etiological types, and clinical signs of certain types of FUO, which have undergone changes over time. The authors present a differential diagnostic algorithm for managing patients with FUO and analyze the diagnostic value of the most significant laboratory and instrumental studies. PPP-syndrome is described as one of the possible etiological factors for FUO. The circle of the most common of FUO is denoted in patients at different ages. It is noted that rheumatic diseases are the most common cause of FUO in elderly patients.

Keywords: fever of unknown origin; rheumatic diseases; hyperthermia; non-infectious inflammatory diseases; positron emission tomography.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Savushkina NM, Galushko EA. Fever of unknown origin in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):4–11.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-4-11

Человеческий организм, несмотря на изменения окружающей среды, постоянно поддерживает стабильную температуру тела. Это возможно благодаря наличию терморегуляторного центра гипоталамуса и временному смещению установочной точки температурного гомеостаза (УТТГ) на более высокий уровень. Лихорадка представляет собой повышение температуры тела выше нормальных ежедневных значений, связанное с активацией гипоталамуса. Пирогены — вещества, которые вызывают лихорадку. Экзогенные пирогены — микробы, продукты их метаболизма и вырабатываемые ими токсины. Классическим примером экзогенного пирогена является липополисахарид (эндотоксин), который продуцируют все грамотрицательные бактерии. Пирогены, производимые грамположительными организмами, включают энтеротоксины золотистого стафилококка и токсины стрептококков групп А и В. Широкий спектр бактериальных и грибковых агентов вызывает синтез и высвобождение наряду с вирусами пирогенных цитокинов: эндоген-

ных пирогенов, например интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, фактора некроза опухоли и интерферона α . Другими факторами, которые приводят к продукции пирогенов, являются воспалительные процессы, некроз тканей и образование иммунных комплексов. Согласно современной концепции, пирогенные цитокины, поступающие в системный кровоток, индуцируют синтез простагландина E_2 (ПГЕ₂), что приводит к развитию в том числе неспецифических миалгий и артралгий. Некоторым системным ПГЕ₂ удастся избежать разрушения в легких и проникнуть в гипоталамус через внутренние сонные артерии. Повышение концентрации ПГЕ₂ в мозге вызывает смещение УТТГ на более высокий уровень. После этого нейроны вазомоторного центра активируются и запускается процесс вазоконстрикции с последующим сокращением потери кожей тепла. В качестве альтернативного теплосберегающего механизма выступает дрожь, увеличивающая выработку тепла мышцами. Процессы сохранения и производства тепла продолжают до тех пор, пока

ЛЕКЦИИ

температура крови, окружающей гипоталамические нейроны, не начинает соответствовать новым температурным настройкам гомеостаза.

Следует различать лихорадку и гипертермию, при которой УТТГ остается неизменной. Гипертермия характеризуется неконтролируемым увеличением температуры тела, которая превышает возможности организма по теплоотдаче. В отличие от лихорадки при инфекционных процессах, при гипертермии не вырабатываются пирогенные молекулы. Важно также дифференцировать лихорадку неясного происхождения (ЛНП) и гипертермию, которая может быть молниеносной и приводить к смерти в большом проценте случаев из-за отсутствия пределов температурного роста, а также неэффективности жаропонижающих препаратов.

ЛНП продолжает оставаться одной из основных, трудно решаемых диагностических проблем. Выделяют четыре варианта ЛНП: внутрибольничная, нейтропеническая ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ВИЧ-ассоциированная и классическая. Последняя может быть вызвана целым спектром причин: инфекционными, онкологическими, воспалительными заболеваниями, приемом лекарственных препаратов и другими неустановленными факторами [1]. Несмотря на появление в последние десятилетия новых лабораторно-инструментальных методов диагностики, ЛНП часто встречается в наши дни. Возможные причины возникновения ЛНП представлены в табл. 1.

В конце 1940-х годов Н.А. Reimann предложил термин «периодическая болезнь» для группы заболеваний с неустановленным генезом, клиника которых характеризуется болью в животе, артралгиями и рецидивирующей каждые 7 дней лихорадкой. Данный термин был применен также к пациентам с лихорадкой, являющейся ведущим симптомом заболевания [2, 3]. В 1961 г. R.B. Petersdorf и P.B. Beeson [4] дали следующее определение ЛНП: *болезнь продолжительностью от 3 нед и более, сопровождающаяся лихорадкой (температура тела $\geq 38,3^\circ\text{C}$), с неустановленным диагнозом после 1 нед стационарного обследования*. В 1991 г. после появления новых лабораторно-инструментальных методов диагностики, ставших доступными и в амбулаторных условиях, D.T. Durack и A.C. Street [1] предложили изменить последний критерий: лихорадочное состояние может быть классифицировано как ЛНП, если причина его возникновения остается неопределенной *после 3 дней стационарного обследования либо 3 последовательных амбулаторных приемов*. Современные диагностические критерии ЛНП представлены в табл. 2 [5]. Стоит отметить, что прокальцитонинотест не входит в обязательный комплекс обследования для установления диагноза ЛНП.

Выяснение причины ЛНП является крайне сложным. Одно из основных условий успеха — хорошо и тщательно собранный анамнез, полноценное физикальное и комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на выявление провоцирующего агента. При сборе анамнеза особое внимание следует уделять факту посещения отдельных стран, и в первую очередь Африки и Азии. Так, известно, что лихорадка присуща всем тропическим инфекциям, около 40% из которых являются чисто «тропическими», около 35% имеют тенденцию к повсеместному распространению, а причина 25% остается неуточненной. Требуют выяснения случаи употребления сырого мяса или рыбы, непастеризованных молочных продуктов, купания в

пресной воде, контакта с животными, важны также сведения о сексуальных партнерах, соблюдении профилактических мероприятий при посещении экзотических стран. Общий осмотр должен включать скрининг с акцентом на лимфаденопатию, сыпь, вероятные укусы клещей, наличие желтухи и гепатоспленомегалии. Комплекс лабораторного обследования состоит из стандартных общих анализов крови и мочи, биохимического и иммунологического обследований. При этом в случае посещения в последние месяцы тропических климатических зон обязательно проведение дополнительных тестов для определения антигенов к возбудителям малярии. Хотя спленомегалия, гипербилирубинемия и тромбоцитопения — типичные проявления малярии, сочетание этих клинических признаков требует обязательной дифференциальной диагностики с рядом других заболеваний, в частности с лихорадками Денге и Чикунгунья, кишечной лихорадкой, которые чаще всего встречаются после посещения стран Азии, в первую очередь Индии. Случаи поражения лептоспирозом, брюшным и сыпным тифом в настоящее время отмечаются повсеместно, и наличие эозинофилии в общем анализе крови должно в первую очередь заставить врача подумать о гельминтном генезе, особенно шистосомозе (наиболее часто наблюдается на Африканском континенте). Диагностический алгоритм ЛНП представлен на схеме.

В 2009 г. С.М. Mulders-Manders и соавт. провели анализ с целью выделения дифференциально-диагностических признаков, которые могли бы уже на этапе общего осмотра и элементарного лабораторного обследования помочь установить природу ЛНП [6]. В проспективное исследование, длившееся с 1992 по 2007 г., было включено 112 пациентов (средний возраст — $56,5 \pm 11,2$ года), соответствовавших диагностическим критериям ЛНП. Результаты логистического регрессионного анализа, в который вошел 41 клинико-лабораторный параметр, показали, что повышение уровня СРБ >60 мг/л (ОШ 6,0; 95% ДИ 2,5–9,8), концентрация эозинофилов $<40/\text{мм}^3$ (ОШ 4,1; 95% ДИ 2,0–7,3) и ферритина <500 мг/л (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,3–5,2) были независимо связаны с инфекционным генезом ЛНП. Сочетание ≥ 2 перечисленных признаков предсказывало вероятность наличия данного этиологического фактора при ЛНП с чувствительностью, специфичностью, прогностической значимостью положительного и отрицательного ответов 91,4; 92,3; 86,5 и 95,2% соответственно.

Еще одной доказанной и весьма своеобразной причиной возникновения ЛНП является так называемый синдром PPP. В русскоязычной медицинской литературе этот синдром не описан. Связь между заболеванием поджелудочной (Р) железы (острый и/или хронический панкреатит), паникулитом (Р) и полиартритом (Р) впервые была отмечена в 1973 г. Эта клиническая триада была обозначена как синдром PPP [7]. Патогенез синдрома PPP до сих пор неясен. Это редкое заболевание может дебютировать длительной лихорадкой, а паникулит и полиартрит могут долго предшествовать развитию панкреатита или совпадать с ним по времени. Особенностью клинического течения панкреатита является отсутствие или стертая картина собственно абдоминальных симптомов (незначительная кратковременная боль в животе без тошноты и рвоты). Это повышает риск неправильной и поздней диагностики данного заболевания, ухудшая прогноз и приводя к летальному ис-

ЛЕКЦИИ

Таблица 1. Возможные причины развития классической ЛНП

Причины ЛНП	
Инфекционные заболевания:	
неспецифические бактериальные	Эндокардит, абсцесс брюшной полости, аппендицит, дивертикулит, аднексит, эндометрит, абсцесс почек, ксантогранулематозный пиелонефрит, холецистит, холангит, бактериальный гепатит, простатит, инфекции мочеполовой системы, периапикальная гранулема, синусит, мастоидит, внутричерепной абсцесс, эпидуральный абсцесс, абсцесс легкого, медиастинит, микотическая аневризма, инфицирование сосуда катетера, инфицирование сосудистого протеза, септический флебит, остеомиелит, спондилит, инфекционный артрит, инфицирование суставного протеза, инфекционный некроз мышц
специфические бактериальные	Актиномикоз, бартонеллез, бруцеллез, кампилобактериоз, инфицирование <i>Chlamydia pneumoniae</i> , хроническая менингококкемия, эрлихиоз, возвратная лихорадка (<i>Borrelia recurrentis</i>), гонококкемия, легионеллез, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма, мелиоидоз (<i>Burkholderia pseudomallei</i>), инфицирование микоплазмой, пситтакоз, ку-лихорадка (<i>Coxiella burnetii</i>), риккетсиоз, сальмонеллез, инфицирование <i>Spirillum minor</i> , инфицирование <i>Streptobacillus moniliformis</i> , сифилис, туляремия, туберкулез, болезнь Уиппла, иерсиниоз
вирусные	Цитомегаловирусная инфекция, инфицирование вирусом Коксаки, лихорадка Денге, инфицирование вирусом Эпштейна—Барр, хантавирусная инфекция, гепатиты А/В/С/Е, простой герпес, ВИЧ-инфекция, парвовирусная инфекция
грибковые	Аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, инфекция <i>Malassezia furfur</i> , пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jirovecii</i>
паразитарные	Амебиаз, бабезиоз, шистосомоз, эхинококкоз, фасциолез, лейшманиоз, малярия, токсокариоз, токсоплазмоз, трипаносомоз, трихинеллез
Неоплазии:	
онкогематологические	Ангиоиммуобластная лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкопения, злокачественный гистиоцитоз, множественная миелома, миелодиспластический синдром, миелофиброз, лимфоматозный гранулематоз, системный мастоцитоз
солидные опухоли	Большинство солидных опухолей и метастазов могут вызвать лихорадку; наиболее часто — карцинома груди, карцинома толстой кишки, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома легких, карцинома поджелудочной железы, карцинома почек
доброкачественные опухоли	Ангиомиолипома, краниофарингиома, кавернозная гемангиома печени, некроз дермальной опухоли при синдроме Гарднера
Неинфекционные воспалительные заболевания:	
системные РЗ	Острая ревматическая лихорадка, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, криоглобулинемия, дерматомиозит, синдром Фелти, подагра, смешанные болезни соединительной ткани, полимиозит, болезнь отложения пирофосфата кальция, реактивный артрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рецидивирующий полихондрит, синдром Шёгрена, антифосфолипидный синдром
васкулиты	Аллергический васкулит, синдром Черджа—Стросс, гигантоклеточный васкулит, ревматическая полимиалгия, гиперчувствительный васкулит, узелковый полиартериит, артериит Такаясу, уртикарный васкулит, гранулематоз с полиангиитом
гранулематоз аутовоспалительные синдромы	Саркоидоз Хронический гранулематозный синовиит с увеитом и краниальной нейропатией (синдром Блау), болезнь Крона, семейная холодовая крапивница, семейная средиземноморская лихорадка, гемофагоцитарный синдром, гипериммуноглобулинемия D и периодический лихорадочный синдром, синдром Макла—Уэллса и др.
Другие возможные причины	
PPP-синдром, надпочечниковая недостаточность, амилоидоз, сосудистые аневризмы, ангидротическая эктодермальная дисплазия, аномалия развития грудного протока, диссекция аорты, аортоэнтеральная фистула, асептический менингит, миома предсердий, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, болезнь Кастельмана, цереброваскулярные катастрофы, холестеринемия, цирроз, эпилептический статус, рецидивирующая нейтропения, лекарственная лихорадка, болезнь (синдром) Эрлгейма—Честера, мультиформная эритема, узловатая эритема, экзогенный аллергический альвеолит, болезнь Фабри, болезнь Гоше, синдром Хаммена—Рича (острая интерстициальная пневмония), энцефалопатия Хашимото, гематомы, гиперчувствительный пневмонит, гипертиреоз, гипертриглицеридемия, гипоталамический гипопитуитаризм, идиопатический гиперэозинофильный синдром, идиопатическая гидроцефалия нормального давления, синдром Кавасаки, синдром Кикучи, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, малакоплакия, фиброматоз брыжейки, металлическая лихорадка, аллергия на молочный белок, миотоническая дистрофия, феохромоцитома, лихорадка полимерного дыма, постмиокардический кардиосклероз, первичный билиарный цирроз, первичный гиперпаратиреоз, легочная эмболия, забрюшинный фиброз, склерозирующий мезентерит, силиконовая эмболия, аутоиммунный тиреоидит, тромбоз, язвенный колит, недостаточность витамина B ₁₂ , Синдром Фогта—Коянаги—Харады, панникулит Вебера—Крисчена	

Примечание. РЗ — ревматические заболевания. PPP-синдром — клиническая триада, включающая заболевание поджелудочной железы, панникулит и полиартрит.

ходу в 24% случаев. Синдром PPP возникает преимущественно у лиц мужского пола среднего возраста (около 50 лет), злоупотребляющих алкоголем. Заподозрить диагноз можно на основании повышенных уровней сывороточной амилазы и липазы, лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом, высоких

значений СРБ (до 50 норм), а также данных КТ органов брюшной полости с признаками панкреатита. Лобулярный панникулит клинически представляет собой эритематозные красновато-бурые множественные болезненные узелки 0,5–3 см в диаметре с исходом в некротические абсцессы с

ЛЕКЦИИ

Таблица 2. Современные диагностические критерии ЛНП

1. Лихорадка $\geq 38,3$ °C (101 °F) более чем при 3 измерениях

2. Продолжительность болезни не менее 3 нед

3. Диагноз не установлен, несмотря на проведенное комплексное диагностическое обследование, включая (но не ограничиваясь):

- тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр;
- лабораторную диагностику: СОЭ или СРБ, уровень гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов; биохимический анализ крови, в том числе содержание натрия, калия, кальция, креатинина, общего сывороточного белка, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, ферритина, определение антиядерных антител (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), и общий анализ мочи;
- микробиологическое обследование: посев крови (минимум 3 раза), мочи, туберкулиновый кожный тест или анализ на выделение интерферона γ ;
- инструментальное обследование: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости

4. Некое неизвестное состояние с ослабленным иммунитетом:

- нейтропения (количество лейкоцитов $< 1,0 \cdot 10^9$ /л и/или гранулоцитов $< 0,5 \cdot 10^9$ /л) в течение как минимум 1 нед не ранее 3 мес после начала лихорадки;
- инфицирование ВИЧ;
- гипогаммаглобулинемия (IgG $< 50\%$ нормы);
- использование 10 мг преднизолона или эквивалентной дозы глюкокортикоидов (ГК) в течение как минимум 2 нед за 3 мес до начала лихорадки

густым маслянистым (липидным) отделяемым. Очаги поражения локализуются в основном в дистальных отделах нижних конечностей. Суставной синдром характеризуется симметричным или асимметричным полиартритом с преимущественным поражением лучезапястных, пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставов и быстрым развитием рентгенологических изменений. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии суставов кистей уже спустя 3–6 нед после развития полиартрита выявляются признаки «эрозирования», связанные с жировым некрозом и остеоллизом. Дифференциальный диагноз проводят с септическим артритом, подагрой и ранним ревматоидным артритом. Для верификации диагноза исследуют синовиальную жидкость, которая имеет высокое содержание липидов и жидких липидных кристаллов («мальтийский крест»). Особенностью полиартрита при синдроме РРР является отсутствие эффекта стандартной терапии суставного синдрома (ГК и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП). Течение суставного синдрома не зависит от панкреатита, поскольку артрит может сохраняться и развиваться даже после нормализации уровней ферментов поджелудочной железы [8, 9].

При невозможности установить причину ЛНП с помощью стандартных методов проводят дополнительное комплексное обследование, основу которого составляет развернутый иммунологический анализ крови. Это связано с тем, что за последние полвека произошла значительная эволюция причин ЛНП (табл. 3). Как показывают результаты ретроспективного анализа, если 50 лет назад ЛНП наблюдалась преимущественно вследствие инфекционных заболеваний (в среднем 39,6% по сравнению с 30% в наши дни), то в настоящее время отмечается четкая тенденция к нарастанию частоты ЛНП, в основе которой лежат воспалительные заболевания неинфекционного генеза (ВЗНГ; 35,5% по сравнению с 18,7% в 50-е годы XX в.), при этом сохраняются показатели установленных причин развития ЛНП; несмотря на совершенствование методов диагностики, процент ЛНП неуклонно растет (с 9 до 25,7% соответственно) [10].

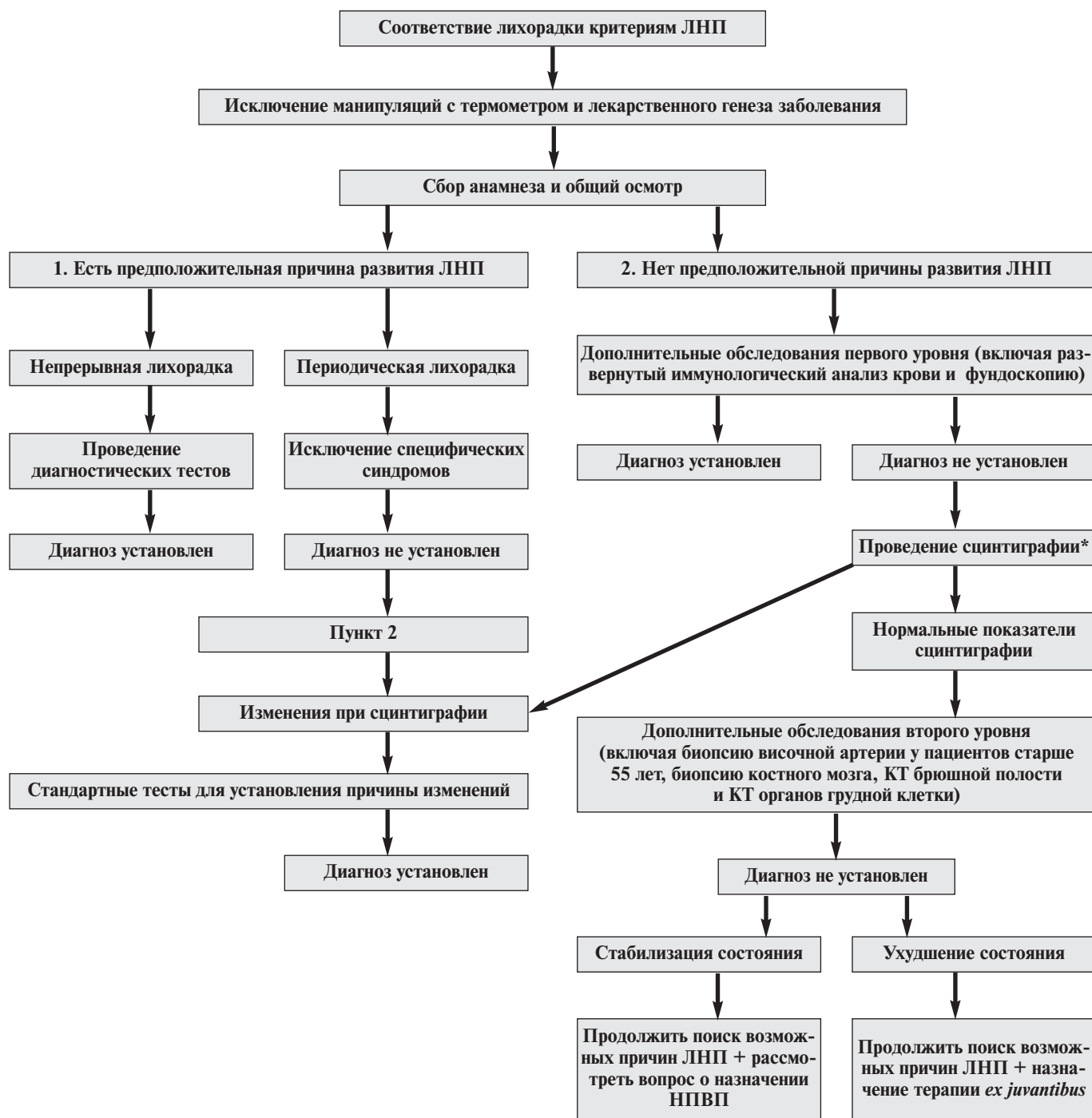
Хотя примерно у 30% пациентов с ЛНП она обусловлена РЗ, в первую очередь васкулитами и гранулематозом, в

диагностическом ряду эти состояния занимают далеко не первую позицию [16]. Значительная часть пациентов имели диагноз хронического воспаления неясного происхождения (ВНП). Последнее следует отличать от ЛНП. В случае ЛНП первым обязательным диагностическим критерием является наличие лихорадки $\geq 38,3$ °C (101 °F), отмеченной не менее чем при 3 измерениях. В случае с ВНП этот критерий заменен на обязательное повышение СОЭ, уровня СРБ или сывороточного амилоида (SAA) в 3 отдельно взятых пробах с вовлечением в патологический процесс минимум 2 органов. Остальные три критерия для ЛНП и ВНП идентичны [17]. Это свидетельствует в пользу того, что повышение температуры тела является необязательным для ВНП.

Группой бельгийских ученых было проведено сравнительное исследование, в которое были включены две сопоставимые по количеству, возрасту и полу группы пациентов — с ВНП и ЛНП ($n=57$). После комплексного обследования процент неустановленных диагнозов был одинаковым для двух групп (39 и 42% соответственно). Основной причиной ВНП стали ВЗНГ, в первую очередь РЗ (16 из 35 случаев с установленным диагнозом), в то время как при ЛНП в качестве этиологического фактора выступали онкологические (10/33), инфекционные (9/33) процессы и только в трети случаев — ВЗНГ (9/33). Значимость ПЭТ как диагностического метода была сопоставима в двух группах и составила 36 и 33% соответственно. Отличительными признаками ВНП, по данным сравнительного анализа, были повышение СОЭ, тенденция к увеличению содержания тромбоцитов в периферической крови и более низкие по сравнению со второй группой уровни АСТ и АЛТ. Также авторы отметили более длительный период до момента установления диагноза при ВНП по сравнению с ЛНП: в среднем 29 против 13 дней ($p=0,009$) [17].

Неуклонный рост заболеваний неинфекционной природы побудил С.М. Mulders-Manders и соавт. [5] провести в 2016 г. глобальный анализ для уточнения частоты выявления за последние десятилетия данной группы заболеваний при ЛНП у пациентов из разных стран. Как было указано выше, все причины ЛНП можно разделить на четыре большие группы: инфекции, онкологические заболевания, ВЗНГ (в

Л Е К Ц И И



* ^{67}Ga , ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченными лейкоцитами либо позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с $^{18\text{f}}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ).

Диагностический алгоритм классической ЛНП

том числе РЗ) и прочие (см. табл. 1). Процентный вклад заболеваний в качестве возможной причины ЛНП зависит от региона проживания. Так, в западных когортах пациентов процентный вклад инфекционных заболеваний значительно меньше, а ВЗНГ — существенно больше по сравнению с другими регионами. В противоположность этому частота выявления ВЗНГ в разных регионах за последние 10 лет примерно одинакова — в среднем 30% [6, 17–29]. Этот показатель не отражает непосредственно частоту РЗ, что связано с несколькими факторами. Во-первых, ВЗНГ могут быть пред-

ставлены не только РЗ, но и аутоиммунными гепатитом, тиреоидитом и т. д. Во-вторых, в ряде случаев диагностика РЗ крайне сложна из-за неполноты клинико-лабораторных данных, соответствующих критериям определенной нозологии, либо из-за необходимости проведения генетических обследований для подтверждения аутовоспалительных синдромов, что делается не всегда, учитывая клинический полиморфизм указанных состояний. Таким образом, часть пациентов, не набирающих достаточного количества баллов для подтверждения того или иного РЗ, автоматически попа-

ЛЕКЦИИ

Таблица 3. Эволюция причин ЛНП за последние 50 лет

Регион, годы, источник	Количество пациентов, n	Диагноз не установлен, n (%)	Диагноз установлен, n (%)	инфекции, %	Причины ЛНП онкологические заболевания, %	ВЗНГ, %	другие, %
США, (1952–1957) [4]	100	9 (9,0)	91 (91,0)	39,6	20,9	18,7	20,9
США (1970–1980) [11]	105	17 (16,2)	88 (83,8)	36,4	37,5	14,8	11,4
Испания (1968–1981) [12]	133	29 (21,8)	104 (78,2)	39,4	25,0	19,2	16,3
Бельгия (1980–1989) [13]	199	51 (25,6)	148 (74,4)	30,4	9,5	31,1	29,1
Япония (1982–1992) [14]	153	18 (11,8)	135 (88,2)	32,6	16,3	34,8	16,3
Нидерланды (1992–1994) [22]	167	52 (31,1)	115 (68,9)	37,4	18,3	33,0	11,3
Турция (1984–2001) [15]	117	16 (13,7)	101 (86,3)	39,6	21,8	28,7	9,9
Бельгия (1991–1999) [23]	223	98 (43,9)	125 (56,1)	25,6	19,2	36,8	18,4
Франция (1999–2005) [24]	144	37 (25,7)	107 (74,3)	30,8	13,1	35,5	20,6

дает в группу с неустановленной причиной ЛНП. Тем не менее это исследование продемонстрировало, что наиболее частыми РЗ у пациентов с ЛНП в западных странах были болезнь Стилла, васкулиты крупных сосудов (включая височный артериит), системная красная волчанка и саркоидоз — соответственно 5; 5; 3 и 2% всех случаев. В восточных странах болезнь Стилла также оказалась наиболее часто встречающимся РЗ при ЛНП — 5%, на втором месте были неклассифицированные васкулиты, ревматическая полимиалгия и системная красная волчанка, частота каждого из этих заболеваний составила около 2% [5].

Рассматривая возможные варианты РЗ в качестве вероятной причины ЛНП, следует помнить, что частота данной патологии зависит от возраста. В 2006 г. опубликовано исследование, целью которого было установить вклад той или иной патологии в генез ЛНП [24]. Авторы проанализировали истории болезни 144 пациентов, госпитализированных в различные городские больницы в 1999–2005 гг. В зависимости от возраста больные были разделены на две подгруппы — до 65 лет и старше 65 лет. Полученные результаты представлены в табл. 4. Сделан вывод о большей вероятности ВЗНГ в качестве причины ЛНП у лиц старше 65 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста. При установлении причины ЛНП и проведении дифференциально-диагностического поиска конкретного РЗ не стоит забывать об особенностях возрастного дебюта того или иного заболевания. Так, средний возраст дебюта системных васкулитов составляет 65–74 года, дерматомиозита (в первую очередь паранеопластического) — 65 лет, склеродермии — 46–53 года, ревматоидного артрита (второй пик) — 64 года, криоглобулинемии — 52 года, ревматической полимиалгии — 67 лет, гигантоклеточного васкулита — 68 лет и т. д.

Очевидна необходимость проведения развернутого иммунологического обследования и фундоскопии в качестве

дополнительного инструмента для уточнения природы ЛНП. Абсолютно у всех пациентов с ЛНП нужно определять антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ). Исследование антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) следует проводить при подозрении на наличие системных васкулитов. Имеются неоднозначные данные о частоте выявления различных антител при ЛНП. Так, в нидерландской когорте больных с ЛНП процент обнаружения АНА/антител к экстрагируемым ядерным антигенам/антител к двуспиральной ДНК/РФ/АНЦА составил 14/1/2/2/6 [22], по данным аналогичного исследования турецких ученых — 22/11/2/4/11 [21]. Максимальная частота выявления АНА и РФ при ЛНП зафиксирована группой греческих ученых: 34 и 38% соответственно [6]. В целом же, хотя обнаружение аутоиммунных антител является довольно типичным для ВЗНГ, их идентификация может оказаться диагностически важной лишь у 2–12% пациентов с ЛНП [23, 30]. Позитивность по АНА может быть полезной у 3–20% пациентов с ЛНП, у большинства из которых впоследствии диагностируется системная красная волчанка [18, 21, 22]. Позитивность по АНЦА оказывается диагностически важной лишь у 2–3% таких больных [18, 22, 27], а определение РФ — у 0,5–2% [21, 22]. Однако нужно проявлять крайнюю настороженность, так как отсутствие аутоиммунных антител не является достоверным признаком отсутствия РЗ. Так, В. Mete и соавт. [30] показали, что у 4 из 39 пациентов с ЛНП и доказанными впоследствии РЗ специфические антитела в периферической крови выявлены не были.

Если невозможно установить причину ЛНП после развернутого иммунологического обследования и исследования глазного дна, рекомендуется проведение сцинтиграфии с ^{67}Ga , ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными лейкоцитами или ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, а при ее неинформативности — дополнительных

ЛЕКЦИИ

Таблица 4. Распределение причин ЛНП в зависимости от возраста пациентов (до 65 лет и старше 65 лет), n (%)

Диагноз	Пожилые пациенты (n=61)	Молодые пациенты (n=83)
Инфекции	9 (14,8)	24 (28,9)
Онкологические заболевания	9 (14,8)	5 (6)
ВЗНГ	22 (36,1)	16 (19,3)
Прочие причины	3 (4,9)	19 (22,9)
Причина не установлена	18 (29,5)	19 (22,9)

обследований второго уровня (включая биопсию височной артерии у пациентов старше 55 лет, биопсию костного мозга, КТ брюшной полости и органов грудной клетки). ПЭТ/КТ и ПЭТ считаются наиболее перспективными диагностическими инструментами у таких пациентов [31, 32]. Крайне интересным и наводящим на размышления представляется анализ данных литературы, опубликованный К. Наукава и соавт. [33]. Так, в различных когортных исследованиях диагностическая ценность ПЭТ/КТ и ПЭТ при установлении причины ЛНП составила лишь 45–67 и 33–69% соответственно, что, однако, превышало эффективность и практическую значимость других инструментальных методов – сцинтиграфии с Ga (27%), сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами (22–26%), рентгенографии грудной клетки (8–10%), КТ брюшной полости (17–20%), КТ грудной клетки (20–33%), биопсии печени (10–12%), биопсии лимфатического узла (46%), биопсии костного мозга (15%). Не стоит проводить ПЭТ/КТ и ПЭТ при нормальных показателях СОЭ и СРБ на протяжении нескольких измерений [18]. Также не следует забывать, что, хотя данный метод высокочувствителен при обнаружении онкологических и воспалительных процессов, он не является дифференциальным маркером этих состояний.

При невозможности установить диагноз после проведения второго этапа дополнительных обследований и сохранении ЛНП рекомендовано назначать в качестве поддерживающей терапии НПВП. Применение антибактериальных,

противотуберкулезных препаратов и ГК нежелательно, за исключением случаев, когда для этого есть четкие показания.

Прогноз ЛНП зависит от ее этиологического фактора и быстроты установления верного диагноза с последующим назначением патогенетически обоснованной терапии. При ЛНП встречаются случаи самоизлечения с полным купированием лихорадки, а также случаи рецидивирующего течения. Как правило, у 2/3 пациентов лихорадка рецидивирует на протяжении

последующих 2 лет, 5-летняя выживаемость составляет не менее 97% [34]. Рецидивирующая ЛНП наблюдается в среднем у 18–42% больных классической ЛНП, длительность интервалов между эпизодами повышения температуры тела составляет как минимум 2 нед. Важно понимать, что рецидивирующая ЛНП не является синонимом периодических синдромов: 43–52% этих больных так и остаются без диагноза, в отличие от пациентов с «постоянной» ЛНП, у которых процент неустановленных диагнозов колеблется от 20 до 25%. Трансформация лихорадки из постоянной в рецидивирующую – неоспоримое свидетельство ошибочности предыдущего диагноза и неэффективности проводимой терапии и может стать предиктором более грозного прогноза [35].

Таким образом, ЛНП – крайне сложное для дифференциального поиска и диагностики состояние. Несмотря на появление первых сведений об ЛНП еще в прошлом веке, совершенствование лабораторно-инструментальных методов ее диагностики и разработку новых препаратов, в настоящее время остается больше вопросов, чем ответов, касающихся этого состояния. Необходимо дальнейшее изучение ЛНП с поэтапной тщательной оценкой данных анамнеза, визуально-функциональных, лабораторных, морфологических и инструментальных показателей у больных в разных регионах мира с сопоставлением полученных результатов. Возможно, накопление данных позволит в будущем разгадать секрет неясного происхождения лихорадки.

ЛИТЕРАТУРА

- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
- Reimann HA. Regularly periodic fever of eleven years duration: report of a case. *Act Med Scand*. 1947;196: 666-73.
- Reimann HA. Periodic disease. *Medicine*. 1947;30:219-45.
- Petersdorf RB, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961 Feb;40:1-30.
- Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Oct; 30(5):789-801. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.005. Epub 2016 Nov 9.
- Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med*. 2010 Apr; 21(2):137-43. doi: 10.1016/j.ejim.2009.11.006. Epub 2009 Dec 6.
- Boswell SH, Baylin GJ. Metastatic fat necrosis and lytic bone lesions in a patient with painless acute pancreatitis. *Radiology*. 1973 Jan;106(1):85-6.
- Ferri V, Ielpo B, Duran H, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritides syndrome successfully treated with total pancreatectomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:223-226. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.019. Epub 2016 Sep 28.
- Azar L, Chatterjee S, Schils J. Pancreatitis, polyarthritides and panniculitis syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):184. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.003. Epub 2013 Sep 27.
- Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1115-35, x-xi.
- Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine (Baltimore)*. 1982 Sep;61(5):269-92.
- Barbado FJ, Vasquez JJ, Pena J, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med*. 1984;15(3):185-92.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med*. 1992 Jan;152(1):51-5.
- Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med*. 1994 Feb;33(2):67-73.
- Tabak F, Mert A, Celik AD, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection*. 2003

ЛЕКЦИИ

- Dec;31(6):417-20.
16. Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015 Jun;15(3):280-4. doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-280.
17. Vanderschueren S, Del Biondo E, Rutters D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med*. 2009 Jul;20(4):415-8. doi: 10.1016/j.ejim.2009.01.002. Epub 2009 Feb 1.
18. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jan;86(1):26-38.
19. Popovska-Jovicic B, Canovic P, Gajovic O, et al. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl*. 2016 Jan;73(1):21-5.
20. Yu KK, Chen SS, Ling QX. Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Dec 15;7(12):5862-6. eCollection 2014.
21. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int J Infect Dis*. 2008 Jan;12(1):71-9. Epub 2007 Jul 12.
22. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 Nov;76(6):392-400.
23. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1033-41.
24. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-8.
25. Mansueto P, Di Lorenzo G, Rizzo M, et al. Fever of unknown origin in a Mediterranean survey from a division of internal medicine: report of 91 cases during a 12-year-period (1991-2002). *Intern Emerg Med*. 2008 Sep;3(3):219-25. doi: 10.1007/s11739-008-0129-z. Epub 2008 Feb 9.
26. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, et al. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis*. 2012 Jan;44(1):18-23. doi: 10.3109/00365548.2011.603741. Epub 2011 Sep 5.
27. Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, et al. Fever of unknown origin in the 2000s: evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Med*. 2014 Sep;43(9):233-40. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.026. Epub 2014 Jun 28.
28. Hu Y, Lu H, Zhang Y, et al. Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *Biosci Trends*. 2008 Feb;2(1):44-6.
29. Alavi SM, Nadimi M, Zamani GA. Changing pattern of infectious etiology of fever of unknown origin (FUO) in adult patients in Ahvaz, Iran. *Caspian J Intern Med*. 2013 Summer;4(3):722-6.
30. Mete B, Vanli E, Yemisen M, et al. The role of invasive and non-invasive procedures in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Med Sci*. 2012;9(8):682-9. doi: 10.7150/ijms.4591. Epub 2012 Oct 1.
31. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis*. 2001 Dec;1(5):326-33.
32. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multicentre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 May;34(5):694-703. doi: 10.1007/s00259-006-0295-z. Epub 2006 Dec 14.
33. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci*. 2012 Oct;344(4):307-16.
34. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996 Mar 25;156(6):618-20.
35. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Dec;21(4):1189-211, xi.

Поступила 27.04.2018

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.

Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии

Ананьева Л.П.

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

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется избыточным фиброзом кожи и внутренних органов. ССД склонна к хроническому течению и прогрессированию, сопровождается ухудшением качества жизни, трудоспособности и имеет неблагоприятный прогноз.

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) — одна из самых частых причин смерти, обусловленной ССД. В лекции рассмотрены клинические и лабораторно-инструментальные особенности ИПЛ при ССД. ИПЛ, ассоциированное с ССД, встречается у 65–80% больных и отличается большим разнообразием по степени тяжести и склонности к прогрессированию. У большинства больных фиброзирующий процесс в легких возникает в первые годы болезни, носит ограниченный характер и прогрессирует медленно. Тяжелое поражение легких с быстрым прогрессированием развивается только в 10–15% наблюдений.

Для оценки поражения легких при ССД используют функциональные легочные тесты, определение диффузионной способности легких, эхокардиографию с доплеровским анализом, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легких с морфологическим исследованием биоптатов, а также катетеризацию правых отделов сердца. Лучший метод выявления ИПЛ — МСКТ, так как рентгенография органов грудной клетки имеет низкую чувствительность на ранних стадиях болезни.

Лечение ИПЛ проводят в соответствии с рекомендациями ACR/EULAR (2017), ведущую роль играют иммуносупрессивные препараты — циклофосфан и микофенолата мофетил. В настоящее время проходят испытания антифибротические препараты (пирфенидон, нинтеданиб).

Ключевые слова: системная склеродермия; интерстициальное поражение легких; диагностика; иммуносупрессанты.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; ananieva@irramn.ru

Для ссылки: Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная ревматология. 2018;12(2):12–21.

Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica

Ananyeva L.P.

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

Scleroderma systemitica (SDS) is an autoimmune connective tissue disease characterized by excessive fibrosis of the skin and viscera. SDS is prone to be chronic and progressive, is accompanied by the deterioration in quality of life and working ability and has an unfavorable prognosis. Interstitial lung disease (ILD) is one of the most common causes of death due to SDS.

The lecture deals with the clinical and laboratory instrumental features of ILD in SDS. SDS-associated ILD occurs in 65–80% of patients and is highly diverse in the degree of severity and the tendency to progression. In the majority of patients, the fibrous process in the lung occurs in the early years of the disease, is limited and progresses slowly. Severe lung damage with rapid progression develops only in 10–15% of cases. Evaluation of lung damage in SDS includes pulmonary function tests, lung diffusing capacity determination, Doppler echocardiography analysis, multispiral computed tomography (MSCT) of the chest, bronchoalveolar lavage, lung biopsy with morphological examination of its specimens, as well as right heart catheterization. The best technique for detecting ILD is MSCT, as chest radiography has a low sensitivity in the early stages of the disease. IPL is treated in accordance with the 2017 ACR/EULAR guidelines; the leading role is played by immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. Antifibrotic drugs (pirfenidone, nintedanib) are being tested now

Keywords: scleroderma systematica; interstitial lung disease; diagnosis; immunosuppressants.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; ananieva@irramn.ru

For reference: Ananyeva LP. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):12–21.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-12-21

Поражения респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (СИРЗ) включают в себя широкий спектр клинических синдромов и

симптомов. К основным проявлениям собственно СИРЗ относят поражение плевры и воздухоносных путей, интерстициальные пневмонии, диффузные альвеолярные геморрагии

и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ). Течение СИРЗ нередко сопровождается осложнениями и сопутствующей легочной патологией, вторичной по отношению к основному заболеванию. Трудности курации пациентов с СИРЗ связаны с возникновением легочных инфекций, лекарственно-обусловленных легочных процессов, опухолей, а также сопутствующих заболеваний — хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, бронхиальной астмы и др.

Поражение легких при системной склеродермии (ССД)

ССД — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим избыточным фиброзом кожи и внутренних органов, вазоспастическими реакциями (феномен Рейно) с фиброинтимальной пролиферацией микрососудов [1]. ССД склонна к хроническому течению и прогрессированию, сопровождается ухудшением качества жизни и трудоспособности и имеет неблагоприятный прогноз. У пациентов с ССД общая выживаемость с момента установления диагноза значительно ниже, чем в популяции, сопоставимой по полу и возрасту. Так, в конце XX в. выживаемость 5 лет при этом заболевании составляла 77,9%, 10 лет — 55,1% [2].

К концу прошлого столетия изменилась структура летальности, связанной с ССД. Если до 1980-х гг. ведущей причиной смерти была почечная недостаточность, вызванная острой нефропатией («склеродермическая почка», или острый ренальный криз), то в последние десятилетия лидирующую позицию занимает легочная патология — **ЛАГ** и **интерстициальное поражение легких (ИПЛ)**. На долю этих состояний приходится 60% смертей, непосредственно связанных с ССД [3].

Наряду с поражениями легких, причиной которых является собственно ССД, для этого заболевания характерны вторичные рестриктивные нарушения, вызванные значительным уплотнением кожи и/или слабостью дыхательных мышц, желудочно-пищеводный рефлюкс и аспирация, вторичные изменения, обусловленные поражением сердца, а также комбинация первичных и вторичных легочных состояний. Инфекционные осложнения (пневмония, абсцедирование) при ССД возникают реже, чем при других системных ревматических заболеваниях. В то же время наблюдается более частое развитие рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск возникновения злокачественных новообразований легких у больных ССД в 3–5 раз выше, чем в популяции.

Диагностика поражения респираторного тракта при ССД

Выявление поражения легких при ССД требует детального обследования и включает в себя функциональные легочные тесты (ФЛТ), определение диффузионной способности легких (ДСЛ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплеровским анализом, компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легких с морфологическим исследованием биоптатов, а также катетеризацию правых отделов сердца.

При ССД часто наблюдается поражение респираторного тракта. Так, отклонения от нормы в ФЛТ отмечаются у 40–75% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки — у 45–55%. В большинстве случаев (70–85%) легочные нарушения выявляются при мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки (МСКТ) [4].

Самые частые проявления поражения респираторного тракта — ИПЛ и ЛАГ, обусловленная васкулопатией сосудов легких. У части пациентов с тяжелым легочным фиброзом также отмечается повышенное давление в легочной артерии, однако легочная гипертензия (ЛГ) у них носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Повышение давления в легочной артерии может быть связано и с поражением сердца, в частности с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка. В редких случаях оно вызвано хронической тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Указанные проявления ССД имеют разные патофизиологические механизмы, клиническую картину, прогноз и требуют разных подходов к терапии. Крайне важно своевременно (до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности) определить вариант легочного поражения у конкретного пациента, так как раннее назначение адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания [5].

Как ИПЛ, так и ЛАГ встречаются при всех клинических формах ССД, однако отмечается ассоциация ИПЛ с диффузной формой болезни, а ЛАГ — с лимитированной формой, особенно у длительно болеющих пациентов. Поражение легких у пациентов с ССД без вовлечения кожи (так называемая висцеральная форма болезни) может быть причиной ошибочного диагноза идиопатической ЛАГ или идиопатической интерстициальной пневмонии. Подобные ситуации возникают и при дебюте ССД с поражения легких, когда в клинической картине определенное время доминирует поражение легких, а симптомы СИРЗ отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимания врача. Такая недооценка «системности» может наблюдаться в дебюте любого СИРЗ. Поэтому у больных с изолированным ИПЛ и/или ЛАГ, особенно женского пола и моложе 50 лет, целесообразно оценить клинические признаки, которые могут свидетельствовать о возможном СИРЗ. При сборе анамнеза важно расспросить пациента о наличии у него проявлений синдрома Рейно, кожных изменений (эритематозные или геморрагические высыпания), артралгий или артрита (припухлость суставов), утренней скованности, проксимальной мышечной слабости, дисфагии, сухости рта и глаз, признаков фотосенсибилизации или фотодерматоза, гематологических нарушений (анемия, лейкоциты и/или тромбоцитопения). Больные могут жаловаться на дисфагию, связанную с гипотонией пищевода на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. При осмотре можно обнаружить такие характерные черты ревматического заболевания, как посинение и/или побеление пальцев (феномен Рейно), отечность кисти, кожные язвочки на кончиках пальцев, мелкие отложения кальция в мягких тканях, «рука механика» (сухая, с трещинами кожа кистей), склеродактилия (уплотнение кожи пальцев рук со сгибательными контрактурами), телеангиэктазии, папулы Готтрона (гиперемия и уплотнение кожи над пястно-фаланговыми и межфаланговыми суставами кистей), участки алопеции, кожные «васкулитные» высыпания, язвы на слизистой оболочке полости рта, припухлость суставов, проксимальная мышечная слабость, эритема и/или периорбитальный отек, «сухой синдром» (ксеростомия/ксерофтальмия) и др. Эти симптомы изолированно или в сочетаниях позволяют заподозрить ССД.

Для ССД характерна циркулирующая аутоантител (аАТ) к определенным («специфичным» для болезни) ядерным аутоантигенам [6]. Частота их обнаружения достигает 95%

ЛЕКЦИИ

при определении методом непрямой иммунофлюоресценции антиядерного фактора, отражающего совокупность всех антиядерных аутоантител. Специфичные для ССД аАТ появляются на самом раннем этапе, до возникновения развернутой клинической картины болезни. Важный факт — циркуляция в крови у больного индивидуального профиля аАТ (часто одного специфичного аАТ), который сохраняется на протяжении всего заболевания. Установлено, что «склеродермические» аАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинико-иммунологических субтипов и могут служить предикторами течения и исхода болезни. Особое значение имеют ассоциации с такими антителами, как антицентромерные антитела (АЦА), антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70) и РНК-полимеразе III. Эти аАТ связаны с определенными клиническими фенотипами. Так, наличие анти-Scl-70 (у 20–40% больных) указывает на диффузную форму болезни, быстропрогрессирующее течение и высокий риск тяжелого ИПЛ, а обнаружение АЦА (у 16–39% пациентов) — на лимитированную форму с длительным изолированным синдромом Рейно с отсутствием тяжелого ИПЛ и поражения почек, но с высоким риском развития ЛАГ. Клинико-иммунологические ассоциации имеют важное значение для установления клинической формы ССД на раннем этапе (диффузная или лимитированная), прогнозирования развития органной патологии (ИПЛ или ЛАГ), определения темпов прогрессирования и прогноза [7]. Важность выявления «склеродермических» аАТ для диагностики ССД подчеркивает то, что они включены в новые классификационные критерии заболевания [8].

ИПЛ при ССД

ИПЛ при ССД можно считать «прототипом» поражения паренхимы легких при всех СИРЗ, так как при этом заболевании наблюдаются все основные закономерности поражения легких в контексте системного заболевания и имеется большое сходство проявлений с таковыми других нозологий. ИПЛ встречается при ССД очень часто (примерно у 80% больных, а по данным аутопсии — у 100%) и отличается большим разнообразием степени тяжести и склонности к прогрессированию.

Морфологическая картина ИПЛ при ССД давно и детально описана, она характеризуется сочетанием процессов воспаления и фиброза. Воспалительный процесс в альвеолах сопровождается избыточной пролиферацией фибробластов, что приводит к разрастанию соединительной ткани в межалвеолярных перегородках, стенках сосудов, периваскулярно, перибронхиально, преимущественно субплеврально и в ба-

зальных отделах. При прогрессировании болезни эти изменения приводят к развитию фиброза паренхимы и в ряде случаев — к вторичной ЛГ. После появления в конце XX в. морфологической классификации идиопатических ИПЛ поражения легких при ССД, как и при других СИРЗ, стали рассматриваться в рамках этой классификации.

Проведено не так много исследований морфологического профиля ИПЛ при ССД, однако их данные показали, что интерстициальная болезнь легких в этом случае представлена известным спектром гистологических вариантов ИПЛ. Преобладающим (77%) является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), при которой отчетливо проявляется воспалительный профиль морфологических реакций. Этот морфологический тип ИПЛ более перспективен для антиревматической терапии. Значительно реже (11%) встречается гистологический вариант с преобладанием фибропластических процессов и утратой архитектуры нормальной легочной ткани — обычная интерстициальная пневмония (ОИП), плохо поддающаяся современной антифиброзной терапии [9]. При идиопатических ИПЛ пациенты с НСИП имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с ОИП. В отличие от идиопатических ИПЛ при ССД гистологический тип не определяет прогноз, поэтому биопсия легких не используется для оценки морфологического типа ИПЛ, а применяется в сложных случаях дифференциальной диагностики с другими заболеваниями или осложнениями, в первую очередь инфекционными.

Клиническая картина и течение ИПЛ при ССД

Во многих наблюдениях ИПЛ долгое время протекает бессимптомно. Клиническая картина ИПЛ при ССД мало специфична. При физикальном обследовании обычно отмечаются одышка разной степени выраженности, непродуктивный кашель со слизистой мокротой. Редко при длительном течении можно увидеть симптом «часовых стекол» и изменение пальцев по типу «барабанных палочек», расширенные вены шеи и груди, а также цианоз и отеки голеней как проявления правожелудочковой недостаточности. При аускультации характер дыхания преимущественно везикулярный, в нижних отделах нередко выслушивается своеобразная крепитация, напоминающая хруст целлофана, над легочной артерией можно различить акцент II тона.

При изучении клинических проявлений ИПЛ у 113 больных ССД нами было показано, что частота основных симптомов зависит от распространенности поражения легочной паренхимы, определенной по данным МСКТ органов грудной клетки (табл. 1). Крепитация редко выявлялась при

Таблица 1. Частота основных клинических симптомов поражения легких у 113 пациентов ССД с различной распространенностью ИПЛ (n, %)

Признак	Базальные сегменты (n=26)	Нижние доли легких (n=24)	Нижние и средние отделы легких (n=32)	Все отделы легких (n=31)
Одышка	17 (65)*	18 (75)	26 (81)	28 (90)*
Кашель	8 (31)*	7 (29)	17 (53)	21 (68)*
Слизистая мокрота	2 (8)	0	1 (3)	4 (13)
«Барабанные палочки»/«часовые стекла»	0/1 (4)	0/2 (8)	0/3 (9)	3 (10)/5 (16)
Крепитация	3 (11)*	4 (17)	13 (41)	21 (68)*

*p<0,05.

поражении только базальных отделов и чаще всего выслушивалась при выраженных изменениях, охватывающих все отделы легких. Оказалось, что и степень одышки (определенной согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, NYHA) достоверно коррелировала с распространенностью изменений, установленных при МСКТ (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,22$; $p<0,009$) [10].

Первые годы болезни являются определяющими для возникновения и развития висцеритов вообще и ИПЛ, в частности. При естественном течении формирование полиорганного клинического симптомокомплекса происходит примерно на протяжении 5 лет после начала заболевания. Известно, что у большинства пациентов фиброзирующий процесс в легких возникает в первые годы болезни [11]. Наибольшая потеря легочного объема (основной функциональный признак фиброзирующего процесса) наблюдается в первые 2–3 года даже у больных без клинических проявлений поражения легких. Полагают, что после 5 лет заболевания темп прогрессирования висцеральной патологии замедляется. В последующем скорость снижения легочного объема существенно уменьшается, при этом давность болезни становится фактором, позволяющим предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких. Тяжелое поражение легких с быстрым прогрессированием развивается только у 10–15% пациентов, преимущественно с диффузной формой болезни [12]. У многих больных ССД фиброзирующий процесс в легких носит ограниченный характер и прогрессирует медленно, длительно, без клинических проявлений. У таких больных на первый план выходит нарастающая одышка, индуцированная физической нагрузкой, редко — непродуктивный кашель. На ранних стадиях одышка может выявляться даже у пациентов с рентгенологически невыявленным ИПЛ. На более поздних стадиях в нижних отделах легких выслушивается крепитация, которая, появившись, практически не исчезает.

Учитывая неспецифическую клиническую картину ИПЛ и его медленное прогрессирование у большинства пациентов с ССД, а также частое развитие ЛАГ спустя годы после начала ССД для своевременной диагностики поражения легких большое значение приобретают данные инструментальных и лабораторных методов обследования, позволяющих достаточно рано обнаружить тот или иной вариант легочного поражения.

Особенности ИПЛ при ССД по данным МСКТ

Лучшим методом выявления ИПЛ считают МСКТ, так как рентгенография органов грудной клетки не позволяет полноценно диагностировать поражение паренхимы из-за низкой чувствительности [13]. Общая рентгенологическая семиотика поражения интерстиция у больных ССД аналогична таковой при идиопатическом ИПЛ.

Ведущие рентгенологические признаки фиброзирующего процесса в легких:

1) ретикулярные изменения — уплотнение и утолщение внутривдолькового и междолькового интерстиция, отражающие минимальные проявления фиброза паренхимы легких;

2) симптом «матового стекла» — уплотнение паренхимы без нарушения архитектоники легочной ткани, по-видимому, в большей степени характеризующее воспалительные реакции, однако может указывать и на «мягкий» фиброз;

3) симптом «сотового легкого» — структурная перестройка, указывающая на утрату функционально активной легочной ткани, поздняя стадия фиброзирующего процесса.

При ассоциированном со склеродермией поражении паренхимы частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом симптом «матового стекла» определяется у 35–50% больных, а симптом «сотового легкого» — у 30–37%. В целом преобладают признаки фиброза: линейные и ретикулярные изменения, бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), «сотовое легкое». В типичных случаях обнаруживают симптом «матового стекла» в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для морфологического варианта идиопатической НСИП.

Изменения интерстиция часто сочетаются с уплотнением плевры вследствие ее фиброзных изменений. Практически не наблюдается плевральный выпот (экссудативный плеврит). При прогрессировании изменения по типу «матового стекла» могут замещаться грубым фиброзом, приводящим к образованию тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов и кистозной перестройке легочной ткани с формированием «сотового легкого». В поздней стадии заболевания увеличивается площадь интерстициальных изменений.

При ИПЛ, ассоциированном с ССД, встречается преимущественно симметричное поражение, которое у подавляющего большинства пациентов начинается с базальных отделов. Распространение на вышележащие отделы легких происходит значительно реже. Средние и особенно верхние отделы легких практически никогда не вовлекаются изолированно, без поражения нижележащих отделов. Такое восходящее распространение процесса характерно для ССД. Поражение всех отделов легких встречается примерно у четверти больных. Для ССД типично субплевральное расположение начальных признаков фиброзирующего процесса в «плащевой зоне».

Распространенность ИПЛ имеет большое значение при ССД, так как влияет на выживаемость. На основании количественного метода оценки распространенности ИПЛ по данным КТ у пациентов с ССД было показано, что 10-летняя выживаемость при объеме интерстициальных изменений $>20\%$ общей площади легких достоверно ниже, чем при распространенности ИПЛ $\leq 20\%$ (отношение рисков — 2,28; $p<0,0005$) [14]. В последующем этот подход был использован О.А. Мооре и соавт. [15], которые подтвердили, что распространенность интерстициальных изменений в легких $>20\%$ ассоциировалась с трехкратным повышением риска ухудшения и смерти.

МСКТ позволяет выявить у больных ССД характерные симптомы. Количественные (*распространенность*) и качественные (*симптом «матового стекла», фиброз*) рентгенологические параметры имеют важное значение для определения терапевтической тактики. Поэтому необходимо углубленное обследование таких пациентов с использованием МСКТ в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ. Проведение МСКТ грудной клетки показано больным с впервые установленным диагнозом ССД, в первую очередь носителям анти-Scl-70 (поскольку АЦА редко выявляются у больных ИПЛ и практически никогда не ассоциируются с его прогрессированием).

На рис. 1 представлены выраженные изменения, выявленные при МСКТ органов грудной клетки у больной 61 года, страдающей ССД и впервые обратившейся в клинику ФГБНУ

ЛЕКЦИИ

«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» через полтора года после появления феномена Рейно. Несмотря на небольшую давность заболевания, можно видеть значительные и обширные изменения: уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с обеих сторон, с преимущественным распространением в периферических отделах легких; мелкие узелки центрилобулярного уплотнения в субплевральных отделах легких; утолщение междолькового и интрадолькового интерстиция. Такой процесс имеет неблагоприятный прогноз.

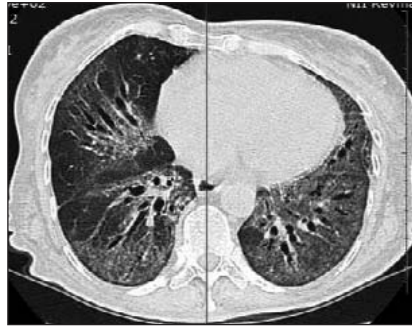


Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки больной 61 года. Выраженные признаки ИПЛ при небольшой давности ССД

ФЛТ для оценки ИПЛ у больных ССД

Важными способами оценки легочной функции являются такие ФЛТ, как спирометрия и бодиплетизмография. С помощью *спирометрии* измеряют объем воздуха, проходящего через дыхательные пути при вдохе и выдохе, статический объем легких — жизненную емкость легких, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и динамический объем (объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁). Один из основных показателей спирометрии — ФЖЕЛ, характеризующий объем воздуха, полученный при форсированном выдохе. Его снижение рассматривают как индикатор рестриктивных нарушений при ИПЛ (при нормальных значениях ОФВ₁). Рестриктивные расстройства вентиляции вызваны жесткостью фиброзированных легких, т. е. патологически низкой их податливостью («сморщенное легкое» — уменьшение объема легких и объемной скорости воздушного потока). Однако снижение жизненной емкости легких не является точным показателем рестрикции и может наблюдаться также при хронической обструктивной болезни легких и эмфиземе.

Бодиплетизмография — более комплексный метод, который позволяет оценить остаточный и общий объем легких, резистентность воздушных путей и другие показатели.

Еще одно стандартное неинвазивное исследование для оценки газообмена в легких — *определение ДСЛ*, которая является основным показателем проницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны. Снижение ДСЛ означает уменьшение и повреждение поверхности, через которую происходит газообмен в легких (интерстициальные заболевания легких, патология сосудов легких, эмфизема и др.). ДСЛ как наиболее ранний функциональный показатель патологии легких начинает снижаться еще до развития рестриктивных нарушений, является ранним маркером поражения легких как при интерстициальных заболеваниях, так и при ЛАГ и коррелирует с тяжестью болезни в обоих случаях.

Важно понимать, что риск прогрессирования ИПЛ выше у больных с низкими показателями ФЛТ при первом обращении. Наблюдение 60 больных с ранней стадией ССД в течение 3–5 лет показало негативное значение исходно сниженной ФЖЕЛ [16]. Быстрое уменьшение и низкий уровень ДСЛ (>40%) ассоциируются с повышением летальности. Снижение и ФЖЕЛ, и ДСЛ в ранней стадии заболевания (до 5 лет) — предиктор плохого прогноза ССД. На прогрессирующее течение ИПЛ при ССД указывают не только низкие значения ФЖЕЛ и ДСЛ (<70%) при первом обращении,

но и диффузная форма болезни, пожилой возраст, мужской пол, распространенное легочное поражение по данным МСКТ, наличие изменений по типу «сотового легкого», снижение ФЖЕЛ и/или ДСЛ на ≥10% в течение года, наличие анти-Scl-70, а также гистологический тип (ОИП).

Таким образом, всем пациентам с ССД, которым ранее не проводилось углубленное исследование легких (КТВР органов грудной клетки, определение ДСЛ), а также больным с впервые установленным диагнозом для получения детальной информации о состоянии легких на первом этапе

обследования рекомендуется выполнять ФЛТ. При выявлении функциональных нарушений в качестве второй степени проводится КТВР органов грудной клетки. Если выявлены признаки ИПЛ при КТВР и рестриктивные нарушения при выполнении ФЛТ, необходимо динамическое наблюдение для оценки активности патологического процесса и решения вопроса о лечении. В случае изолированного снижения ДСЛ показана ЭхоКГ для исключения ЛАГ.

Лечение ИПЛ

Основная цель фармакотерапии ССД — уменьшение повреждения вследствие воспаления и аутоиммунных реакций, восстановление сосудистого гомеостаза, улучшение качества соединительной ткани и уменьшение фиброзных изменений. К задачам терапии относят: снижение активности и подавление прогрессирования болезни, профилактику и лечение синдрома Рейно и других проявлений и осложнений васкулопатии, а также профилактику и лечение висцеральных проявлений болезни.

Ведущую роль в лечении ИПЛ, ассоциированной с ССД, играют иммуносупрессивные препараты. В последние годы внедряются также пересадка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АГСК) и трансплантация легких или комплекса «сердце — легкие», появляются антифибротические препараты.

В 2016 г. были опубликованы рекомендации ACR/EULAR по фармакотерапии прогрессирующего системного склероза, представляющие собой обновленные рекомендации EULAR по фармакотерапии ССД 2009 г. [17]. Как и в версии EULAR 2009 г., эти рекомендации сгруппированы по системам органов или наиболее значимым клиническим синдромам, включая ИПЛ. В новых рекомендациях появились важные дополнения, повысился уровень доказательности некоторых положений и расширился арсенал воздействий. Так, увеличился перечень вазоактивных препаратов для лечения синдрома Рейно, ишемических язв и ЛАГ, включена трансплантация АГСК. Уже после выхода обновленных рекомендаций появились результаты закончившихся клинических испытаний иммуносупрессивной терапии, а также новые данные об антифибротических препаратах. В 2016 г. были опубликованы рекомендации Британской ассоциации ревматологов [18], а в 2017 г. — отечественные клинические рекомендации по ревматологии, которые составлены с учетом международных рекомендаций [19].

ЛЕКЦИИ

Для лечения ИПЛ применяются иммуносупрессивные препараты — циклофосфамид (ЦФ), микофенолата мофетил (МФМ), а также азатиоприн (АЗА) и циклоспорин А (ЦсА).

Течение ИПЛ при ССД значительно варьируется по степени тяжести и темпам прогрессирования. У многих больных поражение легких протекает относительно доброкачественно, без явного прогрессирования, поэтому не во всех случаях ИПЛ необходимо активное лечение. При выборе терапии следует учитывать общую клиническую активность заболевания, ведущую органную патологию, исходную тяжесть ИПЛ и очевидный риск прогрессирования. Показаниями для назначения иммуносупрессантов при ИПЛ у больных ССД являются выраженное снижение функции легких при первом обращении (ФЖЕЛ $\leq 70\%$), снижение ФЖЕЛ и/или ДСЛ на $\geq 10\%$ за предшествующие 3–6 мес, распространенность процесса $>20\%$ объема легких (по данным МСКТ), отрицательная динамика при МСКТ грудной клетки, а также дебют заболевания с ИПЛ.

Назначение активной терапии рассматривается также при небольшой давности ССД (первые 5 лет) в связи с высокой вероятностью развития ИПЛ, особенно в случаях диффузной формы, при обширном кожном поражении (высокий кожный счет), при позитивности по анти-Sc170, у лиц мужского пола. Алгоритм наблюдения за больными ССД с ИПЛ приведен на рис. 2.

Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает ЦФ (уровень доказательности А). Эффективность ЦФ (достоверные различия по ФЖЕЛ с плацебо) подтверждена рядом клинических испытаний, однако эффект расценивается как довольно скромный. Так, в двойном слепом проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ; $n=158$, длительность лечения — 6 мес, длительность наблюдения — 24 мес) после 6 мес лечения ЦФ (ежедневно 2 мг/кг перорально) стабильное состояние сохранялось еще 6 мес. Допускался прием преднизолона в дозе не более 10 мг/сут. В конце следующего года наблюдения сравниваемые группы уже не имели различий по показателям ФЛТ [20]. В другом двойном слепом РПКИ, включавшем меньшее число участников ($n=45$), ЦФ вводили внутривенно из расчета 600 мг/м²/мес в течение 6 мес одновременно с приемом преднизолона 20 мг через день, наблюдение продолжалось 12 мес. Выявлена отчетливая тен-

денция к улучшению ФЖЕЛ у получающих ЦФ, но не отмечено различий по ДСЛ [21].

Единой схемы применения ЦФ нет. Препарат назначают как в таблетках в дозе 1–2 мг/кг ежедневно, так и внутривенно в дозе 500–750 мг/м²/мес в зависимости от эффективности и переносимости (уровень доказательности А). Способ введения ЦФ (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на изменения показателей ФЛТ и частоту побочных реакций. Считают, что длительность курса ЦФ должна быть не менее 6 мес (уровень доказательности С), однако при хорошей переносимости она может составлять 12 мес и более, до стабилизации интерстициального процесса в легких. Недостатками ЦФ, как известно, являются высокая токсичность, угнетение функции гонад и учащение инфекций, что ограничивает его применение.

У пациентов с ИПД при ССД используют также МФМ как для индукционной терапии ИПЛ (в случае непереносимости или неэффективности, в том числе вторичной, ЦФ в сочетании с глюкокортикоидами, ГК), так и для поддерживающей терапии после стабилизации легочного процесса на фоне лечения ЦФ (уровень доказательности А). Начальная доза МФМ — 1000 мг/сут (в два приема), в случае хорошей переносимости ее увеличивают до 2000–3000 мг/сут (в два приема). Недавно закончилось клиническое испытание, в котором сравнивали ЦФ и МФМ [22]. В этом проспективном рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании эффективности и переносимости ЦФ (≤ 2 мг/кг внутрь — 1 год и плацебо — 1 год) и МФМ (≤ 3 г/сут — 2 года) участвовали 142 больных. Первичная точка оценки эффективности — увеличение ФЖЕЛ по сравнению с исходным значением. Достоверных различий в эффективности между группами не было. Внутри групп отмечено значимое улучшение ФЖЕЛ, кожного счета, индекса одышки и данных МСКТ. Переносимость была лучше у получающих МФМ, число серьезных нежелательных явлений (НЯ) не различалось в группах. Это исследование доказало, что лечение ИПЛ с использованием МФМ (2 года) сравнимо по эффективности с терапией ЦФ (1 год), но отличается лучшей переносимостью. Полученные результаты позволяют шире использовать МФМ в клинической практике, однако при подготовке последних рекомендаций по лечению ССД они еще не были известны, поэтому не включены в них.

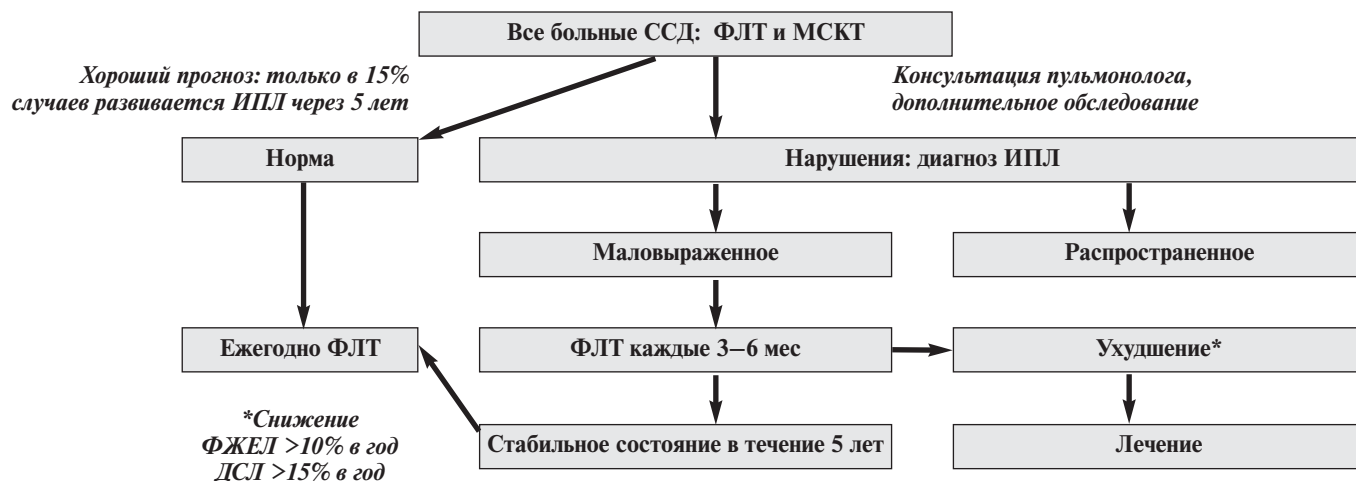


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с ИПЛ при ССД

ЛЕКЦИИ

В случае неэффективности или непереносимости терапии ЦФ и/или МФМ возможно применение АЗА (по 100 мг/сут) или ЦсА (в дозах не более 2,5 мг/кг/сут) в течение 12–18 мес (уровень доказательности С).

ГК традиционно назначают при различных проявлениях ССД, включая ИПЛ, хотя контролируемых исследований такой терапии не проводилось. Большинство клинических испытаний ГК при ССД осуществляется без их отмены, если больные ранее принимали не более 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон). ГК в виде монотерапии или в сочетании с иммуносупрессантами чаще всего используют при прогрессирующем диффузном поражении кожи. ГК показаны также при явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, кардит, ИПЛ, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах (до 15 мг/сут), так как их прием увеличивает риск развития склеродермического почечного криза. Известно, что терапия ГК у больных ССД ассоциируется с более высокой вероятностью острого повреждения почек, чем у пациентов, не использующих ГК. Поэтому при лечении ГК необходим тщательный контроль артериального давления и функции почек. Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза. Опыт длительного применения ГК показал, что ИПЛ прогрессирующего течения редко стабилизируется при приеме малых доз преднизолона (<10 мг/сут), в отношении более высоких доз данные противоречивы. Не выявлено достоверной ассоциации между улучшением показателей легочной функции и приемом высоких доз ГК.

Об эффективности терапии ИПЛ судят по уровню ФЖЕЛ (уровень доказательности А), которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 мес (уровень доказательности В). Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

В основе нового метода лечения – АГСК, включенного в последние рекомендации ACR/EULAR, лежит концепция интенсивной иммуносупрессии с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток. Полагают, что такая «перезагрузка» им-

мунной системы приводит к восстановлению иммунологической толерантности и формированию новой «неаутореактивной» иммунной системы. Этот метод эффективен при тяжелой форме ССД с плохим прогнозом. Трансплантация АГСК целесообразна у пациентов с быстро прогрессирующим течением ИПЛ в первые 2–4 года болезни. Показано, что по эффективности метод превосходит лечение ЦФ, так как меняет (улучшает) естественное течение болезни (уровень доказательности А). Эффективность метода подтверждена в проспективном рандомизированном клиническом испытании ASTIS, которое проводилось более 10 лет в 29 центрах Европы [23]. Испытание носило открытый характер и включило две параллельные группы. Пациентам основной группы (n=79) выполнена АГСК (немиелоаблативный режим кондиционирования, лимфодеплеция антитимоцитарным глобулином, селекция CD34+ из периферической крови). Пациенты второй группы (n=77) получали ЦФ 750 мг/м² 1 раз в месяц на протяжении года. Динамическое наблюдение длилось не менее 3 лет, в среднем – 5,8 года. Первичная конечная точка определена как «выживаемость 3 года без событий» (смерть или персистенция органной недостаточности). За этот период в группе АГСК произошло всего 22 (27,8%) события, из них 16,5% пришлось на первый год, общая летальность составила 24% (19/79 больных). У пациентов второй группы зарегистрировано 31 (40%) событие, из них в первый год – всего 10,4%, летальность составила 30% (23/7), однако затем ежегодно увеличивалась. Таким образом, трансплантация АГСК привела к увеличению продолжительности жизни. Важно, однако, отметить, что лечение стволовыми клетками при ССД не влияет на необратимые органые повреждения. Летальность, связанная с лечением, высока (10%), поэтому правильный и строгий подбор больных имеет первостепенное значение для выживаемости.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких или комплекса «сердце – легкие» при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого гастроэзофагеального рефлюкса (уровень доказательности С).

Новые направления терапии ССД

В настоящее время наблюдается новый этап в изучении патогенеза ССД: идентифицированы ключевые клетки и конкретизированы пути (сигналы) воздействия на активированные клетки. Эти углубленные представления о механизмах повреждающих реакций способствуют изучению известных таргетных препаратов и поиску новых, предположительно специфичных для ССД, лекарственных средств (табл. 2). В пилотных и клинических контролируемых испытаниях новых лекарственных препаратов у больных ССД получены обнадеживающие клинические результаты. Имеется позитивный опыт применения при ССД абатацепта (АБЦ), ритуксимаба (РТМ), интерферонов, релаксина, ингибиторов тирозинкиназы, антител к

Таблица 2. Некоторые мишени и новые препараты для лечения ССД

Мишень	Препарат
Т- и В-клетки (CTLA4) BAFF (В-клеточный активизирующий фактор) Поверхностные рецепторы В-лимфоцитов: CD20 CD19	АБЦ Белимумаб РТМ Inebilizumab (MEDI-551)
Цитокины: ИЛ6 ИЛ1 ИЛ2Rα, CD25	ТЦЗ Рилонацепт Базиликсимаб
Хемокины: эотаксин 2 (CCL24)	Моноклональные антитела к эотаксину 2 (CM 101)
TGFβ, Ингибиторы тирозинкиназы	Фрезолизумаб Пирфенидон, нинтеданиб
Интерфероны Интерфероны α I типа	Гуманизированные моноклональные антитела к рецептору (MEDI-546)

ЛЕКЦИИ

трансформирующему фактору роста β_1 (TGF β_1) и др. [24]. Испытываются препараты, способствующие подавлению фиброобразования, регулируемого разными механизмами: внутривенный человеческий иммуноглобулин, рапамицин, талидомид, бортезомид, ингибиторы тромбина и др.

Известно, что после применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) наблюдались отчетливое улучшение симптомов артрита и функционального состояния больных ССД с выраженным суставным синдромом воспалительного характера, а также положительная динамика некоторых других проявлений болезни. ГИБП не используются в поздней (терминальной) стадии при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

Серьезное теоретическое обоснование положено в основу клинического применения при ССД ингибитора интерлейкина (ИЛ) 6 *тоцилизумаба* (ТЦЗ). Так, показано, что при ССД повышена выработка ИЛ6 фибробластами и ИЛ6 и ИЛ6R мононуклеарами периферической крови. Уровень ИЛ6 был повышен в сыворотке и биоптатах кожи больных ССД, особенно на ранней стадии заболевания, и коррелировал со степенью активности и общим счетом кожи, уровнем СОЭ, СРБ и иммуноглобулинов. Более того, уровень ИЛ6 имел обратно пропорциональную зависимость с функцией легких и скоростью заживления дигитальных язв. Оказалось также, что прогноз был хуже у больных ССД с высокими концентрациями ИЛ6 в крови. Первый опыт применения ТЦЗ при ССД позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, перекрестных формах ССД с ревматоидным артритом и полимиозитом, с васкулитами [25].

В 2016 г. FDA (Food and Drug Administration, FDA, US FDA — Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США) предоставило ТЦЗ статус «принципиально новое лекарство» для лечения ССД. Данный статус препаратов, предназначенных для лечения серьезных и опасных для жизни заболеваний, позволяет ускорить их включение в клиническую практику. Это способствовало активному изучению ТЦЗ. Показаны его безопасность и хорошая переносимость при ССД. Однако первые результаты двойного слепого клинического исследования (faSScinate), которое длилось 48 нед и включало 43 больных, еженедельно получавших ТЦЗ в дозе 162 мг подкожно, и 44 больных, использовавших плацебо, не показали различий в первичной конечной точке (кожный счет). У 28% больных основной группы и у 7% группы плацебо было отмечено улучшение $\geq 0,22$ по опроснику оценки состояния здоровья (индекс инвалидизации; $p=0,01$). У пациентов, получавших ТЦЗ, наблюдалось заметное (хотя и статистически незначимое) улучшение показателей по глобальной визуальной аналоговой шкале и опроснику функциональной оценки лечения хронического заболевания [26]. Серьезные инфекционные НЯ чаще регистрировались в группе, получавшей ТЦЗ, чем в группе плацебо. В итоге были зафиксированы положительная динамика кожного счета и стабилизация легочной функции, однако результаты этого исследования пока не дают оснований рекомендовать ТЦЗ для использования в широкой клинической практике у больных ССД.

Накоплен большой опыт анти-В-клеточной терапии РТМ (моноклональное антитело к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов — CD20). На фоне лечения РТМ отмечено уменьшение кожного фиброза и стабилизация или улуч-

шение функции легких (уровень доказательности С). У больных ССД РТМ применяют при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами (назначенными по поводу поражения жизненно важных органов), при тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза (уровень доказательности С). РТМ назначают по 2 г внутривенно через 6–12 мес, уменьшая дозу до 1–0,5 г при достижении эффекта. Лечение проводят в течение 2–4 лет. Поскольку В-клетки играют важную роль в патогенезе ССД, их следует рассматривать как перспективную терапевтическую мишень. Хотя имеющийся мировой опыт анти-В-клеточной терапии при ССД пока недостаточен и необходимы качественные клинические исследования, некоторые авторы рассматривают РТМ как альтернативу иммуносупрессантам при лечении ИПЛ у таких пациентов [27].

Одним из перспективных направлений является изучение фиброза при ССД и возможностей воздействия на активированные фибробласты. В центре внимания исследователей находится TGF β — ключевая молекула при фиброзирующих заболеваниях. На различных моделях фиброза блокирование TGF β приводит к предупреждению развития или уменьшению выраженности фиброза. Так как у пациентов с ССД в коже и легочной ткани увеличена экспрессия генов, регулируемых TGF β , была высказана гипотеза о том, что блокада TGF β может дать терапевтический эффект. На разных стадиях находится изучение блокаторов TGF β : фрезолимуаба (*fresolimumab*, или GC-1008), пирфенидона — малой молекулы, частично действующей через сигнальные пути TGF β , и др.

Наиболее интересные результаты получены при изучении *фрезолимуаба*, который является высокоаффинным нейтрализующим антителом, воздействующим на все три изоформы TGF β . Было проведено пилотное открытое проспективное исследование у 15 больных диффузной ранней ССД (в течение 12 нед), в котором применяли следующие оценки эффективности: кожный счет; биопсию кожи до и во время лечения; окраску на миофибробласты и экспрессию генов-маркеров регуляции TGF β (thrombospondin 1, cartilage oligomeric matrix protein). На фоне лечения отмечено быстрое и достоверное уменьшение кожного счета, который четко коррелировал со скоростью и степенью снижения уровня кожных биомаркеров фиброза [28]. Экспрессия генов, которые регулируются TGF β , снижалась в кожных биоптатах на 3–4-й неделе после лечения. При сравнении с другими клиническими исследованиями скорость снижения кожного счета была беспрецедентной. По данным семи плацебоконтролируемых клинических испытаний ($n=429$), при естественном течении ранней диффузной ССД среднее улучшение кожного счета составило от 2,9 до 3,4 балла за 6 и 12 мес. На фоне лечения фрезолимуабом зафиксировано снижение этого показателя на 5,1; 6,3 и 8 баллов на 4-й, 7-й и 11-й недели лечения. Авторы делают вывод о том, что быстрое снижение экспрессии генов, регулируемых TGF β , происходит параллельно клиническому улучшению в ответ на терапию и четко указывает на участие этого фактора в патогенезе ССД.

Пирфенидон — антифиброзный агент с противовоспалительными свойствами, включающими торможение синтеза провоспалительных цитокинов и ингибирование клеточной воспалительной пролиферации. Пирфенидон снижает уро-

ЛЕКЦИИ

вень TGF β 1, ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление путем снижения синтеза, освобождения и транслокации рецептора фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β и других факторов воспаления. Среди плейотропных эффектов пирфенидона — также способность подавлять образование гидроксильных свободных радикалов и оказывать прямое или косвенное действие на коллаген I, PDGF, ИЛ6, ИЛ13, ИЛ12, фибронектин, HSP47 и ICAM1. Пирфенидон замедляет прогрессирование идиопатического легочного фиброза, что доказано в трех высококачественных клинических испытаниях. При длительной терапии пирфенидоном подтверждено снижение риска прогрессирования и смерти от идиопатического легочного фиброза на 30%. В настоящее время пирфенидон рекомендован при легком и умеренно выраженном идиопатическом легочном фиброзе.

Проводится клиническое испытание пирфенидона при ССД (LOTUSS), в которое включено 65 больных. При оценке результатов через 16 нед терапии было установлено, что частота и профиль побочных явлений оказались сходными с таковыми у больных идиопатическим легочным фиброзом (тошнота, головная боль, слабость). Частота НЯ составила 97%, из них связанных с лечением — 68%, отмена из-за НЯ — 9,5%. Средние значения ФЖЕЛ и ДСЛ (% от должного) значимо не изменились, однако у больных, исходно принимавших МФМ, получены достоверные различия [29]. Исследования продолжаются.

Большой интерес вызывает группа антифиброзных препаратов, относящихся к ингибиторам тирозинкиназы (има-

тиниб, нилотиниб, десатиниб и нинтеданиб). Препараты этой группы блокируют с-абелсонкиназу (abelson tyrosine kinase) — основную сигнальную молекулу TGF β , а также тирозинкиназную активность рецептора профиброзного фактора роста — PDGF, значительно снижая синтез коллагена и других белков межклеточного матрикса. Блокаторы тирозинкиназы оказывают отчетливое антифиброзное действие и при ССД: наблюдались уменьшение кожного синдрома и улучшение легочной функции при ИПЛ.

Иматиниб имел плохое соотношение польза/риск — отмечено большое количество НЯ и отказов от лечения.

Нинтеданиб недавно зарегистрирован в России для лечения идиопатического легочного фиброза. Теоретические предпосылки и общие патогенетические черты идиопатических ИПЛ и ИПЛ при ССД (активация фибробластов, аккумуляция миофибробластов, отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса) послужили основанием для начала РПКИ III фазы SENSICIS. Это испытание длительностью 52 нед будет направлено на оценку эффективности и переносимости нинтеданиба при ИПЛ у больных ССД [30]. Планируется включить в исследование 520 пациентов.

Заключение. Курацию пациентов с ИПЛ при ССД необходимо осуществлять с учетом степени распространенности процесса, выраженности рентгенологических симптомов и функциональных нарушений. К препаратам первой линии относят иммуносупрессанты — ЦФ и МФМ. Клинические испытания новых лекарственных средств позволяют надеяться, что уже в ближайшем будущем возможности лечения пациентов с ИПЛ расширятся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 341–57. [Guseva NG. Sistemnaya Sklerodermiya. V kn. Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57.]
2. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2246–55.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):940–4. Epub 2007 Feb 28.
4. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol.* 2006 Sep-Oct;35(5):388–94.
5. Nichtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM.* 2010 Feb;103(2):109–15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.
6. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54(1):86–99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
7. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016 May;15(5):417–26. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007. Epub 2016 Jan 20.
8. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An ACR-EULAR collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jun 15;165(12):1581–6.
10. Теплова ЛВ, Ананьева ЛП, Лесняк ВН и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3): 41–7. [Teplova LV, Anan'eva LP, Lesnyak VN, et al. Scleroderma systematica with interstitial lung lesion: comparative clinical characteristics with patients without lung lesion. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(3):41–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-442
11. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep;37(9):1283–9.
12. Steen VD, Medsger AT. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov; 43(11):2437–44.
13. Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr; 64(4):519–24. doi: 10.1002/acr.21583.
14. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1; 177(11):1248–1254. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC
15. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan;52(1):155–160. doi: 10.1093/rheumatology/kes289.
16. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP,

ЛЕКЦИИ

- Ziakas PD, et al. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug 15;55(4):598-602.
17. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
18. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906-10. doi: 10.1093/rheumatology/kew224. Epub 2016 Jun 9.
19. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
20. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
21. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3962-70.
22. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25.
23. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
24. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2011 Feb;38(2):289-96. doi: 10.3899/jrheum.100361. Epub 2010 Nov 1.
25. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2408-12. doi: 10.1093/rheumatology/keq275. Epub 2010 Sep 5.
26. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016 Jun 25;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Epub 2016 May 5.
27. Lee JJ, Pope JT. Diagnosis and management of systemic sclerosis: a practical approach. *Drugs.* 2016 Feb;76(2):203-13. doi: 10.1007/s40265-015-0491-x.
28. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest.* 2015 Jul 1;125(7):2795-807. doi: 10.1172/JCI77958. Epub 2015 Jun 22.
29. Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1672-9. doi: 10.3899/jrheum.151322. Epub 2016 Jul 1.
30. Distler O, Brown KK, Distler JHW, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 106(4):75-81. Epub 2017 Jun 29.

Поступила 22.04.2018

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

Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

Коротаяева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости псориатическим артритом (ПсА), увеличивается число случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации.

ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, множественного внутрисуставного остеолита, спондилита, часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Важными аспектами профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, успешной терапии являются ранняя диагностика ПсА у больных псориазом (Пс), а также своевременная консультация пациента ревматологом.

Раннее назначение патогенетически обоснованной терапии ПсА позволяет снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, Пс), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Данные рекомендации разработаны совместно ревматологами и дерматовенерологами с целью улучшения диагностики ПсА у больных Пс и своевременного назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит; диагностика; лечение; клинические рекомендации.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаяева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаяева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22–35.

Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu., Gubar E.E., Chamurlieva M.N.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

In recent years, there has been a considerable rise in the incidence of psoriatic arthritis (PsA) and an increase in the number of cases of its severe course, which leads to the marked deterioration of quality of life (QL), to disability and early disability.

PsA is characterized by its chronic progressive course, the development of joint destruction and ankylosis, multiple intra-articular osteolysis, spondylitis and frequently accompanied by various comorbidities. The important aspects of the prevention of joint functional disorders and erosion and their successful therapy are early diagnosis of PsA in patients with psoriasis (Ps) and timely consultation with a rheumatologist.

The early use of pathogenetically sound therapy for PsA reduces the likelihood of irreversible damage to the joints, spine, and viscera in these patients. The main goal of PsA pharmacotherapy is to achieve remission or minimal activity of a disease (arthritis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, and Ps), to slow or prevent radiological progression, to increase life expectancy, to improve QL for patients, and to lower the risk of comorbidities.

These guidelines have been worked out jointly by rheumatologists and dermatovenereologists in order to improve the diagnosis of PsA in patients with Ps and to timely initiate adequate therapy.

Keywords: psoriatic arthritis; diagnosis; treatment; clinical guidelines.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlemail.com

For reference: Korotaeva TV, Korsakova Yu.L., Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):22–35.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35

Определение и эпидемиология

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом (Пс).

ПсА относят к подгруппе периферических спондилоартритов (СПА), в клинической картине которых наблюдается

главным образом воспаление периферических суставов (артрит), энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), часто в сочетании с поражением аксиального скелета (спондилит, сакроилиит) [1].

Согласно МКБ-10, заболевание обозначается следующими шифрами: М07* Псориатические и энтеропатические артропатии; М07.0* Дистальная межфаланговая псо-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 1. Клинические формы ПсА

Клинические формы ПсА	Основная характеристика
Дистальная	Преимущественное поражение ДМФС кистей и стоп. Классическое изолированное поражение ДМФС кистей и/или стоп наблюдается у 5% больных ПсА. Вовлечение ДМФС наряду с другими суставами часто встречается при других клинических вариантах ПсА
Асимметричный моно-, олигоартрит	Отмечается у большинства больных ПсА (до 70%). Обычно поражаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые суставы, а также ПМФС кистей и стоп, ПлФС, ПяФС, при этом общее ЧПС ≤ 4
Ревматоидоподобная	Симметричный полиартрит. Наблюдается у 15–20% пациентов с ПсА. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при РА. Часто можно видеть асимметричный полиартрит ≥ 5 суставов
ПсСп изолированный или в сочетании с периферическим артритом	Характеризуется воспалительным поражением позвоночника, КПС, аналогичным таковому при АС, часто (около 50% случаев) сочетается с периферическим артритом, редко (2–4%) отмечается изолированный спондилит
Мутилирующий артрит	Редкая клиническая форма ПсА, выявляется у 5% больных, характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп с формированием «телескопической» деформации, укорочения, разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. В то же время локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПсА

Примечание. ДМФС — дистальные межфаланговые суставы; ПМФС — проксимальные межфаланговые суставы; ПлФС — плюснефаланговые суставы; ПяФС — пястно-фаланговые суставы; ЧПС — число припухших суставов; РА — ревматоидный артрит; ПсСп — псориатический спондилит; КПС — крестцово-подвздошные сочленения; АС — анкилозирующий спондилит.

риатическая артропатия (L40.5+); M07.2* Псориатический спондилит (L40.5+); M07.3* Другие псориатические артропатии (L40.5+).

ПсА выявляют у 6,25–48% больных Пс [2]. По данным популяционных исследований, в разных странах заболеваемость ПсА составляет 3–8/100 тыс., распространенность — 0,001–1,5%. В 2013 г. общая заболеваемость ПсА среди взрослого и детского населения Российской Федерации достигала 12,4 на 100 тыс., а показатель впервые выявленных случаев — 2,0 на 100 тыс [3]. По данным статистического учета, в госпитальной когорте больных с тяжелыми формами Пс (в анализ включено 890 пациентов) ПсА зарегистрирован в 34% случаев [4].

Учитывая наличие суставных жалоб у 30% больных Пс, а также трудности диагностики ПсА, особенно на ранней стадии, можно предположить, что истинная распространенность ПсА намного выше. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ПсА, при этом важное значение приобретает его ранняя диагностика и терапия, так как уже через 10 лет после установления диагноза социально-экономический статус пациентов значительно снижается, а расходы здравоохранения, связанные с их курацией, возрастают [5].

ПсА может развиваться в любом возрасте, мужчины и женщины болеют одинаково часто, однако псориатический спондилит наблюдается в основном у мужчин. Корреляции между тяжестью Пс и ПсА не выявлено. У большинства пациентов (70%) Пс возникает раньше поражения суставов, у 20% одновременно с ним и у 15–20% ПсА опережает первые клинические проявления Пс [6].

Этиология и патогенез

Этиология ПсА неизвестна, первичная профилактика не разработана. Считают, что заболевание появляется в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды. Отмечается наследственная предрасположенность к развитию как Пс, так и ПсА: более 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих этими

заболеваниями. К внешним факторам относят травму, инфекции, нервные и физические перегрузки. Пс и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6, 12, 17, 23 и хемокины [7]. Ожирение и табакокурение рассматриваются в качестве факторов, повышающих риск развития ПсА у больных Пс [8].

Классификация

В 1973 г. J. Moll и V. Wright [9] были предложены классические критерии ПсА, которые актуальны и в настоящее время. ПсА определен как воспалительный артрит, ассоциированный с Пс и негативный по ревматоидному фактору (РФ), выделено пять форм ПсА в зависимости от клинической картины (табл. 1).

Клиническая картина

К основным клиническим проявлениям ПсА относят периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит. Корреляция между тяжестью Пс и ПсА отсутствует, в отдельных исследованиях отмечено, что ПсА чаще наблюдается у пациентов с более распространенным Пс (>10% площади кожи).

Периферический артрит — в большинстве случаев (до 85%) возникает позже Пс, в 20–15% — до первых признаков Пс, у части больных ПсА и Пс развиваются одновременно. Клинически проявляется болью, припуханием, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки — асимметричное поражение ограниченного числа суставов, часто нижних конечностей, которое со временем может трансформироваться в полиартрит; артрит ДМФС кистей и стоп и редискообразная деформация; осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца); дактилит и сосискообразная деформация пальцев кистей и стоп (рис. 1–7)¹.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Рис. 1. Дистальная форма ПсА. Артрит ДМФС кистей в сочетании с псориазической ониходистрофией (онихолизис) ногтей



Рис. 5. Ревматоидоподобная форма ПсА. Симметричный артрит ПМФС кистей



Рис. 8. Дактилит при ПсА. Равномерное утолщение IV пальца правой стопы с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов над пораженными суставами — сосискообразная деформация



Рис. 2. Осевое поражение суставов кистей при ПсА. Артрит ПяФС, ПМФС и ДМФС II пальца правой кисти



Рис. 6. Артрит ДМФС стоп, редискообразная деформация II пальца правой стопы у больного ранним ПсА в сочетании с псориазом ногтей (онихолизис, онихомадез)



Рис. 9. Энтезит при ПсА. Ахиллобурсит левой стопы — припухание в области прикрепления ахиллова сухожилия к заднему краю пяточной кости



Рис. 3. Асимметричное поражение суставов стоп при ПсА. Артрит 2-го, 3-го ПлФС левой стопы, 3-го левого ПМФС левой стопы, дактилит V пальца правой стопы



Рис. 7. Мутилирующая форма ПсА. Разнонаправленные подвывихи суставов кистей, деформация по типу «шея лебедя» (II, III, IV пальцы правой кисти), укорочение III, V пальцев левой кисти в результате резорбции кости



Рис. 4. Моноартрит I-го межфалангового сустава кисти у больной с Пс ногтей (симптом «наперстка»)

Дактилит (син. — воспаление пальца) — острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся припуханием всего пальца с изменением цвета кожных покровов. Этот типичный признак ПсА в 30% случаев наблюдается на ранних этапах заболевания. Возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинические признаки: боль, цианотично-

багровое окрашивание кожных покровов, плотный отек всего пальца, болевое ограничение сгибания, характерная для ПсА сосискообразная деформация пальца. Дактилит — прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития эрозий суставных поверхностей. Без своевременной терапии приводит к функциональным нарушениям кистей и стоп (рис. 8).

Энтезит — воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезис). По отдельным наблюдениям, энтезит выявляется у 50–60% пациентов. В ряде случаев энтезит — первый симптом заболевания, клинически проявляется болью, иногда припуханием в точках энтезисов. Типичная локализация — место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости (рис. 9), латеральный надмышечек плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости, верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, остистые отростки тел позвонков. Энтезиты пяточных областей, особенно при упорном течении, часто являются причиной функциональных нарушений у больных.

¹На рис. 1–7 представлены собственные наблюдения авторов.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Теносиновит — воспаление сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев кистей и стоп. Клинически характеризуется болью, припуханием по ходу сухожилий, а также ограничением функции (сгибание пальцев).

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — спондилит и/или сакроилиит. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27.

Спондилит — проявляется воспалительной болью в спине (ВБС; критерии ASAS, 2009) и ограничением подвижности в любом отделе позвоночника.

Критерии ASAS для ВБС (2009 г.) [10]

Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью длительностью >3 мес присутствуют 4 из 5 следующих признаков:

- 1) начало в возрасте до 40 лет;
- 2) постепенное начало;
- 3) ночная боль (с улучшением после пробуждения);
- 4) улучшение после физических упражнений;
- 5) отсутствие улучшения после отдыха.

ВБС при целенаправленном опросе выявляется у 65% больных ПсА, но, в отличие от АС, в 60% случаев имеет непостоянный, эпизодический характер.

При ПсА чаще, чем при АС, поражается шейный отдел позвоночника.

Ограничение подвижности позвоночника определяют с помощью измерения **позвоночных индексов**:

- в шейном отделе: расстояние «затылок — стена» или «козелок — стена» (норма <15 см), ротация в шейном отделе (норма >70°);
- в грудном отделе: экскурсия грудной клетки (в сравнении с показателями нормы для соответствующего пола и возраста);
- в поясничном отделе: модифицированный тест Шобера (норма >4 см), боковое сгибание (норма >10 см).

Сакроилиит (воспаление КПС) — характеризуется воспалительной болью в нижней части спины и/или перемежающейся болью в ягодицах. Боль может иррадиировать по задней поверхности бедра, быть кратковременной, по типу «прострела» и «радикулита».

Аксиальное поражение при ПсА имеет ряд особенностей. В 25% случаев сакроилиит и спондилит при ПсА протекают латентно (без боли). Сакроилиит при ПсА, в отличие от АС, — часто асимметричный [11]. Для ПсА характерно медленное рентгенологическое прогрессирование сакроилиита, полный анкилоз КПС на фоне длительного течения заболевания отмечается значительно реже, чем при АС (до 6% пациентов). При ПсА возможно поражение позвоночника (рентгенологические признаки спондилита) без сакроилиита, чего не наблюдается при АС. При ПсА, в противоположность АС, синдесмофиты чаще малочисленны, расположены асимметрично, в случайном порядке, не вдоль «последовательно идущих» позвонков, имеют больший размер и объемную форму, встречаются паравертебральные синдесмофиты (ПВС) — особый вариант обызвествления передней продольной связки позвоночника. ПВС представляют собой широкие грубые оссификаты, которые отстоят от края тела позвонка. Также наблюдаются краевые синдесмофиты (КС) — вертебральные оссификаты, отходящие от края тела позвонка вверх. КС могут образовывать «мостики» между позвонками. КС и ПВС ориентированы вверх (сужения смежного межпозвонкового промежутка не наблюдается). Это отличает их от выявляемых при дегенеративных заболеваниях позвоночника остеофитов (или

спондилофитов), которые ориентированы горизонтально, около измененного диска (сужение межпозвонкового промежутка). Нередко, несмотря на существенные рентгенологические изменения, у больных отсутствуют заметные функциональные нарушения, что также отличает спондилит при ПсА от поражения позвоночника при АС.

Спондилит и сакроилиит могут наблюдаться при любой клинической форме ПсА.

Спондилит при ПсА (син. — псориатический спондилит, ПсСп) диагностируют при выявлении либо клинических, либо рентгенологических признаков аксиального поражения или при соответствии симптомов заболевания классификационным критериям ASAS (2009 г.) для аксиального спондилоартрита (аксСпА):

• **клинические симптомы аксиального поражения:** ВБС (критерии ASAS) и ограничение подвижности в любом отделе позвоночника (определяется при измерении позвоночных индексов);

• **рентгенологические симптомы аксиального поражения** (сакроилиит и/или спондилит):

а) **сакроилиит двусторонний** II стадии или односторонний III–IV стадии (по Kellgren) на обзорной рентгенограмме таза и/или

б) наличие ≥1 синдесмофита или паравертебрального оссификата на рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции и/или поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях;

• **классификационные критерии ASAS (2009 г.) для аксСпА:** диагноз может быть установлен у пациента с хронической болью в спине (продолжительностью ≥3 мес и возрастом начала до 45 лет) на основании двух вариантов признаков:

1) по данным визуализации (рентгенография или магнитно-резонансная томография, МРТ) в сочетании с ≥1 другим признаком СпА

или

2) при наличии HLA-B27 в сочетании с ≥2 другими признаками СпА.

Признаки СпА:

- ВБС;
- артрит;
- энтезит (пяточной области);
- увеит;
- дактилит;
- псориаз;
- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); болезнь Крона, язвенный колит;
- хороший эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- СпА у членов семьи;
- наличие HLA-B27;
- повышение уровня СРБ.

Активный сакроилиит при МРТ диагностируется в режиме T2 STIR. Сакроилиит считается достоверным при наличии одной зоны остеита/отека костного мозга (ОКМ) в области КПС как минимум на двух последовательных срезах или при наличии ≥2 зон ОКМ на одном срезе.

Факторы неблагоприятного прогноза при ПсА:

- полиартрит;
- эрозии суставов;
- потребность в активном лечении при первом визите к врачу;

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- предшествующий прием глюкокортикоидов (ГК);
- увеличение СОЭ и уровня СРБ.

Критерии диагностики

Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), которые разработаны в 2006 г. W. Taylor и соавт. [12]. Критерии показали высокую чувствительность и специфичность (0,987 и 0,914) как на ранней, так и на продвинутой стадии ПсА. Эти критерии позволяют классифицировать болезнь, несмотря на положительный РФ и отсутствие Пс, при наличии типичных признаков ПсА.

Согласно критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥ 3 баллов из следующих пяти категорий, представленных в табл. 2.

Скрининг и ранняя диагностика

Скрининг ПсА осуществляют дерматолог, ревматолог, врач общей практики с использованием скрининговых опросников, путем активного выявления суставных жалоб, характерных клинических и рентгенологических

Таблица 2. Критерии CASPAR

Признак	Балл
1. Псориаз:	
в момент осмотра	2
в анамнезе	1
в семейном анамнезе	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей	1
(точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз)	
3. Отрицательный РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухание всего пальца на момент осмотра	1
в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

признаков поражения суставов, и/или позвоночника, и/или энтезисов.

В 2009 г. G.H. Ibrahim и соавт. разработали опросник PEST (чувствительность — 0,92, специфичность — 0,78), который рекомендуется использовать для выявления ПсА у больных Пс в дерматологических и ревматологических клиниках [13, 14]. В последнее время в Российской Федерации применяется модифицированный опросник mPEST, который отличается высокой чувствительностью и специфичностью (0,77 и 0,69). Для удобства пациентов в опросник PEST включены фотографии, демонстрирующие различные проявления ПсА и Пс.

Для ранней диагностики ПсА разработан алгоритм, который учитывает данные, полученные после заполнения больным опросника mPEST (рис. 10) [15].

ПсА должен быть заподозрен у больного Пс при наличии следующих симптомов:

- ВБС или припухание периферических суставов;
- воспалительная или ночная боль в позвоночнике;
- энтезит (главным образом пяточные области — ахил-

Вопросы mPEST

1) Было ли у вас когда-нибудь припухание сустава/суставов (как показано на фото ниже)? Да Нет


☐ ☐

2) Говорил ли вам когда-нибудь врач, что у вас артрит? Да Нет

☐ ☐

3) Отмечали ли вы когда-либо на ногтях пальцев рук и ног изменения в виде точечных углублений или неровностей (как показано на фото ниже)? Да Нет

☐ ☐

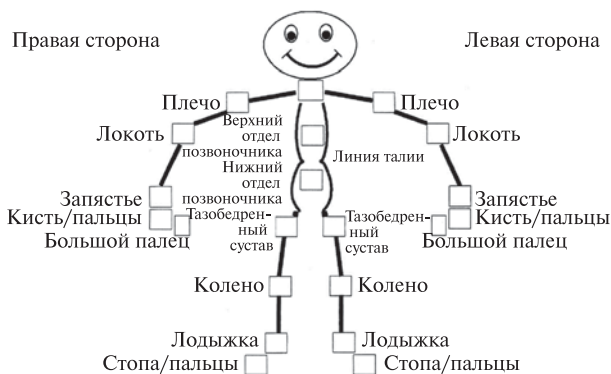

4) Отмечали ли вы когда-нибудь боль в области пятки? Да Нет

☐ ☐

5) Были ли у вас когда-нибудь без видимых причин равномерно припухшие и болезненные пальцы рук или ног (как показано на фото ниже)? Да Нет

☐ ☐


6) На рисунке отметьте суставы, которые вызывали у вас дискомфорт (скованность, припухание или болезненность).



Положительный ответ на каждый вопрос оценивается в 1 балл. Результат PEST ≥ 3 позволяет предположить наличие у больного ПсА.

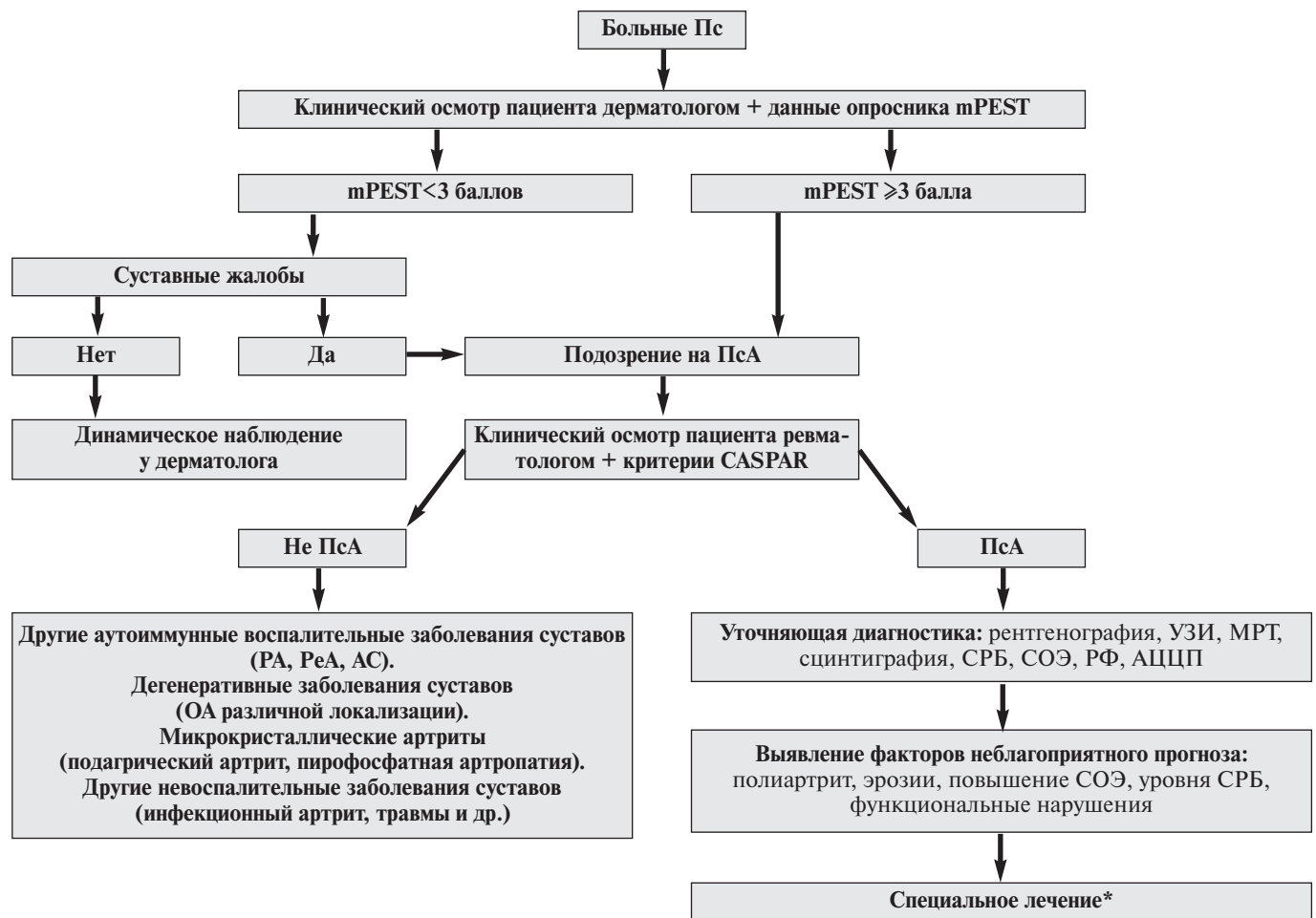
лово сухожилие или плантарная фасция);

- дактилит — припухание всего пальца в момент осмотра или дактилит в анамнезе, зафиксированный ревматологом.

Коморбидность

У больных ПсА отмечается повышенный риск развития таких коморбидных заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ожирение, метаболический синдром, болезнь Крона, гипер-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



*Специальное лечение основных проявлений ПсА проводится в соответствии с актуальными рекомендациями.

Рис. 10. Алгоритм ранней диагностики ПсА. ОА — остеоартрит; АЦЦП — антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; РеА — реактивный артрит

липидемия, ВЗК, ирит, увеит, эписклерит, депрессия, алкоголизм, лимфома, неалкогольное поражение печени (гепатоз).

Специалисты, осуществляющие лечение и наблюдение больных ПсА, должны помнить о возможности развития у них коморбидных заболеваний и при их возникновении своевременно направлять пациентов к профильным специалистам. Не реже раза в год пациентам рекомендуется контролировать уровень липидов и глюкозы в крови, артериальное давление, выполнять электрокардиографическое исследование. Целесообразно разъяснять пациентам необходимость придерживаться здорового образа жизни, который включает регулярные физические упражнения, контроль индекса массы тела (в пределах 18,5–24,5), снижение потребления алкоголя и отказ от курения. По современным представлениям, наличие сопутствующих заболеваний важно учитывать при назначении терапии больным ПсА.

Дифференциальная диагностика

ПсА необходимо дифференцировать с другими воспалительными и дегенеративными заболеваниями суставов: РА, РеА, АС, ОА, микрокристаллическими артритами (подагра, пирофосфатная артропатия; табл. 3). На этапе скрининга и диагностики в крови определяют СОЭ (в мм/ч), уровень

СРБ (в мг/л), наличие РФ высокочувствительным методом (кроме латекс-теста); РФ может выявляться у 10–13% пациентов с ПсА, в этом случае проводят тест на наличие АЦЦП.

При подозрении на микрокристаллический артрит исследуют уровень мочевой кислоты в крови и синовиальной жидкости (поиск кристаллов моноурата натрия и/или пирофосфата в поляризационном микроскопе), при подозрении на РеА — соскоб эпителия уретры на хламидии (методом посева на культуру клеток), кал на сальмонеллы, иерсинии, шигеллы (посев), в случае наличия примеси крови в стуле проводят колоноскопию для исключения ВЗК.

Методы оценки активности заболевания и эффективности терапии

Разработаны различные методы оценки активности ПсА, которые необходимы как для наблюдения за течением болезни, так и для выбора тактики лечения. ПсА является гетерогенным заболеванием, поэтому у таких пациентов применяются методы, направленные на оценку активности артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза.

В клинической практике для определения активности и эффективности лечения ПсА применяются следующие показатели: ЧПС (из 66); число болезненных суставов (ЧБС,

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ПсА

Клинические проявления	ПсА	РА	АС	РеА
Пол	В одинаковом числе случаев у пациентов обоего пола	Чаще у женщин	Чаще у мужчин	Чаще у мужчин
ДМФС	Очень часто	Редко	Не наблюдается	Не наблюдается
Дактилит	Часто	Не наблюдается	Редко	Часто
Энтезит	Средняя частота	То же	Часто	Средняя частота
Спондилит	Средняя частота	—	Очень часто	То же
Сacroилит	Асимметричный	—	Симметричный	Асимметричный
Поражение глаз	Редко передний увеит	Редко	Часто передний увеит, иридоциклит	Часто острый конъюнктивит
Тип артрита	Асимметричный олиго-, полиартрит	Симметричный полиартрит	Артрит суставов нижних конечностей, спондилит	Олигоартрит суставов нижних конечностей
РФ	Обычно нет	Очень часто	Не наблюдается	Не наблюдается

из 68); оценка боли в суставах пациентом (ОБП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 см или 0–100 мм); общая оценка активности заболевания пациентом — ОЗП (по ВАШ 0–10 см или 0–100 мм); общая оценка активности заболевания врачом — ОЗВ (по ВАШ 0–10 см или 0–100 мм); лабораторные показатели острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ); оценка нарушения функциональных способностей больного (Health Assessment Questionnaire, HAQ). Перечисленные выше клинические параметры входят в комбинированные индексы активности ПсА.

Для определения активности ПсА и контроля за результатами терапии применяется индекс активности DAS (Disease Activity Score), который рассчитывают по формуле:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{\text{МИР}} + 0,065 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}),$$

где МИР — модифицированный суставной индекс Ричи; СОЭ определяется методом Вестергрена, ЧПС — из 66, ОЗП — по ВАШ (в мм).

Для оценки степени выраженности пальпаторной болезненности в 68 суставах используется МИР. В тазобедренных суставах боль определяется только при пассивных движениях. Выраженность болезненности оценивается по 4-балльной системе: 0 — отсутствие болезненности; 1 — слабая боль (пациент констатирует боль); 2 — умеренная боль (пациент констатирует боль и морщится); 3 — выраженная боль (пациент отдергивает конечность). Данный индекс не применяется самостоятельно, но входит в состав комплексного показателя активности заболевания DAS. Высокой активности заболевания соответствуют значения $DAS > 3,7$;

умеренной — $2,4 < DAS \leq 3,7$; низкой — $DAS < 2,4$; ремиссии — $DAS < 1,6$. ОЗП проводится по ВАШ (от 0 до 100 мм).

Индекс DAS28 включает упрощенный счет из 28 суставов. Данный индекс первоначально был разработан для РА, но широко используется для оценки активности и ответа на терапию при ПсА. Его ограничением является то, что в оценку не включаются суставы нижних конечностей, которые часто поражаются при ПсА [16].

Формулы DAS28-СОЭ/DAS28-СРБ:

$$DAS28\text{-}COЭ = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}28} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}28} + 0,70\ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \text{ ОЗП};$$

$$DAS28\text{-}CPБ = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}28} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}28} + 0,36\ln(\text{СРБ}+1) + 0,014 \text{ ОСЗ}+0,96.$$

При расчете этих индексов СОЭ определяется методом Вестергрена. Высокой активности заболевания соответствуют значения $DAS28 > 5,1$; умеренной — $3,2 < DAS28 \leq 5,1$; низкой — $DAS28 \leq 3,2$; ремиссии — $DAS28 < 2,6$.

Динамика индекса DAS/DAS28 позволяет судить об эффективности лечения (табл. 4).

Показатели DAS, DAS28 влияют на выбор терапии. Наличие высокой активности в сочетании с эрозиями (например, на фоне терапии ингибиторами ФНОα отсутствие снижения индекса DAS28 более чем на 1,2 и/или значение $DAS28 > 3,2$ через 12–14 нед лечения) является одним из показаний к изменению назначенной терапии.

Индекс DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) в настоящее время широко внедряется в клиническую практику для оценки как активности ПсА, так и ответа на терапию [17]. В последних рекомендациях по лечению СпА, включая ПсА, по

Таблица 4. Оценка активности и эффективности лечения при ПсА, согласно рекомендациям EULAR

DAS	Активность DAS28	Улучшение по DAS или DAS28 по сравнению с исходным уровнем		
		>1,2	>1,6 и ≤1,2	≤0,6
Низкая ≤2,4	Низкая ≤3,2	Хороший эффект	Умеренный эффект	Отсутствует
Умеренная >2,4 и ≤3,7	Умеренная >3,2 и ≤5,1	Умеренный эффект	Умеренный эффект	То же
Высокая >3,7	Высокая >5,1	То же	Отсутствует	—

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 5. Комплексная оценка активности ПсА

Индекс	ОЗП	ОБП	ОЗВ	Суставы	Кожа	Энтезит	Дактилит	Позвоночник	КЖ	Функция	СРБ
CPDAI				+	+	+	+	+	+	+	
PASDAS	+		+	+		+	+		+		+
GRACE	+	+		+	+				+	+	

Примечание. CPDAI – Composite Psoriatic Disease Activity Index; PASDAS – Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; GRACE – GRAPPA Composite Exercise.

принципам T2T (treat-to-target) ремиссия по индексу DAPSA признана целью терапии наравне с достижением минимальной активности ПсА (Minimal Disease Activity, MDA). Продemonстрирована связь между достижением ремиссии по индексу DAPSA, улучшением функционального состояния больных по HAQ и задержкой структурного повреждения суставов.

Этот индекс включает в себя оценку ЧБС (из 68) и ЧПС (из 66), ОЗП (по ВАШ), общую ОБП (по ВАШ), СРБ (мг/дл):

DAPSA = ЧПС (из 66) + ЧБС (из 68) + ОЗП (0–10 см, ВАШ) + ОБП (0–10 см, ВАШ) + СРБ (мг/дл).

Градации активности: ремиссия ≤ 4 , низкая активность ≤ 14 , умеренная активность ≤ 28 , высокая активность > 28 .

Эффективность лечения при ПсА оценивается также по достижению минимальной активности заболевания (MDA) [18]. MDA ПсА признается при наличии любых 5 из 7 следующих критериев: ЧБС ≤ 1 (из 68); ЧПС (из 66) ≤ 1 ; PASI ≤ 1 балла или BSA $\leq 3\%$ (PASI и BSA – индексы тяжести и распространенности псориаза); ОБП (по ВАШ) ≤ 15 мм; ОЗП (по ВАШ) ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$.

При ПсА оценка функциональных индексов качества жизни (КЖ) проводится с помощью опросников (заполняются пациентами письменно или на компьютере) либо даются устные ответы на вопросы. Наиболее часто применяется индекс HAQ, который имеет как самостоятельное значение при оценке результатов лечения, так и входит в ряд оценочных критериев [19].

HAQ предназначен для оценки функционального статуса больного. Тест включает 20 вопросов, относящихся к активности в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2–3 вопроса. Ответы кодируются от 0 до 3: 0 – выполнение пациентом действий в повседневной жизни осуществляется без труда; 1 – с небольшим затруднением; 2 – с большим трудом; 3 – пациент не может выполнить эти действия совсем. При подсчете индекса по каждой шкале выбирается максимальный ответ. Кроме основных шкал, в HAQ имеются дополнительные вопросы, касающиеся использования приспособлений, положительные ответы на которые увеличивают показатель данной шкалы на 1 балл. Дополнительный балл не прибавляется в случае присутствия максимального ответа, равного 3. Ответ «без труда», равный 0, при наличии положительного ответа на вопрос об использовании специальных приспособлений или помощи других лиц увеличивает счет шкалы до 2 баллов. Значение HAQ рассчитывают как среднее арифметическое сумм максимальных ответов по каждой шкале с учетом дополнительных вопросов. Минимальный показатель HAQ – 0, максимальный – 3. Значение от 0 до 1,0 указывает на минимальные нарушения жизнедеятельности, от 1,1 до 2,0 – на умеренные и от 2,1 до 3,0 – на выраженные.

В последние годы активно разрабатываются комбинированные индексы оценки активности ПсА с учетом клинической гетерогенности (табл. 5).

Кроме перечисленных выше методов, для оценки эффективности лечения, главным образом в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), используют следующие критерии, рекомендуемые Американской коллегией ревматологов (ACR) [20]:

- ЧБС (из 68);
- ЧПС (из 66);
- 3 из 5 следующих показателей:

- 1) общая оценка активности ПсА, по мнению врача (ВАШ, мм);
- 2) общая оценка активности ПсА, по мнению больного (ВАШ, мм);
- 3) оценка пациентом интенсивности боли в суставах (ВАШ, мм);
- 4) функциональные нарушения (HAQ);
- 5) острофазовые показатели (СОЭ или СРБ).

Критерий ACR20 означает улучшение на 20% по сравнению с исходным уровнем по крайней мере 5 из 7 перечисленных выше показателей (улучшение первых двух параметров является обязательным), что соответствует удовлетворительному эффекту терапии; ACR50 – улучшение на 50% (хороший эффект) и ACR70 – на 70% (отличный эффект). Если критерии оценки эффективности лечения EULAR применяются в ежедневной практике врача, то критерии ACR используются в основном в научных работах и клинических исследованиях. Индекс DAS позволяет установить степень активности заболевания, а его изменение в ходе лечения – выраженность эффекта, в то время как критерии ACR – только наличие или отсутствие положительной динамики на фоне лечения.

Пока для ПсА разработано ограниченное число критериев оценки эффективности лечения (большая их часть заимствована из используемых при РА). Критерии ответа на терапию PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) созданы специально для ПсА [21].

Ответ по критериям PsARC означает улучшение 2 из 4 следующих показателей, одним из которых должно быть ЧБС или ЧПС:

- 1) ОЗП (по шкале Likert): 0 – отлично, 1 – хорошо, 2 – удовлетворительно, 3 – плохо, 4 – очень плохо;
- 2) ОЗВ (по шкале Likert);
- 3) ЧБС (из 68; улучшение $> 30\%$);
- 4) ЧПС (из 66; улучшение $> 30\%$).

Обязательным является уменьшение ЧБС/ЧПС $\geq 30\%$, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия.

Результаты терапии можно оценить и по динамике HAQ: эффект отсутствует при разнице значений индекса $\Delta\text{HAQ} < -0,22$ балла; умеренное клиническое улучшение констатируют при $0,22 \leq \Delta\text{HAQ} \leq -0,36$ балла; значительный эффект – при изменении индекса в пределах $-0,36 \leq \Delta\text{HAQ} \leq -0,8$ балла, а выраженное клиническое улучшение – при $\Delta\text{HAQ} \geq 0,8$ балла. Индекс HAQ является чув-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ствительным тестом оценки состояния здоровья больных ПсА в динамике и коррелирует с активностью заболевания и стандартными клиническими измерениями.

Для оценки активности спондилита применяется индекс активности AC BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [22]. Этот параметр учитывается при выборе тактики лечения. Опросник для определения этого индекса содержит шесть вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на вопрос используется ВАШ (0–10 см) или числовая рейтинговая шкала (ЧРШ, 0–10 см).

BASDAI включает следующие вопросы:

При подсчете BASDAI сначала рассчитывают среднее значение для вопросов 5 и 6, а затем — сумму значений для вопросов 1–4, прибавляют к ней среднее значение для вопросов 5 и 6. Полученный результат делят на 5. Величина индекса колеблется от 0 до 10.

BASDAI < 4 без нарушения функции соответствует низкой активности ПсСп; BASDAI > 4 без нарушения функции и BASDAI < 4 в сочетании с нарушением функции — умеренной активности ПсА; BASDAI > 4 в сочетании с нарушением функции — высокой активности заболевания. Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI50) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

ренной кости. При пальпации указанных областей определяют наличие или отсутствие болезненности: «да» — 1 балл или «нет» — 0 баллов [23].

Максимальный счет для индекса LEI — 6 баллов. Дополнительно к LEI оценивается место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. В этом случае максимальный счет энтезита — 8 баллов. На фоне терапии оценивают изменение счета энтезита.

Знание и применение на практике и в клинических исследованиях представленных индексов, методов обследования больных ПсА позволяют оценить степень активности заболевания и эффективность проводимой терапии.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные методы диагностики

Специфические лабораторные тесты для диагностики ПсА отсутствуют, у 40–60% больных биомаркеры воспаления (СОЭ, СРБ) остаются нормальными. В отдельных исследованиях показано, что увеличение СОЭ указывает на неблагоприятный прогноз заболевания и ассоциируется с увеличением риска смерти, повышение содержания СРБ — на риск деструкции суставов, в некоторых случаях — на активность ПсА.

1. Как бы вы в целом оценили степень утомляемости/усталости, которую испытывали за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Как бы вы оценили интенсивность боли в шее, спине, тазобедренных суставах, которую испытывали за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Как бы вы оценили интенсивность боли/степень припухания суставов (помимо шеи, спины, тазобедренных суставов)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Как бы вы оценили степень дискомфорта, который испытывали в любой части тела, чувствительной к прикосновению или надавливанию?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Как бы вы в целом оценили выраженность скованности, которую испытывали по утрам с момента пробуждения за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Как долго продолжается у вас состояние скованности по утрам после пробуждения за последнюю неделю (от 0 до 2 ч)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Оценка дактилита

Оценку дактилита необходимо принимать во внимание при анализе эффективности лечения ПсА. Обычно в клинической практике и во многих исследованиях оценивается количество пальцев с дактилитом в интервале от 0 до 20. Существует также дополнительный метод оценки — тяжесть дактилита, однако его широкое применение ограничено в связи с трудоемкостью и необходимостью использования специальных инструментов (дактилометр).

Оценка энтезита

Для оценки энтезита при ПсА разработан индекс энтезита LEI (Leeds Enthesitis Index), с помощью которого определяется болезненность при пальпации следующих точек: место прикрепления ахиллова сухожилия, латеральный надмышелок плечевой кости, медиальный мышелок бед-

Как уже отмечалось, РФ обнаруживают редко (в среднем у 12% больных). Тестирование на РФ рекомендуется проводить иммунофелометрическим методом, в спорных случаях (для дифференциальной диагностики ПсА и РА) исследуют АЦЦП. Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, у некоторых пациентов выявляют высокий цитоз.

Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика ПсА включает стандартное рентгенологическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудной отдел с захватом поясничного) в боковой проекции. По показаниям следует выполнять рентгенографию других суставов и отделов позвоночника, вовлеченных в патологический процесс, в частности шейного отдела по-



Рис. 11. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции. Псориатический спондилит. Синдесмофиты (короткие стрелки) и обызвествление (длинная стрелка) передней продольной связки в шейном отделе



Рис. 14. Рентгенограмма стоп. ПсА. Асимметричный эрозивный артрит с остеолизом ПЛФС правой стопы и вне-суставная эрозия 1-го межфалангового сустава



Рис. 12. Рентгенограмма таза. Двусторонний асимметричный сакроилит III стадии слева и I стадии справа (черная стрелка). Видны широкая зона остеосклероза (>3 мм), сужение и неровность щели КПС, частичный анкилоз (белая стрелка). Сакроилит считается асимметричным, когда между правым и левым КПС различия больше, чем на одну стадию



Рис. 15. Рентгенограмма пяточных областей в боковой проекции. ПсА. Видны энтезофиты в области плантарной фасции, эрозия задней поверхности пяточного бугра (стрелки)



Рис. 13. Рентгенограммы нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника. Спондилит, грубые синдесмофиты, уплотнение передней продольной связки (стрелки)

Типичные рентгенологические признаки спондилита при ПсА представлены на рис. 12, 13.

Типичные структурные изменения в суставах стоп (сужение щели, костные пролиферации, крупные эксцентрические эрозии) представлены на рис. 14. Эти процессы связаны с нарушением костеобразования при ПсА. Резорбция костной ткани вплоть до остеолиза является типичным проявлением ПсА.

При энтезопатиях обнаруживают признаки кальцифицирующего тендинита (энтезофит), эрозии в точке

прикрепления энтезиса (главным образом задний край пяточной кости; рис. 15).

Для точной оценки воспалительных изменений в суставах (синовит), сухожильно-связочном аппарате (энтезит, тендинит), позвоночнике (спондилит) и илеосакральных сочленениях (сакроилит), особенно на ранних стадиях, используют МРТ, УЗИ высокого разрешения с энергетическим доплеровским картированием (ЭДК), скintiграфию.

УЗИ применяют для ранней диагностики ПсА и оценки эффективности терапии. Это исследование позволяет выявить изменения мягких тканей, сухожилий, энтезисов, а также периферических суставов, оценить наличие жидкости, утолщение, активную васкуляризацию, эхоплотность синовию. Оценку активности синовита проводят с помощью ЭДК. Данный метод используют как для диагностики, так и для оценки эффективности терапии. Рис. 16 демонстрирует использование УЗИ и ЭДК для диагностики артрита суставов нижних конечностей у больного ранним ПсА.

МРТ — современный неинвазивный метод визуализации, который позволяет получить в реальном времени изображение различных, особенно мягкотканых, структур суставов. При МРТ определяют выпот в полости суставов, изменения синовиальной оболочки, гиалинового и воло-

звончика (рис. 11). Данные исследования проводятся не чаще 1 раза в год.

Рентгенография кистей и стоп (прямая проекция), позвоночника (шейный, поясничный отдел с захватом нижнегрудного, в прямой и боковой проекции), таза (прямая проекция) является стандартным методом диагностики ПсА, которая выявляет структурные изменения костной ткани, спондилит.

Рентгенологические изменения при ПсА часто наблюдаются в ДМФС и ПМФС, ПяФС, ПлФС, позвоночнике, КПС, энтезисах. К характерным рентгенологическим признакам поражения суставов относят костные пролиферации, периостальные наслоения, сужение суставной щели межфаланговых суставов, эксцентрические эрозии, костные анкилозы, вовлечение 1-го межфалангового сустава стоп или кистей, остеолиз суставных поверхностей с формированием изменений по типу «карандаш в стакане», резорбция концевых фаланг пальцев; энтезисов — энтезофиты (костные обызвествления в местах прикрепления сухожилий), эрозии, как правило, пяточных областей; позвоночника — сакроилит, паравертебральные оссификаты, краевые синдесмофиты. Эти изменения имеют более 60% пациентов с ПсА.



Рис. 16. Активный синовит ПлФС правой стопы у больного ранним ПсА (длительность 3 мес, а). Видны воспалительная жидкость в полости суставов, утолщение синовию, активная васкуляризация при ЭДК (стрелка, б)



Рис. 17. Магнитно-резонансная томограмма крестцово-подвздошных сочленений. Активный МРТ-сакроилиит у больного ранним ПсА (длительность 8 мес). Виден белый отек костного мозга (остеит, стрелка) в режиме STIR

нистого хряща, связок, отек кости (остеит). МРТ особенно часто используют для ранней диагностики воспалительных изменений в области тел позвонков (спондилит) или КПС (сакроилиит) в режиме STIR (подавление жира). На рис. 17 представлен активный МРТ-сакроилиит (остеит) в области правого КПС у больного ранним ПсА.

Лечение

Цель терапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений, замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Выбор терапии осуществляется при тесном взаимодействии врача и пациента.

Для лечения ПсА используют следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), в основном внутрисуставное введение — ВСГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различным механизмом действия. Рекомендуется оценивать эффективность терапии каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения ремиссии или минимальной активности заболевания [24].

НПВП применяют для уменьшения симптомов артрита, спондилита, дактилита, энтезита. При назначении препаратов данной группы учитывают риск возникновения нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы в соответствии с рекомендациями по их использованию. НПВП не задерживают образования эрозий в суставах. Часто НПВП используют совместно с ВСГК, сБПВП, тсБПВП, ГИБП. При стойком снижении активности ПсА возможно уменьшение дозы НПВП. При неэффективности терапии НПВП и ВСГК необходимо назначение сБПВП.

ВСГК широко применяют для уменьшения симптомов артрита, дактилита, теносиновита, энтезита. Системное лечение ГК не проводится в связи с высоким риском обострения Пс вплоть до пустулезных форм.

сБПВП — метотрексат (МТ), сульфасалазин (СУЛЬФ), лефлуномид (ЛЕФ), циклоспорин (ЦсП) назначают пациентам при отсутствии эффекта на фоне лечения НПВП в сочетании с ВСГК, сохранении средней и высокой активности ПсА, при полиартрите, дактилите, тяжелом псориазе, увеличении уровня СРБ и СОЭ, наличии эрозий суставов и функциональных нарушений. сБПВП наиболее эффективны у пациентов с ранней стадией ПсА, однако они не оказывают действия на энтезит, спондилит. Влияние сБПВП на рентгенологическое прогрессирование в РКИ не доказано.

Среди сБПВП первым назначают МТ. Лечение МТ начинают с дозы 10 мг/нед с увеличением ее на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25

мг/нед) в зависимости от эффективности и переносимости лечения. МТ уменьшает активность периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения НР.

После приема (введения) МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР, исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза — АСТ, аланинаминотрансфераза — АЛТ, альбумин, креатинин, глюкоза, липиды, клинический анализ крови, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В и С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки. Наиболее частые НР — лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный стоматит. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения МТ следует использовать другие сБПВП.

ЦсП назначают из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения Пс и невозможности полной отмены препарата его назначают в минимально эффективной дозе на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможным нефротоксическим и гепатотоксическим действием, а также кардиоваскулярным риском. НР возникают у 58% больных: часто — повышение уровня креатинина в крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсП на 25%. Комбинированное лечение МТ и ЦсП не рекомендуется в связи с высоким риском развития НР.

ЛЕФ используется в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение 3 дней. Показано положительное влияние ЛЕФ на симптомы и артрита, и Пс. В одном клиническом наблюдении отмечена способность ЛЕФ задерживать рентгенологическое прогрессирование после 1 года терапии. ЛЕФ характеризуется низким токсическим профилем. При лечении этим препаратом часто наблюдаются гепатотоксичность (увеличение уровня АЛТ и/или АСТ), повышение артериального давления, реже — диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз.

СУЛЬФ применяют в нарастающей дозе. Лечение начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г/сут. Препарат не назначают больным с мочекаменной болезнью. При приеме СУЛЬФ рекомендуется сохранять достаточный питьевой режим. Действие препарата начинается через 6–8 нед, максимальный эффект наступает через 12–16 нед. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г/сут. Показаны умеренное влияние СУЛЬФ в дозе 2 г/сут на боль, ЧБС и ЧПС, препарат не сдерживает рентгенологическое прогрессирование. Токсический профиль СУЛЬФ низкий. Часто на фоне его приема отмеча-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ются повышение уровня трансаминаз крови (АСТ, АЛТ), креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

ТСБПВП — для лечения ПсА в нашей стране зарегистрированы лекарственные средства апремиласт и тофацитиниб (ТОФА).

Апремиласт, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей). Апремиласт рекомендуется для лечения пациентов с активным ПсА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии СБПВП; пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение СБПВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, инфекции, гепатотоксичность). Данных о способности апремиласта задерживать рентгенологическое прогрессирование пока не получено. Апремиласт может назначаться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [25, 26].

Апремиласт применяют по 30 мг 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы (табл. 6).

Наиболее часто встречающаяся НР на фоне терапии апремиластом — диарея в первые 2–4 нед применения (по данным РКИ, до 19% больных), которая обычно проходит самостоятельно и в большинстве случаев не требует отмены препарата. Для снижения риска возникновения диареи пациентам рекомендуют воздерживаться от употребления газированных напитков, чая и кофе. При лечении также необходимо обращать внимание на возможное появление депрессии, если она выявлена, апремиласт не назначают. У некоторых пациентов было отмечено нарушение сна. После первичного титрования дозы в случае перерыва в лечении повторного титрования не требуется. При использовании апремиласта необязательно постоянный мониторинг лабораторных показателей или скрининг на туберкулез до начала и на фоне лечения. В то же время в эндемичных районах эксперты рекомендуют однократное обследование на наличие туберкулеза до начала терапии в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

ТОФА — ингибитор янус-киназ, разрешен в Российской Федерации для применения у больных с РА (с 2013 г.) и Пс (с 2015 г.). В апреле 2018 г. этот препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА с неадекватным ответом на один или несколько СБПВП.

Эффективность и безопасность ТОФА при ПсА были подтверждены в трех многоцентровых РКИ III фазы серии OPAL (Oral Psoriatic Arthritis Trial). В данной программе участвовали более 1500 пациентов, в том числе 165 из России [27, 28].

Результаты исследований OPAL BROADEN (A3921091): рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности двух доз ТОФА (CP-690,550) или адалимумаба (АДА) в рамках терапии пациентов с активным ПсА и OPAL BEYOND (A3921125): рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности двух доз ТОФА (CP 690,550) у пациентов с активной формой ПсА и недостаточным ответом на по меньшей мере один ингибитор ФНО показали высокую эффективность ТОФА по сравнению с плацебо как в дозе 5 мг 2 раза в сутки, так и 10 мг 2 раза в сутки уже ко 2-й неделе терапии по критерию ACR20 и PASI75. В дальнейшем, через 3, 6 и 12 мес терапии, эффективность ТОФА нарастала по всем оцениваемым показателям, включая влияние на дактилит, энтезит, псориаз и функциональное состояние больных. Показана способность ТОФА замедлять рентгенологическое прогрессирование костной деструкции. Отмечена сопоставимая эффективность ТОФА и АДА. Не вы-

явлено снижения эффективности ТОФА в группе больных с предшествующим использованием ингибиторов ФНОα. В РКИ ТОФА применялся в режиме комбинированной терапии с СБПВП, главным образом с МТ (более 80% больных).

ТОФА в целом хорошо переносится. Среди НР на фоне терапии ТОФА зарегистрировано повышение частоты возникновения опоясывающего герпеса, у 1 пациента отмечалась перфорация кишечника. Важно, что до начала лечения и каждые 6 мес все пациенты обязательно должны проходить обследование на латентный туберкулез, выполнять рентгенографию органов грудной клетки.

ГИБП — в настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНОα — инфликсимаб (ИНФ), АДА, этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), а также моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23 — устекинумаб (УСТ), к ИЛ17 — секукинумаб (СКМ).

ГИБП уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита, псориаза, задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных. ГИБП назначают пациентам с активным полиартритом, спондилитом, энтезитом, дактилитом, псориазом, функциональными нарушениями, наличием эрозий в суставах при неэффективности предшествующего лечения. Перед началом терапии ГИБП обязательен скрининг на наличие серьезных инфекций, включая вирусный гепатит, ВИЧ, туберкулез (проба Манту или диаскинтест/квантифероновый тест, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости — компьютерная томография легких, консультация фтизиатра), который повторяют через каждые 6 мес лечения. ГИБП используют как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ [29].

ИНФ вводят в дозе 3–5 мг/кг внутривенно. АДА пациенты вводят самостоятельно подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. ЭТЦ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю. ГЛМ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 50 мг 1 раз в 28 дней. ЦЗП сначала вводят в индукционной дозе по 400 мг подкожно на 0–2–4-й неделе, далее по 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед и по 400 мг подкожно 1 раз в 4 нед. УСТ вводится пациентами самостоятельно подкожно в дозе 45 мг по схеме: 0–4-я неделя, далее каждые 12 нед. У пациентов с недостаточным эффектом и ожирением возможно повышение дозы до 90 мг. СКМ вводится в дозе 150 мг подкожно на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделях, начиная с 4-й недели — каждый месяц. У больных с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНОα, Пс средней и тяжелой степени СКМ назначают по 300 мг в качестве начальной дозы на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделях подкожно, начиная с 4-й недели — каждый месяц. Для загрузочного периода требуется 5 инъекций СКМ 1 раз в неделю [30]. Длительность лечения для всех перечисленных ГИБП составляет от 12 нед до 1 года.

При выборе ГИБП учитывают клиническую форму, активность ПсА, наличие коморбидной патологии, доступность, быстроту наступления клинического эффекта. При применении ГИБП, чаще ИНФ и АДА, у некоторых больных возможно развитие вторичной неэффективности лечения, что связано главным образом с появлением нейтрализующих антител (НАТ) к препарату. Наименьший риск образования НАТ отмечен у ЭТЦ, УСТ и СКМ. Ожирение, атеросклероз, депрессия, поражения печени снижают вероятность достижения ремиссии. Первичная или вторичная неэффективность («ускользание эффекта») возникает в любые сроки терапии, риск ее появления может быть снижен сопутствующим приемом МТ. При отсутствии эффекта на фоне лечения одним ГИБП требуется его замена на другой ГИБП или на тСБПВП.

Общие рекомендации по лечению различных форм ПсА представлены в табл. 7–10.

Таблица 6. Схема дозирования апремиласта у больных ПсА

День 1 Утро	День 2 Утро	Вечер	День 3 Утро	Вечер	День 4 Утро	Вечер	День 5 Утро	Вечер	День 6 и далее Утро	Вечер
10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 7. Лечение периферического артрита при ПсА

Активность периферического артрита	Лечение
Низкая, без факторов неблагоприятного прогноза	НПВП, ВСГК
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	сБПВП, тсБПВП (апремиласт)
Умеренная или высокая + факторы неблагоприятного прогноза	Ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Таблица 9. Общие рекомендации по лечению энтезита при ПсА

Активность энтезита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК, физиотерапия
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	НПВП, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Заключение

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости ПсА, увеличение числа случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному снижению КЖ, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. ПсА характеризуется хроническим прогрессирующим течением, развитием деструкции и анкилозирования суставов, множественного внутрисуставного остеолита, спондилита, часто сопровождается разнообразной коморбидной патологией. Важными аспектами профилактики функциональных нарушений и эрозирования суставов, успешной терапии являются ранняя диагностика ПсА у больных Пс и своевременная консультация пациента ревматологом.

Таблица 8. Общие рекомендации по лечению спондилита при ПсА

Активность спондилита	Лечение
Низкая, без выраженных функциональных нарушений	НПВП, физиотерапия, образование пациентов, простое обезболивание, ЛФК
Умеренная или высокая + функциональные нарушения	Ингибиторы ФНОα, СКМ, УСТ

Примечание. ЛФК — лечебная физкультура.

Таблица 10. Общие рекомендации по лечению дактилита при ПсА

Активность дактилита	Лечение
Поражение ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений	НПВП, ВСГК
Поражение многих пальцев, эрозия суставов и выраженные функциональные нарушения	НПВП, ВСГК, сБПВП, тсБПВП (апремиласт), ингибиторы ФНОα, УСТ, СКМ

Крайне актуальным представляется раннее назначение патогенетически обоснованной терапии ПсА, позволяющей снизить вероятность необратимого повреждения суставов, позвоночника и внутренних органов у таких пациентов. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, Пс), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности жизни и улучшение КЖ пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Данные рекомендации разработаны совместно дерматологами и ревматологами с целью улучшения диагностики ПсА у больных Пс и своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-650-659
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:i14-7.
3. Мишина ОС, Коротаева ТВ. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2015;(53)3: 251-7. [Mishina OS, Korotaeva TV. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: trends at the present stage and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;(53)3: 251-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-251-257
4. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Структура кардиоваскулярной коморбидности у больных тяжелыми формами псориаза: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):493-9. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. The pattern of cardiovascular comorbidity in patients with severe forms of psoriasis: data of retrospective analysis of a hospital cohort. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):493-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-493-499
5. Kristensen LE, Jorgensen TD, Christensen R, et al Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1495-1501. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210579. Epub 2017 Jan 30.
6. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218.
7. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70 Suppl 1:i77-84. doi: 10.1136/ard.2010.140582..
8. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71(8):1273-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201299. Epub 2012 May 14.
9. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
10. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501.

- Epub 2009 Jan 15.
11. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):977-80.
 12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
 13. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 May-Jun;27(3):469-74.
 14. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Особенности поражения костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). Вестник последипломного медицинского образования. 2014;(2): 16-20. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, Batkaev EA. Features of lesions of the musculoskeletal system in patients with psoriasis according to the screening questionnaire PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2014;(2):16-20. (In Russ.)].
 15. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориатического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016;10(4): 47-50. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
 16. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):24-35.
 17. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
 18. Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350. Epub 2011 Sep 27.
 19. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
 20. Felson DT, Andersen JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6): 727-35.
 21. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20.
 22. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
 23. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):686-91. doi: 10.1002/art.23568.
 24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5): 1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
 25. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
 26. Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита — апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;(54)5:572-8. [Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;(54) 5:572-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-572-577
 27. Mease PJ, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19; 377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa 1615975.
 28. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-1536.
 29. Mease PJ. Biologic therapy for psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov; 41(4):723-38. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07. 010. Epub 2015 Sep 7.
 30. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.

Поступила 20.03.2018

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.

Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.², Наумов А.В.³, Рейер И.А.¹, Каратеев А.Е.²

¹Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление», РАН, Москва, Россия;

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

³Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Глюкозамина сульфат (ГС) необходим для регенерации хрящевой ткани, кроме того, он обладает противовоспалительными свойствами, сравнимыми с таковыми нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Клинические исследования указывают на синергизм действия ГС и НПВП при остеоартрите (ОА) и при других заболеваниях суставов.

Цель исследования — оценка степени синергизма различных комбинаций ГС и НПВП.

Материал и методы. Проведен дифференциальный хемореактомный анализ эффектов ГС и семи средств класса НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, цефекоксид, эторикоксид) для определения степени синергизма различных комбинаций ГС и НПВП.

Результаты и обсуждение. Показано, что декскетопрофен (и в меньшей степени кеторолак) наиболее эффективно усиливают противовоспалительные свойства ГС. Для использования на практике рекомендован следующий подход: на 1-й неделе лечения для быстрого устранения болевого синдрома назначается наиболее эффективная комбинация — ГС + декскетопрофен (либо ГС + кеторолак), после чего можно использовать комбинацию ГС с НПВП, прием которого в течение более длительного времени сопряжен с минимальными побочными эффектами.

Выводы. Результаты исследования показали, что совместное использование ГС и НПВП при патологии суставов является перспективным.

Ключевые слова: глюкозамина сульфат; сустагард артро; кеторолак; нимесулид; декскетопрофен; мелоксикам; диклофенак; цефекоксид; эторикоксид; интеллектуальный анализ данных.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лилля АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2):36–43.

Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.², Naumov A.V.³, Reier I.A.¹, Karateev A.E.²

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow, Russia

¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³16, First Leonov St., Moscow 129226

Glucosamine sulfate (GS) is essential for the regeneration of cartilaginous tissue and, in addition, it has anti-inflammatory properties comparable to those of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Clinical trials indicate the synergism between GS and NSAIDs in osteoarthritis (OA) and other joint diseases.

Objective: to estimate the degree of synergism between different combinations of GS and NSAIDs.

Material and methods. A differential chemoreactome analysis was employed to evaluate the effects of GS and seven agents from the class of NSAIDs, such as ketorolac, nimesulide, diclofenac, meloxicam, dexketoprofen, celecoxib, and etoricoxib, for estimating the degree of synergism between different combinations of GS and NSAIDs.

Results and discussion. Dexketoprofen is shown to enhance most effectively the anti-inflammatory properties of GS as compared to ketorolac that does this to a lesser extent. The drug should be practically used as follows: the most effective combination (GS + dexketoprofen (or GS + ketorolac) is taken at week 1 of treatment for rapid pain elimination; thereafter there may be a combination of GS and NSAIDs, the intake of which is associated with minimal adverse reactions for a longer time.

Conclusion. The investigation has shown that the coadministration of GS and NSAIDs is promising in treating joint diseases.

Keywords: glucosamine sulfate; sustaquard artro; ketorolac; nimesulide; dexketoprofen; meloxicam; diclofenac; celecoxib; etoricoxib; database mining.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(2):36–43. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-36-43

Глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) служат не только «строительным материалом» для восстановления соединительной ткани хряща, но и проявляют выраженные противовоспалительные свойства, сравнимые с эффектами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Клинические исследования указывают на синергизм действия ГС и НПВП при остеоартрите (ОА) и других заболеваниях суставов [1–5]. Молекулярные механизмы действия ГС/ХС включают активацию белков-рецепторов CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, инактивацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB и др. [1].

Ингибирование эффектов провоспалительного фактора транскрипции NF-κB и провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО) α — основные молекулярные механизмы осуществления эффектов ГС. В норме NF-κB практически не связывается с ДНК хондроцитов, поэтому сигнальные каскады воспаления в ткани хряща не активируются. В экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита связывание NF-κB с ДНК хондроцитов значительно увеличивалось [2]. ГС ингибирует эффекты провоспалительного белка NF-κB посредством связывания с основным таргетным белком ГС — рецептором CD44 (рис. 1). Взаимодействуя с белком CD44, ГС активирует внутриклеточные сигнальные процессы и влияет на синтез других белков протеома.

Активация рецептора CD44 молекулами ГС способствует предотвращению деградации белка IκBα, ингибирующего провоспалительный белок NF-κB [3]. Взаимодействуя с регулятором IκBα, NF-κB не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции (см. рис. 1). NF-κB является одним из центральных медиаторов воспаления, так что его инактивация стимулирует снижение уровней биомаркеров воспаления интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ФНОα, СРБ и др. [4, 5]. Кроме того, активация молекулой ГС рецептора CD44 приводит к снижению избыточного уровня матриксных металлопротеиназ (ММП), в том числе за счет регуляции транскрипции соответствующих генов.

Молекулярные механизмы синергизма ГС и НПВП в терапии патологии суставов являются основой для разработки новых перспективных протоколов лечения с одновременным использованием этих препаратов. **Цель** исследования — методом дифференциального хемоинформационного анализа провести сравнительную оценку фармакологических эффектов микрокристаллической фармацевтической субстанции ГС натрия хлорида («Биоиберики С.А.У.», Ис-

пания) в составе препарата Сустагарт® Артро¹ и НПВП и на основании различий в профилях фармакологической активности ГС и НПВП выделить наиболее перспективные комбинации, в которых оба действующих начала максимально эффективно дополняют друг друга.

Материал и методы. Исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии [6] — хемореактомного моделирования. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [7–10].

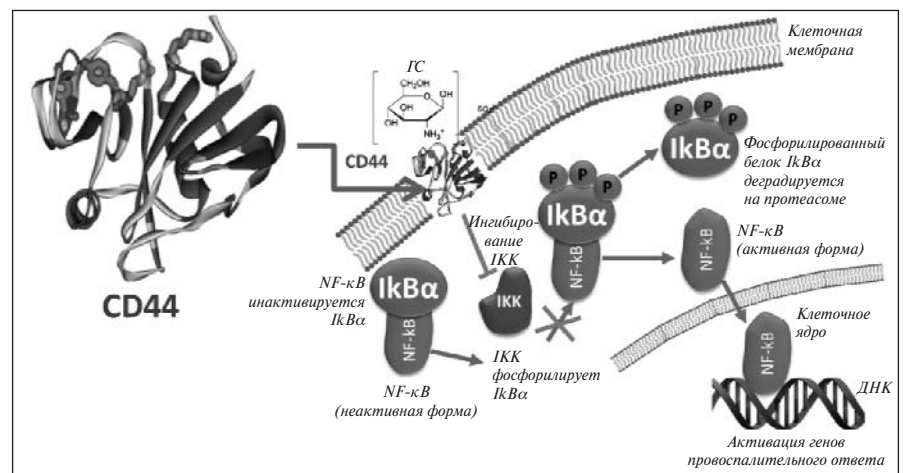


Рис. 1. Пространственная структура белка-рецептора CD44 и молекулярные механизмы воздействия ГС и ХС на активность ключевого провоспалительного сигнального пути NF-κB. Слева показана структура лиганд-связывающего домена рецептора CD44. Выделены аминокислотные остатки аргинин-41, аргинин-78, тирозин-79 и тирозин-105, участвующие в связывании ГС и ХС

Для определения степени синергизма различных комбинаций ГС и НПВП выполнен дифференциальный хемореактомный анализ молекулы ГС в сравнении с семью НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб). Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [8], на основании которого вычисляется химическое расстояние $d_X(X_1, X_2)$ между двумя произвольными молекулами (X_1 и X_2). Разработанный нами способ вычисления d_X был использован для решения задачи поиска молекул, структурно схожих с исследуемыми молекулами. Таким образом, на первом этапе хемоинформационного анализа устанавливали список наиболее близких к ГС и НПВП химических структур из базы данных PubChem [11]. На втором этапе проводили собственно хемореактомный анализ, т. е. оценку различных биологических активностей молекул.

Результаты и обсуждение. В ходе хемореактомного анализа для анализируемых молекул были получены оценки более 4500 биологических активностей, осуществляемых в

¹ЗАО «Фармфирма «Сотекс».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рамках реактома человека. Данные активности были разделены на пять подразделов: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-kB и ФНО α ; 3) противовоспалительные эффекты на клетках в культуре по отношению к различным цитокинам; 4) ингибирование различных ММП; 5) вазодинамические и антидиабетические эффекты на клетках в культуре. Затем были выбраны репрезентативные активности, представленные в табл. 1 и 2.

В табл. 1 приведены хемореактомные оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов. Хемореактомный анализ показал, что ГС является слабым ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) 2, важного таргетного белка всех НПВП (ингибирование на 13,5%, IC₅₀=2006 нМ). Естественно, эффекты НПВП в отношении ЦОГ2 гораздо более выражены — ингибирование достигает 35–90% (см. табл. 1). В свою очередь, ГС частично ингибирует ЦОГ1 (13,7%, IC₅₀=1932 нМ), причем эффекты сравнимы с действием исследованных НПВП (9–45%). Таким образом, описанные ранее молекулярно-фармакологические эффекты ГС существенно дополняются основным действием всех НПВП — ингибированием ЦОГ2.

Воздействие ГС и НПВП на метаболизм лейкотриенов более многогранно по сравнению с влиянием на ЦОГ2. Так, ГС в значительной мере ингибирует фермент арахидонат-15-липоксигеназу (41%, IC₅₀=348 нМ), что сравнимо с эффектами большинства НПВП (62–65%). В то же время исследованные НПВП гораздо более эффективно могут ингибировать другие белки лейкотриенового метаболизма: арахидонат-12-липоксигеназу (0,7–73%), арахидонат-5-липоксигеназу (40–64%), и лейкотриеновый В4-рецептор 1 (0,9–24%). Иначе говоря, эффекты ГС и изученных НПВП в отношении ингибирования метаболизма лейкотриенов существенно дополняют друг друга.

Как отмечено выше, основным молекулярно-фармакологическим эффектом ГС является ингибирование фактора транскрипции NF-kB, опосредующего провоспалительные реакции клеток (прежде всего отклик клетки на воздействие ФНО α). Хемореактомный анализ указал на существенное ингибирование ГС фактора NF-kB (42±27% в Т-лимфоцитах человека, линия клеток Jurkat, при концентрации 100 мкМ, IC₅₀=151±149 нМ), что сравнимо с эффектами НПВП (от 56±27 до 71±27%, IC₅₀=187–995 нМ). Напомним, что более высокое значение константы ингибирования IC₅₀ соответствует более слабому ингибированию.

ГС ингибировал также экспрессию ФНО α , вызываемую бактериальными липополисахаридами (ЛПС; 21±20%, IC₅₀=113±97 нМ), причем величина эффекта была сопоставима с таковой всех изученных НПВП (21–40%, IC₅₀=39–170 нМ). ГС и НПВП проявляли сопоставимые эффекты при ингибировании стимулированного ФНО α синтеза ИЛ1 и ИЛ6, активности МАР-киназы p38, обеспечиваю-

Таблица 1. Оценки ингибирования белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов посредством ГС и различных НПВП (результаты хемореактомного анализа)

Параметр	Ошибка	Единицы	Белок	ГС	КТР	НМС	ДФ	МЛС	ДКТП	ЦКС	ЭТКС
Концентрация	31,1	%	ЦОГ2 (10 мкМ, клетки sf-9)	13,5	63,1	39,4	35,1	77,2	90,9	14	56
IC ₅₀	2151	нМ	ЦОГ2	2006	322,8	974,0	611,8	179,8	258,0	321	386
Концентрация	9,2	%	ЦОГ1	13,7	44,8	31,0	18,4	9,3	21,9	56	46
IC ₅₀	2006	нМ	ЦОГ1	1932	НЭ	404,0	612,0	1093	626,0	1020	560
%	37,0	%	Арахидонат-12-липоксигеназа (10 мкМ, клетки PMNL)	0,7	35,3	0,7	59,9	6,8	73,6	59	2
IC ₅₀	449,5	нМ	Арахидонат-12-липоксигеназа	НЭ	448,8	592,7	41,0	679,0	456,0	540	670
Концентрация	26,5	%	Арахидонат-15-липоксигеназа (20 мкМ)	40,8	65,8	64,7	65,1	61,8	19,6	20	25
IC ₅₀	330,7	нМ	Арахидонат-15-липоксигеназа	348,0	869,0	103,2	587,0	761,0	928,0	703	372
Концентрация	28,6	%	Арахидонат-5-липоксигеназа (10 мкМ)	13,9	НЭ	44,0	40,0	55,5	64,3	84	83
IC ₅₀	774,0	нМ	Арахидонат-5-липоксигеназа (клетки A23187)	2109	НЭ	2399	3557	НЭ	377,0	2040	2174
Концентрация	9,7	%	Лейкотриеновый В4-рецептор 1 (10 мкМ)	0,2	23,0	0,9	НЭ	НЭ	24,4	45	22
IC ₅₀	437,0	нМ	Лейкотриеновый В4-рецептор 1 (нейтрофилы)	НЭ	260,5	358,0	НЭ	1039	80,6	97	108

Примечание. Здесь и в табл. 2: параметры биологической активности (константы) приведены в соответствии с международной номенклатурой; ошибка (погрешность) значения параметра; КТР — кеторолак; НМС — нимесулид; ДКФ — диклофенак; МЛС — мелоксикам; ДКТП — декскетопрофен; ЦКС — цефекоксид; ЭТКС — эторикоксид; НЭ — нет эффекта.

Таблица 2. Хемореактомные оценки ингибирования эффектов NF-kB и ФНО α молекулами ГС и НПВП

Параметр	Ошибка	Единицы	Ингибируемая активность	ГС	КТР	НМС	ДФ	МЛС	ДКТП	ЦКС	ЭТКС
IC ₅₀	1301	нМ	Активность NF-kB, индуцированного ФНО α в клетках A549	988	888	3278	3671	3124	816	992	1236
Концентрация	27	%	Активность NF-kB (100 мкМ, клетки Jurkat)	41,9	56,4	69,5	70,5	71,3	61,6	43	54
IC ₅₀	149	нМ	Активность NF-kB (клетки Jurkat)	151	726	851	995	НЭ	187,4	НЭ	НЭ
Концентрация	35,6	%	Экспрессия гена ФНО α (TNFA) в клетках Jurkat (100 мкМ)	0,03	15,3	35,2	36	37,1	24,7	17	17
EC ₅₀	2137	нМ	ФНО α -индуцированный некроз в клетках Jurkat	2605	225	1866	1899	788	927	952	753
Концентрация	20	%	ЛПС-индуцированная экспрессия ФНО α (10 мкМ, 5 ч)	21,3	39,7	21,3	39,7	21,3	39,7	21	21,4
IC ₅₀	97	нМ	ЛПС-индуцированная экспрессия ФНО α (10 мкМ, 5 ч)	113	170	39	39	47	60	237	215
IC ₅₀	291,4	нМ	Синтез ИЛ1 в клетках SW1353, обработанных ФНО α	138	115	49	35	61	64	66	66
IC ₅₀	125,4	нМ	Активность МАР-киназы p38 для секреции ФНО α (клетки THP1)	127	639	136	252	242	265	345	247
IC ₅₀	76,9	нМ	Активность МАР-киназы p38 (клетки THP1)	85	175	70	125	НЭ	129	253	214
Концентрация	11,7	%	ММП ADAM17, активирующая ФНО α (10 мкМ)	22	48	15	19	52	42	21	37
IC ₅₀	124,1	нМ	ММП ADAM17, активирующая ФНО α	130,3	69,3	НЭ	211,4	НЭ	69,5	314	277

Примечание. ЛПС – стимуляция клеток бактериальными липополисахаридами.

шей секрецию ФНО α , и активности ММП ADAM17, трансформирующей неактивный пробелок ФНО α в активную форму ФНО α (см. табл. 2) [12–14].

Хемореактомные оценки противовоспалительных эффектов ГС и НПВП на клетках в культуре по отношению к различным цитокинам показали, что ГС и НПВП проявляли сравнимые эффекты в отношении ингибирования А- и В-рецепторов ИЛ8. Исследованные НПВП существенно дополняли эффекты ГС при ингибировании экспрессии/секреции ИЛ5 (ГС – 0%, НПВП – 68–72%; рис. 2), ИЛ6 (ГС – 15%, НПВП – 30–89%), ИЛ1 β (ГС – IC50>5000 нМ, НПВП – IC50=36–141 нМ).

Многие из анализируемых НПВП (кеторолак, мелоксикам, декскетопрофен, эторикоксиб), по данным хемореактомного анализа, были ассоциированы с ингибированием эффектов ИЛ6 – провоспалительного цитокина, который синтезируется активированными макрофагами и Th2-лимфоцитами [15]. Избыточная продукция ИЛ6 вызывает аутоиммунные повреждения суставов при ревматоидном артрите и активирует остеокласты, осуществляющие деградацию костной ткани [16]. Повышенный уровень ИЛ6 также соотносится с усилением болевых реакций [17], так что ингибирование действия ИЛ6 посредством изученных НПВП соответствует обезболивающему эффекту. В целом НПВП существенно дополняют эффекты ГС при воздействии на уровень и активность провоспалительных цитокинов.

ГС и НПВП проявляли сравнимые эффекты в отношении ингибирования С-С-хемокиновых рецепторов (CCR) 1-го типа (CCR1): ГС – 24%, НПВП – 8,5–38%; 4-го типа (CCR4): ГС – 4%, НПВП – 1,8–16%; одновременно НПВП существенно дополняли эффекты ГС при ингибировании активности CCR типа 2 (CCR2): ГС – 17%, НПВП – 21–49% и типа 5 (CCR5): ГС – 9%, НПВП – 15–36% (рис. 3).

Напомним, что CCR существенно отличаются по реакции на различные провоспалительные хемокины и типам клеток, в которых они экспрессируются. Так, CCR1 осуществляет эффекты провоспалительных хемокинов CCL4, CCL5, CCL6, CCL14, CCL15, CCL16, CCL23 в периферических лимфоцитах и моноцитах; CCR4 – эффекты провоспалительных хемокинов CCL3, CCL5, CCL17, CCL22 в Th2-лимфоцитах и дендритных клетках [18]; CCR2, который встречается в моноцитах, активированных Т-клетках памяти, моноцитах, В-клетках и базофилах, – эффекты хемокинов CCL2, CCL8, CCL16. CCR5 активируется хемокинами CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL13, CCL14, CCL16 и функционирует в дендритных клетках, CD34+ клетках и Th1-лимфоцитах [19]. Ингибирование CCR1, CCR2, CCR4, CCR5 молекулой ГС в сочетании с молекулами НПВП будет существенно ослаблять эффекты перечисленных провоспалительных хемокинов.

Хемореактомный анализ также показал, что рассмотренные НПВП существенно дополняли эффекты ГС с точки зрения ингибирования различных ММП. В среднем по различным типам ММП эффекты ингибирования ГС составили 12 $\pm$ 12%, а эффекты

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

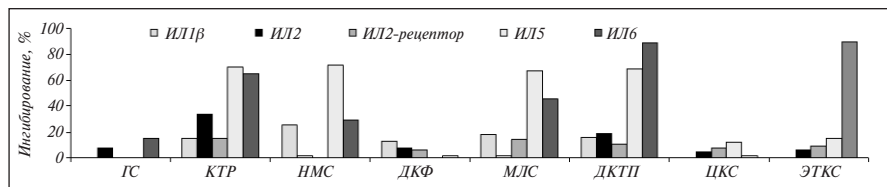


Рис. 2. Ингибирование молекулами ГС и НПВП эффектов различных ИЛ (результаты хемореактивного анализа). На рисунках представлены те же сокращения НПВП, что и в таблицах

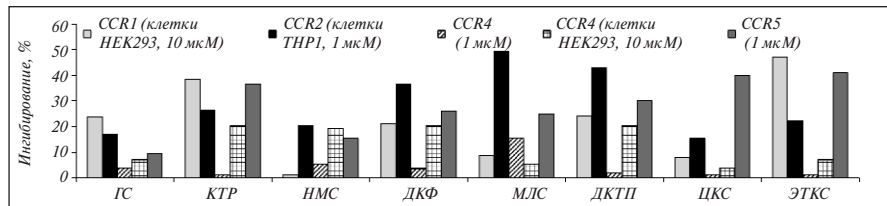


Рис. 3. Ингибирование молекулами ГС и НПВП CCR (результаты хемореактивного анализа)

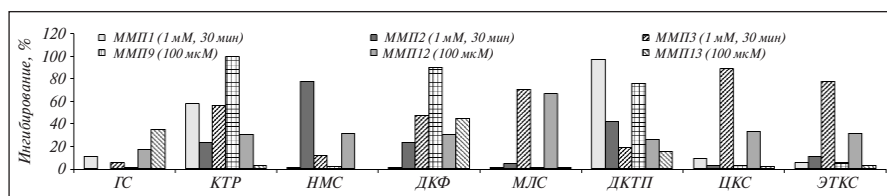


Рис. 4. Ингибирование молекулами ГС и НПВП различных ММП (результаты хемореактивного анализа)

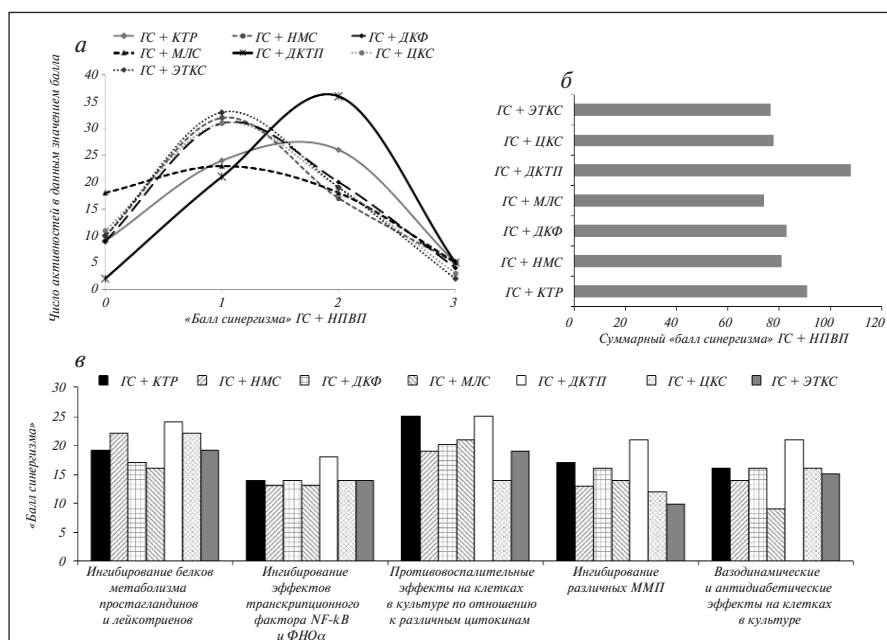


Рис. 5. Балльные оценки синергизма ГС и НПВП: а — распределение «балла синергизма» ГС и различных НПВП (усреднение по всем фармакологическим эффектам). Представлены оценки синергизма ГС + НПВП по каждому фармакологическому эффекту по 3-балльной шкале; б — суммарные оценки «балла синергизма» ГС и различных НПВП; в — суммы «баллов синергизма» ГС + НПВП по пяти разделам балльной шкалы

НПВП достигали 90% (рис. 4). Например, декскетопрофен ингибировал каждую ММП (ММП1, ММП2, ММП3, ММП9, ММП12, ММП13) в среднем на $46 \pm 33\%$.

Лечение заболеваний суставов часто проходит на фоне таких коморбидных состояний, как сахарный диабет 2-го типа (СД2), атеросклероз, артериальная гипертензия, тромбофилия и т. д. Поэтому очень важно оценить влияние нутриента ГС на обмен глюкозы, липидов, агрегацию тромбоцитов и состояние тонуса сосудов с точки зрения как безопасности, так и синергизма с НПВП. Хемореактивные оценки вазодинамических и антидиабетических эффектов ГС и НПВП в культурах клеток показали, что НПВП несколько более эффективны, чем ГС, для ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (в концентрации 100 мкМ): ГС — $15 \pm 8\%$, НПВП — $89 - 95\%$, $IC_{50} = 1212 \pm 800$ нМ для ГС и $193 - 367$ нМ для НПВП.

В то же время хемореактивный анализ показал, что эффекты ГС при ингибировании биосинтеза холестерина были сопоставимы с эффектами изученных молекул НПВП: ГС — $20,8 \pm 16\%$, НПВП — $33 - 47\%$. Аналогично эффекты ГС и НПВП были сопоставимы и при оценке влияния на увеличение всасывания глюкозы в инсулинорезистентных клетках: для ГС $EC_{50} = 424 \pm 1453$ нМ, для НПВП $EC_{50} = 527 - 2977$ нМ. Эффекты ГС в отношении биосинтеза холестерина и переработки глюкозы ассоциированы, по всей видимости, с активацией рецепторов пролифераторов пероксисом и ингибированием киназы mTOR. Например, активация рецептора пролифераторов пероксисом α в клетках линии НЕК293 составила для ГС $19 \pm 18\%$, для НПВП — $9 - 50\%$.

Заметим, что имеющиеся результаты клинических исследований показывают, что долговременный прием микрокристаллического ГС полностью безопасен для пациентов с СД2. Например, в исследовании женщин с СД2 ($n = 407$, длительность заболевания — более 6,5 лет, $ИМТ \geq 27$ кг/м²) долговременный прием микрокристаллического ГС (1500 мг/сут, 2,5 года) не приводил к сколько-нибудь достоверному повышению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [20]. Более того, результаты настоя-

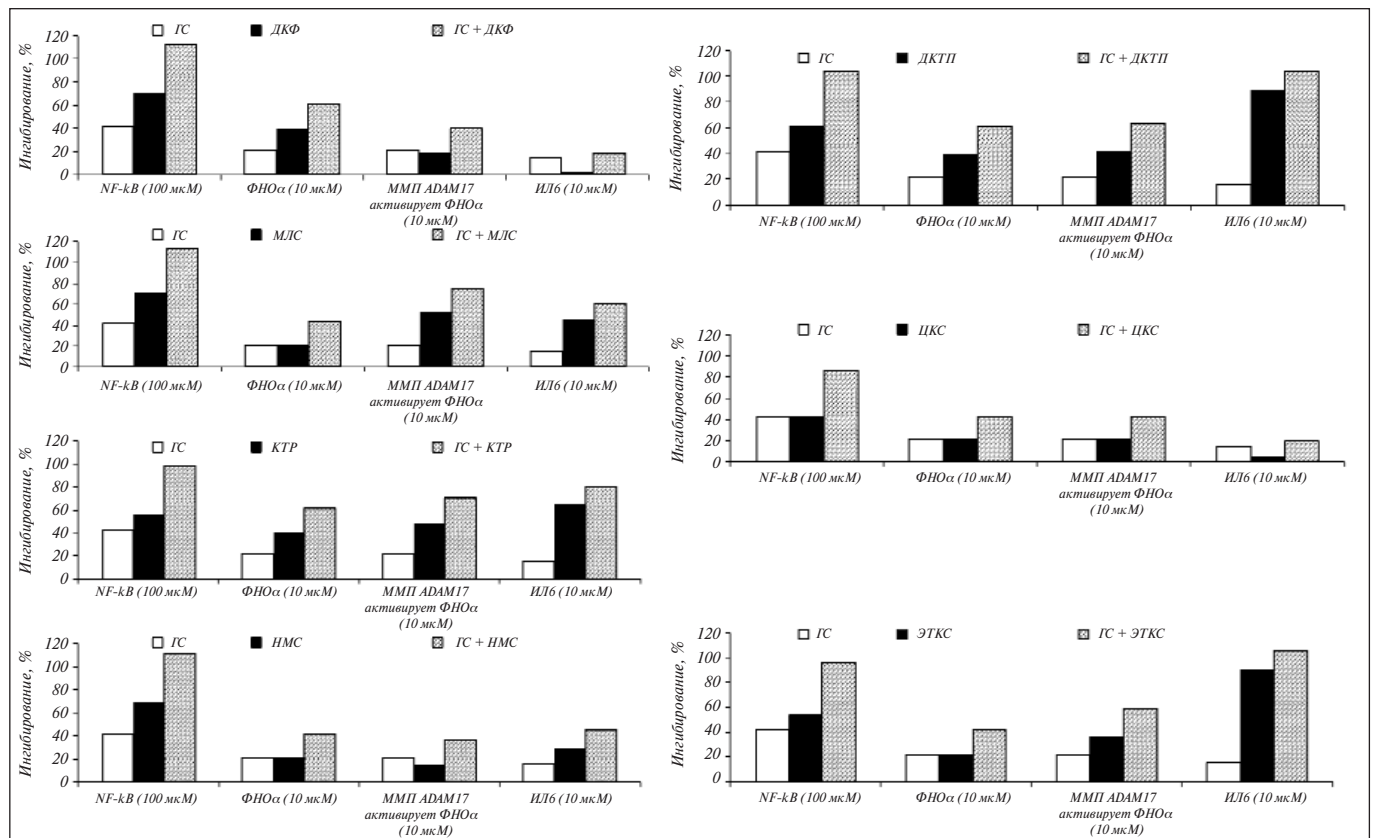


Рис. 6. Примеры оценок сочетанного действия ГС и НПВП на различные маркеры воспаления. Приведены результаты хемореактивного моделирования действия исследованных молекул на Т-лимфоциты в культуре. Синергизм оценивали по аддитивной модели взаимодействия (сумма эффектов ГС и НПВП)

шего хемореактивного анализа указывают, что ГС может даже улучшать метаболизм глюкозы.

Ингибирование киназы mTOR ($IC_{50}=731\pm 713$ нМ для ГС и 145–1498 нМ для НПВП), помимо снижения инсулинорезистентности, также вызывает геропротекторный эффект (в том числе стимулирует увеличение продолжительности жизни модельных организмов), что важно учитывать при проведении геропротекторного анализа исследуемых молекул.

Таким образом, результаты дифференциального хемореактивного анализа показывают, что фармакологические эффекты ГС и НПВП могут существенно дополнять друг друга. Для выбора НПВП, с которым у ГС наблюдается наибольший синергизм, мы разработали специальную балльную шкалу, с помощью которой оценивали каждую из указанных выше фармакологических активностей. Шкала состоит из пяти разделов: 1) ингибирование белков метаболизма простагландин и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-kB и FНОα; 3) противовоспалительные эффекты на клетках в культуре по отношению к различным цитокинам; 4) ингибирование ММП; 5) вазодинамические и антидиабетические эффекты на клетках в культуре.

Сравнение эффектов ГС и НПВП по каждой из исследованных активностей осуществлялось по 3-балльной системе: 0 – ГС проявляет активность, не найденную у НПВП; 1 – эффект ГС сравним с эффектом НПВП; 2 – НПВП существенно дополняет эффекты ГС; 3 – НПВП проявляет активность, не выявленную у ГС. Расчет «баллов синергизма» для каждой из активностей по пяти разделам проводили

с учетом статистических различий в значениях констант, полученных в результате проведения дифференциального хемореактивного анализа ГС и НПВП.

Как показала оценка по балльной шкале, наибольший синергизм наблюдается у ГС с декскетопрофеном и несколько меньший – с кеторолаком. Анализ распределений «балла синергизма» ГС и различных НПВП выявил, что наиболее часто показатель синергизма для декскетопрофена и кеторолака равнялся 2, т. е. НПВП существенно дополняет эффекты ГС, а для остальных НПВП – 1, т. е. эффект ГС сравним с эффектом НПВП (рис. 5, а). Суммарный «балл синергизма» также был максимален для декскетопрофена и кеторолака (рис. 5, б).

Анализ оценок синергизма ГС и НПВП по пяти разделам балльной шкалы также установил, что суммарная оценка по четырем из пяти разделов (кроме раздела 3 – противовоспалительные эффекты на клетках в культуре по отношению к различным цитокинам) была максимальной именно для декскетопрофена (рис. 5, в). В случае раздела 3 суммарный балл для декскетопрофена и кеторолака был одинаковым (25 баллов) и превышал значения для остальных НПВП.

Результаты оценки сочетанного действия ГС и НПВП на различные маркеры воспаления (в частности, ингибирование активности NF-kB, ЛПС-индуцированной экспрессии FНОα и IL6, активности ММП ADAM17, активирующей FНОα) приведены на рис. 6. Продемонстрированы профили синергизма, характерные для каждого из исследованных сочетаний ГС и НПВП. Например, кеторолак более

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

или менее одинаково влияет на каждый из анализируемых маркеров, а декскетопрофен и эторикоксиб — в существенно большей степени ингибируют NF-κB и ИЛ6 и т. д.

Таким образом, все исследованные молекулы НПВП в сочетании с ГС продемонстрировали синергичное влияние на основные маркеры воспаления. Этот результат указывает на целесообразность применения ГС в комплексе с изученными НПВП.

Проведенный ранее хемореактомный анализ декскетопрофена выявил его дополнительные свойства, не найденные у молекул сравнения [12]. Эти особенности декскетопрофена могут обуславливать наибольшую степень его синергизма с ГС. Во-первых, среди НПВП именно декскетопрофен наиболее выраженно ингибировал ЦОГ2 (в концентрации 10 мкМ, клетки sf-9, см. табл. 1): ингибирование составило $90,9 \pm 31\%$, для остальных НПВП — $35-77 \pm 31\%$). Во-вторых, только для декскетопрофена показана возможность конкурентного ингибирования D₂-рецептора простагландина ($IC_{50}=1235 \pm 913$ нМ), который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного простагландина D₂ (ПГD₂). Как известно, ПГD₂ содержится преимущественно в тучных клетках и мозге [13], являясь основным медиатором вазомоторной гиперемической реакции верхней части тела в ответ на прием никотиновой кислоты (ниацин). Избыточная активация D₂-рецепторов характерна для бронхиальной астмы и стимулирует развитие алопеции [14]. В-третьих, именно для декскетопрофена была наиболее характерна модуляция метаболизма провоспалительных лейкотриенов посредством ингибирования арахидонат-5-липоксигеназы (на 64% при концентрации 10 мкМ, остальные НПВП — 0–55%) и рецептора-1 лейкотриена (на 24% при 10 мкМ, остальные НПВП — 0–23%, см. табл. 1). В-четвертых, среди исследованных НПВП декскетопрофен проявлял наиболее выраженные ингибирующие свойства по отношению к различным ММП. Суммарный балл ингибирования ММП был наиболее высоким именно для декскетопрофена (см. рис. 5, 6). Известно, что избыточная активность ММП соответствует ускоренной деградации коллагеновых и эластиновых волокон соединительной ткани, что

наблюдается при активации процессов воспаления в соединительной ткани кости и хряща.

Представленные в работе [12] результаты хемопротеомного анализа декскетопрофена указывают на существенно различные профили взаимодействия декскетопрофена и других НПВП с различными видами ферментов-цитохромов P450, которые метаболизируют поступающие в организм вещества. Декскетопрофен может снижать активность только четырех цитохромов: CYP17A1, CYP3A5, CYP4B1 (метаболизм стероидов) и CYP2D6 (метаболизм антиаритмиков, антагонистов адренорецепторов, антидепрессантов). В то же время такие НПВП, как, например, кетопрофен или диклофенак, воздействуют на гораздо более широкий диапазон цитохромов P450, что негативно сказывается на метаболизме стероидов, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и витамина D [12].

Выводы. Перспективным направлением в терапии патологии суставов является совместное использование ГС (Сустагард® Артро) и НПВП. При этом очень важно выбрать наиболее эффективную комбинацию этих препаратов.

Применение метода хемореактомного анализа позволило оценить степень синергизма ГС и НПВП на молекулярном уровне. Во-первых, все исследованные молекулы НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб) в сочетании с ГС демонстрируют более выраженное действие на различные маркеры воспаления, что подтверждает синергизм ГС и НПВП. Во-вторых, результаты дифференциального хемореактомного анализа позволяют утверждать, что из исследованных молекул НПВП декскетопрофен (и в меньшей степени кеторолак) наиболее эффективно дополняют фармакологические свойства ГС.

Для использования на практике может быть рекомендован следующий подход: на 1-й неделе лечения для быстрого устранения болевого синдрома назначается наиболее эффективная комбинация — ГС + декскетопрофен (либо ГС + кеторолак), после чего можно использовать комбинацию ГС с НПВП, прием которого в течение более длительного времени сопряжен с минимальными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Гоголев А.Ю. Молекулярные эффекты хондрогада при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>
2. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-κB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1474–83. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.002. Epub 2008 May 23.
3. Lo YL, Sung KH, Chiu CC, Wang LF. Chemically conjugating polyethylenimine with chondroitin sulfate to promote CD44-mediated endocytosis for gene delivery. *Mol Pharm*. 2013 Feb 4;10(2):664–76. doi: 10.1021/mp300432s. Epub 2013 Jan 14.
4. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479–85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
5. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1;17(7):1938–42. Epub 2007 Jan 19.
6. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. New York: NovaBiomedicalBooks; 2007.
7. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28.
8. Torshin IY, Rudakov KV. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs. Part 1: Fundamentals of Modern Chemical Bonding Theory and the Concept of the Chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2014;24(1):11–23.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in*

- Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
10. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. Москва: МЦНМО; 2012. 768 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekulyarnoi farmakologii* [Expert data analysis in molecular pharmacology]. Moscow: MTsNMO; 2012. 768 p.]
11. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry. Vol. 4. Washington: American Chemical Society; 2008.
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1): 47–54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-47-54>.
13. Onaka Y, Shintani N, Nakazawa T, et al. Prostaglandin D2 signaling mediated by the CRTH2 receptor is involved in MK-801-induced cognitive dysfunction. *Behav Brain Res*. 2016 Nov 1;314:77–86. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.050.
14. Joo HW, Kang YR, Kwack MH, Sung YK. 15-deoxy prostaglandin J2, the nonenzymatic metabolite of prostaglandin D2, induces apoptosis in keratinocytes of human hair follicles: a possible explanation for prostaglandin D2-mediated inhibition of hair growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016 Jul;389(7):809–13. doi: 10.1007/s00210-016-1257-z.
15. Li QY, Xu HY, Yang HJ. Effect of proinflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on neuropathic pain. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017 Oct;42(19):3709–3712. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20170907.004.
16. Akeson G, Malemud CJ. A Role for Soluble IL-6 Receptor in Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2017;2(3). pii: 27. doi: 10.3390/jfmk2030027.
17. Azim S, Nicholson J, Rebecchi MJ, et al. Interleukin-6 and leptin levels are associated with preoperative pain severity in patients with osteoarthritis but not with acute pain after total knee arthroplasty. *Knee*. 2018 Jan; 25(1):25–33. doi: 10.1016/j.knee.2017.12.001
18. Llorian-Salvador M, Gonzalez-Rodriguez S, Lastra A, et al. Involvement of CC Chemokine Receptor 1 and CCL3 in Acute and Chronic Inflammatory Pain in Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jul;119(1): 32–40. doi: 10.1111/bcpt.12543.
19. Rump L, Matthey DL, Kehoe O, Middleton J. An initial investigation into endothelial CC chemokine expression in the human rheumatoid synovium. *Cytokine*. 2017 Sep;97:133–140. doi: 10.1016/j.cyto.2017.05.023.
20. Gommans YMM, Runhaar J, Jacobs ML, Bierma-Zeinstra SMA. The Effect of Prolonged Glucosamine Usage on HbA1c Levels and New-Onset Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Middle-Aged Women. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6):731–737.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.11.038. Epub 2016 Dec 21.

Поступила 25.03.2018

Исследование поддержано 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.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Алексеева Л.И.¹, Шарапова Е.П.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Таскина Е.А.¹, Лиля А.М.¹, Богданов А.Н.², Божкова С.А.³, Багрецова А.А.⁴, Носков С.М.⁵, Грунина Е.А.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства России», Архангельск, Россия; ⁵ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», Ярославль, Россия; ⁶ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2.; ³195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8; ⁴163000, Архангельск, Троицкий пр., 115; ⁵150007, Ярославль, ул. Маяковского, 61; ⁶603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34

Цель — оценить эффективность и безопасность препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное, в/с + внутримышечное, в/м) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование были включены 150 пациентов с ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на две группы (по 75 пациентов в каждой группе). Первая группа (R) получала изучаемый препарат (100 мг/мл) внутримышечно: 25 инъекций через день, первые три инъекции в дозе 100 мг, начиная с 4-й инъекции — в дозе 200 мг. Вторая группа (N) получала 5 внутрисуставных инъекций в целевой сустав по 200 мг с перерывом 3 дня между введениями, далее 16 внутримышечных инъекций по 200 мг через день. Всем пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, мелоксикам 15 мг). Для определения эффективности лечения оценивали следующие параметры: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс WOMAC общий и его составляющие (боль, скованность и функциональная недостаточность), сенсорные и аффективно-эмоциональные характеристики боли (для целевого сустава) по опроснику MPQ (McGill Pain Questionnaire). Всем пациентам в начале и в конце исследования выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и анализ показателей коагулограммы, электрокардиографию.

Результаты и обсуждение. При сравнении двух режимов введения Хондрогарда® интенсивность боли по ВАШ к концу лечения в группе N (в/с + в/м введение) была достоверно ниже, чем в группе R ($16,81 \pm 13,49$ и $21,88 \pm 13,24$; $p < 0,0001$ соответственно). Анализ динамики общего индекса WOMAC и его составляющих (боль, скованность, функциональное состояние), а также оценки боли по опроснику MPQ достоверных различий между группами N и R не выявил. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в исследовании не зарегистрировано. За весь период исследования выявлено 11 НЯ у 3,3% (5/150) пациентов. К концу исследования разрешение/прекращение НЯ отмечено в 100% случаев. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей и данных ЭКГ не наблюдалось.

Выводы. Изучаемый препарат при любом способе введения (в/м или комбинированный) быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным препаратом. Важное его преимущество — быстрый эффект за счет в/с и в/м введения. Это позволяет снизить дозу НПВП или отменить их, что очень важно для больных ОА с коморбидностью.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; хондрогард; внутрисуставное введение; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44–49.

Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis

Alekseeva L.I.¹, Sharapova E.P.¹, Kashevarova N.G.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.¹, Bogdanov A.N.², Bozhkova S.A.³, Bagretsova A.A.⁴, Noskov S.M.⁵, Grunina E.A.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²City Hospital Twenty-Six, Saint Petersburg, Russia; ³R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint

Petersburg, Russia; ⁴N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Arkhangelsk, Russia; ⁵Yaroslavl Regional Clinical Hospital Three, Yaroslavl, Russia; ⁶Nizhny Novgorod Regional City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Kostyushko St., Saint Petersburg 196247; ³8, Academician Baikov St., Saint Petersburg 195427; ⁴115, Troitsky Pr., Arkhangelsk 163000; ⁵61, Mayakovsky St., Yaroslavl 150007; ⁶34, Nesterov St., Nizhny Novgorod 603005

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Chondroguard® in the combined (intra-articular (IA) + intramuscular (IM)) and IM injection in patients with knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The study enrolled 150 patients with knee OA who were divided into two groups with 75 patients in each group. Group 1 received the drug (100 mg/ml) intramuscularly: 25 injections every other day, the first three injections at a dose of 100 mg, the fourth injection was started with a dose of 200 mg. Group 2 had five IA injections into the target joint at a daily dose of 200 mg with an interval of 3 days between injections, then 16 IM injections at 200 mg every other day. All the patients were prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as meloxicam 15 mg. To determine the efficiency of treatment, the investigators estimated the following parameters: pain intensity on a visual analogue scale (VAS), the total WOMAC index and its components (pain, stiffness, and functional insufficiency), sensory and affective-emotional pain characteristics (for the target joint) according to McGill Pain Questionnaire (MPQ) scores. Clinical and biochemical blood tests, clinical urinalysis, coagulogram, and electrocardiography were performed in all the patients at the beginning and the end of the study.

Results and discussion. Comparison of two Chondroguard® regimens showed that by the end of treatment, the pain intensity on VAS was significantly lower in Group 2 (IA + IM administration) than in Group 1 (16.81 ± 13.49 and 21.88 ± 13.24 , respectively; $p < 0.0001$). Analysis revealed that there were no significant differences between Groups 1 and 2 in the changes of the overall WOMAC index and its components (pain, stiffness, and functional performance), as well as in MPQ pain scores. No serious adverse events (AEs) were recorded in the study. There were 11 AEs in 3.3% ($n = 5/150$) of the patients throughout the study. By its end, resolution/termination of AEs was noted in 100% of cases. There were no clinically significant pathological laboratory and ECG findings.

Conclusion. The test drug during any (IM or combined) route of administration quickly and effectively reduces pain syndrome and stiffness and improves joint functional performance and at the same time it is a safe drug. Its important advantage is a quick effect achieved by IA and IM administration. This makes it possible to reduce the dose of NSAIDs or to discontinue the latter, which is very important for OA patients with comorbidity.

Keywords: knee osteoarthritis; Chondroguard; intra-articular injection; efficacy; safety; adverse events.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):44–49.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-44-49

Одним из самых распространенных ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата является остеоартрит (ОА). Распространенность ОА коленного сустава у лиц старше 45 лет составляет 22,8% у женщин и 14,1% у мужчин, а в популяции достигает максимальных значений у лиц старше 65 лет (до 60–70%) [1]. Число пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу боли в суставах, постоянно растет. Прогрессирование ОА приводит к ухудшению качества жизни пациентов из-за нарушения функционального состояния суставов, постоянной боли и часто является причиной инвалидности [2, 3].

В основе патогенеза ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, протекающими прежде всего в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и погруженные в него хондроциты [4]. Главными компонентами матрикса являются вода (70% массы хряща), протеогликаны, коллагеновые волокна и неколлагеновые гликопротеины. Они образуют в хряще протеогликановые агрегаты из агрекана, гиалуроновой кислоты и связующего белка, которые соединяются с клеточной мембраной хондроцита при взаимодействии гиалуроновой кислоты с поверхностными клеточными рецепторами [5, 6]. Высокая концентрация интрахондральных протеогликанов и их агрегатов с белками и гиалуроновой кислотой обеспечивает распределение нагрузки на хрящ и восстановление ткани после прекращения действия

нагрузки. Влияние различных этиологических факторов на суставной хрящ вызывает нарушение обмена и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химические повреждения его матрикса, приводящие к изменению баланса синтеза и катаболизма хрящевой ткани. Свой вклад в деструкцию хряща вносят и провоспалительные цитокины, которые индуцируют повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеиназ, способствуют высвобождению простагландинов и активаторов плазминогена, что приводит к обезвоживанию и деградации хряща. В деструкции хряща участвуют также адипокины, способствующие поражению как нагрузочных, так и ненагрузочных суставов у пациентов, страдающих ожирением [7]. Взаимодействие ферментов, цитокинов, продуктов распада матрикса вызывает повреждение хондроцитов, которые начинают вырабатывать измененные молекулы хрящевой ткани: короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны, в результате происходит потеря матриксом нормальных гликозаминогликанов (хондроитина сульфат — ХС, кератансульфат, гиалуроновая кислота). Все это приводит к снижению упругости хряща, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща с последующим полным исчезновением хрящевой ткани на большем или меньшем протяжении [8, 9]. Изменения не только хряща, но и архитектоники субхондральной кости могут способствовать прогрессированию ОА, последние во многом обусловлены нарушением регуляции метаболизма костных клеток,

приводящим к усилению костной резорбции, особенно на ранних стадиях развития ОА.

Главная цель лечения ОА — уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов с помощью нефармакологических и медикаментозных методов, среди которых привлекает внимание использование симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), поскольку в многочисленных российских и международных исследованиях доказан их противовоспалительный и анальгетический эффект.

ХС является наиболее изученным препаратом, обладающим как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами. Препарат позволяет поддерживать нормальный состав хряща благодаря увеличению пула гликозаминогликанов, которые используются хондроцитами для синтеза протеогликанов, способствует снижению воспаления, ингибируя комплемент, снижая активность простагландинов и ферментов в синовиальной жидкости. Показано, что ХС оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болевой синдром при ОА [10]. Все это позволяет использовать его для лечения ОА.

Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов, CD44, TLR4 и ICAM1. Связываясь с рецептором CD44, ХС может модулировать NF- κ B, блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути и снижая уровень регуляции таргетных генов *ADAMTS*, *MMPs*, *IL-1 β* и *iNOS*. ХС увеличивает экспрессию TGF- β 1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II [11]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [12] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (OPG) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию OPG/RANK [13]. Это чрезвычайно важно, так как при ОА может поражаться практически любая структура сустава — синовиальная оболочка, мышцы и связки, мениски, хрящевая ткань и субхондральная кость.

ХС применяют в лечебной практике более 25 лет. В двух метаанализах [14, 15], включавших двойные слепые контролируемые исследования (в целом 776 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов), были отмечены достоверное снижение боли, скованности и увеличение объема движений в суставах, а также хорошая переносимость ХС. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [16]. В последнем Кокрановском обзоре проанализировано 43 рандомизированных контролируемых исследования, включавших 4962 пациента, леченных ХС, и 4148 пациентов, получавших плацебо [17]. Большая часть исследований проводилась у лиц с ОА коленных суставов. Длительность исследований составляла от 1 мес до 3 лет. В исследованиях, длившихся менее 6 мес, у больных получавших ХС, наблюдалось достоверное снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с группой плацебо. В других исследованиях, в которых пациенты получали ХС более 6 мес, снижение боли по ВАШ составило 20% по сравнению с исходным значением.

По мнению Y. Henrotin и соавт. [18], данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о сниже-

нии дозы используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков на фоне применения ХС, что очень важно, учитывая высокую частоту коморбидных состояний у пациентов с ОА. Недавно проведенное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное исследование эффективности ХС и целекоксиба у 600 больных ОА коленных суставов, длившееся 6 мес, показало, что ХС уменьшал боль и улучшал функцию суставов более эффективно, чем плацебо, и, что самое главное, обладал одинаковой эффективностью с целекоксибом [19].

Многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное 6-месячное исследование эффективности и безопасности ХС было выполнено в России. В исследовании участвовали 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов I–III стадии. Пациенты основной группы (n=192) получали ХС и НПВП, контрольной группы (n=363) — только НПВП. На фоне лечения в основной группе по сравнению с контрольной отмечено достоверное снижение индекса Лекена (в 2 раза при ОА коленных суставов и в 2,5 раза при ОА тазобедренных суставов; $p<0,05$), боли в покое (соответственно в 3,8 и 3 раза; $p<0,05$), боли при ходьбе ($p<0,05$) и потребности в НПВП (в 5,7 и в 4,6 раза). В целом клиническое улучшение зафиксировано у 90,2% пациентов. После завершения исследования эффект сохранялся в течение 4,1 мес при ОА тазобедренных и 4,6 мес при ОА коленных суставов, что свидетельствует о наличии у препарата выраженного последствия. Анализ динамики состояния больных ОА через 1 год после окончания лечения ХС показал, что терапия этим препаратом в течение даже относительно короткого времени (6 мес) способствовала в дальнейшем снижению частоты обострений заболевания, а следовательно, госпитализаций и обращений в поликлиники, а также улучшению качества жизни пациентов с ОА [20].

Таким образом, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о достоверном уменьшении болевого синдрома и улучшении функционального состояния не только коленных, но и тазобедренных суставов на фоне терапии ХС по сравнению с плацебо.

Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% [15, 16] из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте. Внутримышечное (в/м) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В настоящее время в России зарегистрирован и применяется препарат Хондрогард®¹, раствор для в/м и внутрисуставного (в/с) введения, содержащий хондроитина сульфат натрия 100 мг/мл.

Так, в открытом многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в 2012 г. в России у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, было показано, что в группе, получавшей Хондрогард® 2 мл в/м (№ 25) и НПВП, по сравнению с контрольной группой, в которой использовали только НПВП, наблюдались более быстрое и статистически достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности и улучшение функционального состояния суставов [21].

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

В другом исследовании, выполненном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» в 2017 г., оценивали эффективность, переносимость и безопасность в/м инъекций ХС (Хондрогард®) у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью. Эта терапия была эффективна у большинства пациентов, причем уменьшение боли в суставах наблюдалось уже к 23-му дню лечения, т. е. эффект развивался быстрее, чем при пероральном приеме. Было выявлено статистически значимое улучшение как отдельных показателей (боль, скованность, функциональная недостаточность), так и в целом индекса WOMAC. Более чем у 75% пациентов, у которых отмечен положительный эффект терапии в этих исследованиях, была уменьшена доза или прекращен прием НПВП [22].

Хорошие результаты, полученные в клинических исследованиях при пероральном и в/м способах введения ХС, и высокая безопасность препарата дали возможность разработки его в/с введения. В экспериментальных исследованиях, проводимых на белых беспородных крысах, установлено, что при единовременном в/с, паравerteбральном и в/м введении ХС является относительно безопасным веществом (согласно классификации OECD). Препарат не оказывал местно-раздражающего действия при в/с и в/м введении.

В 2016–2017 гг. в России было проведено открытое рандомизированное многоцентровое (6 центров) исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® (раствор для в/м и в/с введения 100 мг/мл) у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах введения.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности Хондрогарда® при в/м и в/с введении у больных ОА.

Пациенты и методы. В исследование включено 150 пациентов, среди которых было 24 (16%) мужчины и 126 (84%) женщин. Средний возраст больных составил 59,16±8,31 года (36–75 лет), средняя масса тела — 79,15±11,21 кг (52–120 кг), средний рост — 165,23±7,44 см (152–196 см).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ОА в тибеофemorальном отделе сустава по критериям R. Altman (1986), с I–III рентгенологической стадией по Kellgren; боль при ходьбе — не менее 40 мм по ВАШ; потребность в приеме НПВП в стабильной дозе не менее 30 дней за предшествующие 3 мес; согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; применение ХС или глюкозамина на протяжении 21 дня до начала исследования; внутрисуставное введение гормонов или препаратов гиалуроновой кислоты в течение 3 мес до начала исследования; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения и т. д.), или состояния с высоким риском развития кровотечений; тромбоз, тромбоз, воспалительные заболевания суставов, микрористаллический артрит; наличие на рентгенограмме коленных суставов остеонекроза, свежего перелома, деформации; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; беременность, грудное вскармливание, отказ от использования адекватных

методов контрацепции в течение исследования; участие в любом другом клиническом исследовании.

Пациенты были разделены на две равные группы (по 75 участников в каждой). Больным 1-й группы (R) препарат назначали в виде в/м инъекций: 25 инъекций через день, первые 3 инъекции в дозе 100 мг/мл, начиная с 4-й инъекции — в дозе 200 мг. Пациенты 2-й группы (N) получили 5 в/с инъекций в целевой сустав по 200 мг с трехдневным перерывом между введениями, далее 16 в/м инъекций по 200 мг через день. В качестве сопутствующей терапии использовали мелоксикам 15 мг/сут.

Группы больных не различались по демографическим показателям. У 95 (63,33%) пациентов, включенных в исследование, выявлены сопутствующие заболевания. Все хронические заболевания находились вне стадии обострения. При сравнительном анализе установлена однородность групп пациентов по частоте сопутствующих заболеваний. Характеристика двух групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов двух групп

Показатель	Группа R (в/м введение, n=75)	Группа N (в/м + в/с введение, n=75)
Возраст	58,55±9,12	59,77±7,43
Масса тела	78,84±11,16	79,45±11,33
Рост	164,99±8,09	165,47±6,76
Боль по ВАШ, мм	62,16±11,2	63,43±9,7
Сопутствующие заболевания	46 (61,3)	49 (65,3)

Примечание. В скобках — процент больных (здесь и в табл. 3). Различия между группами не достоверны.

Показатели эффективности

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим параметрам.

Первичные конечные точки:

- оценка боли по ВАШ (для целевого сустава).

Вторичные конечные точки:

- оценка боли по опроснику определения сенсорных и аффективно-эмоциональных характеристик боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ; для целевого сустава);
- оценка динамики индекса WOMAC общего и его отдельных параметров (боль, скованность и функциональная недостаточность).

Конечные точки безопасности:

- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- общая частота НЯ, связанных с применением препарата;
- частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), обусловленных применением препарата;
- доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ;
- количество пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.

Результаты. При сравнении двух режимов введения Хондрогарда®, интенсивность боли по ВАШ к концу лечения в группе N (в/с + в/м введение) была достоверно ниже, чем в группе R (табл. 2).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ у пациентов двух групп

Визит	Группа R (в/м введение, n=75)	Группа N (в/м + в/с введение, n=75)	p**
0	62,16±11,2	63,43±9,7	Нд
1	62,88±10,44	63,92±9,42	Нд
2	51,84±10,96*	56,33±12,0*	0,016
3	44,45±10,82*	42,92±15,19*	Нд
4	33,08±12,03*	29,53±14,06*	Нд
5	21,88±13,24*	16,81±13,49*	0,008

Примечание. * — $p < 0,0001$ по сравнению с нулевым визитом; ** — различия между группами; Нд — различия недостоверны.

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные у пациентов двух групп во время исследования

НЯ	Группа R (n=75)	Группа N (n=75)
Боль в месте инъекции	2 (2,66)	1 (1,33)
Гликемия	1 (1,33)	0 (0)
Головокружение	1 (1,33)	0 (0)
Озноб	1 (1,33)	0 (0)
ОРВИ	0 (0)	1 (1,33)
Острый ринит	1 (1,33)	1 (1,33)
Повышение артериального давления	0 (0)	1 (1,33)
Всего	6 (8)	4 (5,32)

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

При сравнительном анализе оценок боли по опроснику MPQ статистически значимых различий между группами не выявлено. При изучении динамики общего индекса WOMAC и его составляющих (динамика боли, скованность, функциональное состояние суставов) также не отмечено достоверных различий между группами.

За весь период исследования зарегистрировано 11 НЯ у 3,3% (5/150) пациентов (табл. 3). СНЯ в данном исследовании не выявлено.

НЯ легкой степени выраженности отмечены у 72,7% (8/11) пациентов, средней степени выраженности — у 27,3% (3/11). По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией изучаемым препаратом отсутствовала в 36,3% (4/11) случаев, была оценена как возможная в 27,3% (3/11), как маловероятная в 9,1% (1/11) и как определенная (боль, гематома в месте инъекции) в 27,3% (3/11). К завершению исследования разрешение/прекращение НЯ наблюдалось у 100% пациентов.

Всем пациентам в начале и в конце исследования были выполнены клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и анализ показателей коагулограммы. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей от нормы не зафиксировано. Не обнаружено и отрицательной динамики витальных функций, показателей электрокардиографии.

Обсуждение. Боль в суставах — основная причина обращения больных к врачу. ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек и легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Назначение НПВП больным ОА требует оценки предполагаемой пользы и возможного риска от такой терапии. Нерациональное применение лекарственных препаратов на фоне коморбидной патологии приводит к резкому увеличению частоты нежелательных эффектов терапии и усугублению течения всех заболеваний. На сегодняшний день ХС является наиболее изученным препаратом, обладающим как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами.

Различные способы введения ХС (в/м, в/с) позволяют достаточно быстро уменьшить болевой синдром, скованность, улучшить функцию сустава и снизить дозу НПВП, что крайне важно, учитывая высокую частоту коморбидных состояний у пациентов с ОА.

Выводы. Проведенное клиническое исследование различных способов введения Хондрогарда® у пациентов с ОА коленных суставов продемонстрировало превосходство его комбинированного (в/с + в/м) введения над в/м введением. Также на основании полученных результатов можно заключить, что препарат при любом способе введения (в/м или комбинированное) достаточно быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным. Важное его преимущество — быстрое наступление эффекта за счет в/с и в/м введения. Такая терапия позволяет снизить дозу НПВП или вообще отменить их, что очень важно для больных ОА, имеющих сопутствующие заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
2. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва;

2011. [Galushko EA. Medical and social significance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011.]
3. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12.

4. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996 Apr;74(2):A1-7.
5. Bland JH, Cooper SM. Osteoarthritis: a review of the cell biology involved and evi-

- dence for reversibility. Management rationally related to known genesis and pathophysiology. *Semin Arthritis Rheum.* 1984 Nov;14(2): 106-33.
6. Ward PD, Thibault SL, Gray SD. Hyaluronic acid: its role in voce. *J Voice.* 2002 Sep;16(3):303-9.
7. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шарапова ЕП и др. Оценка эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов. Тезисы VI Съезда ревматологов России. Москва; 2013. С. 152-3. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the effectiveness of drug and non-drug therapy of obesity in patients with osteoarthritis of the knee. *Tezisy VI S"ezda revmatologov Rossii.* Moscow; 2013. P. 152-3.]
8. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1916-26.
9. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7): 1633-43.
10. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21.
11. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep.* 2014 Jun 10;4: 5069. doi: 10.1038/srep05069.
12. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther.* 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
13. 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.
14. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(Suppl A):130.
15. Eugenio-Sarmiento RM, Vanapat DH, Salido EJ. The efficacy of chondroitinsulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(Suppl A):139.
16. Schneider H. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum. *Open Rheumatol J.* 2012;6:183-9. doi: 10.2174/1874312901206010183. Epub 2012 Jul 25.
17. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
18. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014 Jul; 78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
19. Lee YH. Chondroitin sulfate is superior to placebo in symptomatic kneeosteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct 9. pii: annrheumdis-2017-212452. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212452. [Epub ahead of print].
20. Алексеева ЛИ, Архангельская ГС, Давыдова АФ и др. Отдаленные результаты применения структума (по материалам многоцентрового исследования). Терапевтический архив. 2003;(9):82-6. [Alekseeva LI, Arkhangel'skaya GS, Davydova AF, et al. Long-term results of the use of structum (on materials of a multicenter study). *Terapevticheskii arkhiv.* 2003;(9):82-6. (In Russ.).]
21. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Шарапова ЕП и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;(32):1624-7. [Alekseeva LI, Anikin SG, Sharapova EP, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(32):1624-7. (In Russ.).]
22. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности хондрогарда у больных остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. Научно-практическая ревматология. 2017;55(Прил 1); 138. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Evaluation of the effectiveness, tolerability and safety chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(Suppl 1);138.]

Поступила 15.02.2018

Исследование поддержано 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 деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды

Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

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

Терапия ревматоидного артрита (РА) направлена не только на подавление воспаления, но и на предупреждение локальной и генерализованной потери костной ткани, особенно у больных, получающих глюкокортикоиды (ГК). Перспективным препаратом для лечения вторичного остеопороза (ОП) является деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand), препятствует взаимодействию с рецептором на остеокластах, снижает активность остеокластов и ингибирует резорбцию костной ткани.

Цель исследования — оценить минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета, эрозивные и деструктивные изменения в кистях и стопах у больных РА, получающих ГК, через 12 мес после лечения деносумабом.

Пациенты и методы. 66 женщин в постменопаузе, страдающих РА, с установленным ОП получили дважды подкожно деносумаб 60 мг: исходно и через 6 мес. МПК измеряли до лечения и через 12 мес наблюдения, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L_{1-IV}), шейки бедра (ШБ) и дистального отдела предплечья (ДОП). Изменение счета по Sharp/van der Heijde (SVH; количество эрозий, суженных щелей и общий счет) оценивали исходно и через 12 мес с помощью рентгенограмм кистей и стоп.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года, средняя длительность РА — $17,7 \pm 10,4$ года. Все пациентки получали противовоспалительную терапию, в том числе 34 (49,3%) — ГК. В этой группе МПК в L_{1-IV} до и после лечения составила $0,809 \pm 0,109$ и $0,849 \pm 0,117$ г/см² соответственно ($p < 0,0001$); в ШБ — $0,598 \pm 0,087$ и $0,609 \pm 0,083$ г/см² ($p = 0,045$); в ДОП — $0,496 \pm 0,113$ и $0,498 \pm 0,106$ г/см² ($p > 0,05$). Независимо от характера противовоспалительной терапии (с/без ГК) отмечены достоверное увеличение МПК в L_{1-IV} и ШБ, стабилизация в ДОП в обеих группах больных. До и после лечения деносумабом в группе, получавшей ГК (ГК+), наблюдалось достоверное увеличение показателя числа эрозий до $32,5 [13,0; 78,0]$ балла против $33,0 [13,0; 90,0]$ баллов ($p = 0,043$) и общего счета SVH до $146,5 [93,0; 221,0]$ балла против $149,0 [93,0; 221,0]$ баллов ($p = 0,027$) соответственно. Увеличения числа суженных щелей в группе ГК+ не отмечено. В группе пациенток, не получавших ГК (ГК-), показатели числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета по SVH достоверно не изменились.

Выводы. Терапия деносумабом 60 мг подкожно 2 раза в год с интервалом в 6 мес позволила достоверно увеличить МПК в L_{1-IV} и ШБ, стабилизировать в ДОП независимо от приема ГК. Отрицательная динамика числа эрозий и общего счета SVH отмечена преимущественно в группе ГК+. Показатели счета по SVH в кистях и стопах у больных группы ГК- оставались стабильными.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; деносумаб; глюкокортикоиды; минеральная плотность кости; эрозии.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Смирнов АВ и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. Современная ревматология. 2018;12(2):50–57.

Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids

Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L.

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

Rheumatoid arthritis (RA) therapy is aimed not only at suppressing inflammation, but also at preventing local and generalized bone loss, particularly in patients receiving glucocorticoids (GCs). Denosumab, a fully human monoclonal antibody that binds to the receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL), prevents interaction with the receptor on osteoclasts, reduces their activity, and inhibits bone resorption. It is a promising drug for the treatment of secondary osteoporosis (OP).

Objective: to assess bone mineral density (BMD) in the axial and peripheral skeleton, erosive and destructive changes in the hands and feet of GC-treated patients with RA 12 months after denosumab treatment.

Patients and methods. Sixty-six postmenopausal women suffering from RA with a documented diagnosis of OP received denosumab 60 mg subcutaneously twice: at baseline and 6 months later. BMD was measured before treatment and after 12 months of follow-up, by using dual-energy X-ray absorptiometry of three sections: the lumbar spine (L_{1-IV}), femoral neck (FN) and distal forearm (DF). A change in Sharp/van der Heijde (SvH) scores, as well as the number of erosions and narrowed articular slits, and total scores were assessed, by using hand and foot radiographs, at baseline and after 12 months.

Results and discussion. The mean age of the patients was 59.6 ± 7.4 years; the mean duration of RA was 17.7 ± 10.4 years. All the patients received anti-inflammatory therapy, including 34 (49.3%) patients who took GCs. In this group, pre- and posttreatment BMD in L_{1-IV} was

0.809 ± 0.109 and 0.849 ± 0.117 g/cm², respectively ($p < 0.0001$); that in FN was 0.598 ± 0.087 and 0.609 ± 0.083 g/cm² ($p=0.045$); and that in DF was 0.496 ± 0.113 and 0.498 ± 0.106 g/cm², respectively ($p>0.05$). Regardless of the nature of anti-inflammatory therapy (with/without GCs), BMD in L_{1-IV} and FN increased significantly DF stabilized in both patient groups. Before/after denosumab treatment, the GC (GC+) group showed a significant increase in the number of erosions up to 32.5 [13.0; 78.0] and 33.0 [13.0; 90.0] scores, respectively ($p=0.043$) and in the total SvH scores up to 146.5 [93.0; 221.0] and 149.0 [93.0; 221.0] respectively ($p=0.027$). There was no increase in the number of narrowed slits in the GC+ group. The number of erosions, narrowed articular slits, or the total SvH scores did not significantly change in the group of patients who did not receive GC (GC-).

Conclusion. Therapy with subcutaneous denosumab 60 mg 2 times yearly at semiannual intervals could significantly increase BMD in L_{1-IV} and FN and stabilize in DF regardless of GC use. Negative changes in the number of erosions and total SvH scores were noted mainly in the GC+ group. The SvH scores for the hands and feet remained unchanged in the patients of the GC- group.

Keywords: rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; glucocorticoids; bone mineral density; erosions.

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12 (2):50–57.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-50-57

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовит) [1], главной особенностью которого является возникновение остеокласт-ассоциированных эрозий субхондральной кости и периартикулярной остеопении [1, 2]. Ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА, является активация сигнального пути RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand), который обеспечивает дифференцировку остеокластов (ОК), поддержание их функциональной активности и выживание [3].

ГК являются наиболее частой причиной вторичного остеопороза (ОП) [4]. Установлено, что начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности ОК и увеличением костной резорбции, а следующая фаза — с подавлением активности остеобластов (ОБ) и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние ГК на кость включает уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, повышение его экскреции с мочой, гипогонадизм [5, 6].

Влияние ГК на костную ткань проявляется не только в снижении минеральной плотности кости (МПК), но и в изменении скорости костного ремоделирования, минерализации, нарушении микроархитектоники кости. Вторичный ОП при РА, в том числе ГК-индуцированный, развивается как у женщин, так и у мужчин во всех возрастных группах. Терапия низкими дозами ГК ($\leq 7,5$ мг/сут) более 12 мес также приводит к снижению МПК независимо от сохранности менструального цикла, активности РА и функциональной недостаточности суставов [7–9]. Длительность приема, среднесуточная и кумулятивная доза ГК являются доказанными факторами риска ОП и переломов, в том числе проксимального отдела бедра, при РА [10, 11].

В то же время обсуждается вопрос о протективной роли низких доз ГК в отношении МПК. Предполагается, что применение низких доз ГК может оказывать антиостеопоротический эффект, снижать риск переломов вследствие подавления или уменьшения выраженности воспаления, боли, увеличения двигательной активности пациентов [12–14].

Для коррекции нарушений метаболизма костной ткани при РА широко применяются антиостеопоротические препараты. Особый интерес представляют результаты лечения принципиально новыми лекарственными средствами, к ко-

торым относится деносумаб. Механизм его действия связан с подавлением активности ОК. Деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело (IgG) к RANKL, которое связывает RANKL и препятствует взаимодействию с его рецептором на поверхности ОК. В результате деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию ОК, тем самым блокируя резорбцию кости [15].

Цель исследования — оценить через 12 мес наблюдения эффект деносумаба в отношении МПК осевого и периферического скелета, эрозивных и деструктивных изменений в кистях и стопах у больных РА, получающих ГК.

Пациенты и методы. В открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности и безопасности деносумаба у женщин, страдающих РА, с установленным диагнозом ОП последовательно, по мере обращения в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) и подписания информированного согласия на участие в исследовании, включено 69 пациенток в постменопаузе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациентки отвечали критериям РА (ACR, 1987) и ОП (рекомендации РАОП, 2012) [16]. Закончили исследование 66 больных (2 больных поменяли место жительства, 1 отказалась от участия в исследовании по семейным обстоятельствам). Средний возраст больных составил $59,6 \pm 7,4$ года, длительность РА — $17,7 \pm 10,4$ года.

В зависимости от характера противовоспалительной терапии, в соответствии с целью исследования, больные были распределены на две группы. 1-ю группу (ГК+) составили 34 (49,3%) больных, получавших ГК в дозе от 1 до 15 мг/сут в период терапии деносумабом. Средняя суточная доза ГК — $3,4 \pm 0,9$ мг/сут, средняя длительность приема — $102,9 \pm 81,1$ мес, средняя кумулятивная доза ГК — $16\,367,4 \pm 5378,7$ мг. Во 2-ю группу (ГК-) были включены 35 (50,7%) больных РА, никогда не получавших ГК ($n=18$) или не получавших ГК не менее 1 года до включения в исследование ($n=17$).

Средний возраст больных в группе ГК+ составил $58,0 \pm 7,7$, в группе ГК- — $61,2 \pm 6,9$ года ($p>0,05$). Рост пациенток в 25 лет и на момент начала исследования был сопоставим; текущая масса тела и индекс массы тела (ИМТ) были меньше в группе ГК+, чем в группе ГК-, и составили: $64,14 \pm 10,35$ кг против $70,10 \pm 9,95$ кг ($p=0,025$) и $24,93 \pm 4,02$ кг/см² против $27,04 \pm 4,39$ кг/см² ($p=0,046$) соответственно.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РА в зависимости от приема ГК на момент включения в исследование

Показатель	ГК+ (n=34)	Значение	ГК- (n=35)	p
Возраст, годы (M±δ)	58,0±7,7		61,2±6,9	>0,05
Рост в 25 лет, см (M±δ)	163,97±5,88		163,45±4,80	>0,05
Рост в настоящее время, см (M±δ)	161,36±6,72		161,31±5,31	>0,05
Масса тела в настоящее время, кг (M±δ)	64,14±10,35		70,10±9,95	0,025
ИМТ, кг/см ² (M±δ)	24,93±4,02		27,04±4,39	0,046
Возраст наступления менопаузы, годы (M±δ)	47,54±5,33		47,68±4,67	>0,05
Длительность менопаузы, годы (M±δ)	11,42±7,16		13,57±5,57	>0,05
Наличие хирургической менопаузы, n (%)	5 (14,7)		7 (20,0)	>0,05
Наступление менопаузы до развития РА, n (%)	9 (27,3)		22 (62,8)	0,002
Возраст начала РА, годы (M±δ)	37,1±12,8		46,9±13,0	0,003
Длительность РА, годы (M±δ)	21,2±10,8		14,3±8,9	0,005
Серопозитивность по РФ, n (%)	24 (70,6)		26 (74,3)	>0,05
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	26 (76,4)		25 (71,4)	>0,05
Внесуставные проявления, n (%)	14 (41,1)		10 (28,5)	>0,05
Рентгенологическая стадия РА, n (%):				
I	0 (0,0)		2 (5,7)	>0,05
II	7 (20,6)		14 (40,0)	>0,05
III	13 (38,2)		9 (25,7)	>0,05
IV	14 (41,2)		10 (28,6)	>0,05
DAS28 исходно, баллы (M±δ)	4,10±0,92		3,98±1,15	>0,05
Активность РА по DAS28, n (%):				
ремиссия	2 (5,9)		3 (8,6)	>0,05
низкая	4 (11,8)		4 (11,4)	>0,05
умеренная	21 (61,7)		24 (68,6)	>0,05
высокая	7 (20,6)		4 (11,4)	>0,05
HAQ (баллы), n (%):				
≤1	8 (26,7)		14 (63,6)	>0,05
1–2	20 (66,7)		7 (31,8)	>0,05
≥2	2 (6,7)		1 (4,5)	>0,05
HAQ исходно, баллы (M±δ)	1,279 ± 0,511		1,132 ± 0,699	>0,05
ФК, n (%):				
I	5 (14,7)		4 (11,4)	>0,05
II	27 (79,4)		29 (82,9)	>0,05
III	2 (5,9)		2 (5,7)	>0,05
IV	0 (0,0)		0 (0,0)	>0,05

Примечание. М – среднее значение, δ – стандартное отклонение; n – число больных.

По возрасту наступления менопаузы и ее длительности группы не различались, однако в группе ГК+ менопауза достоверно чаще наступала после возникновения РА, а в группе ГК- – до развития РА: 9 (27,3%) и 22 (62,8%) пациентки соответственно (p=0,002). Длительность РА в группе ГК+ была достоверно больше: 21,2±10,8 года против 14,3±8,9 года в группе ГК- (p=0,005). Возраст начала РА в группе ГК+ был достоверно меньше и составил 37,1±12,8 года против 46,9±13,0 лет в группе ГК- (p=0,003). Группы больных ГК+ и ГК- были сопоставимы по ревматоидному фактору (РФ) и

концентрации антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. Не отмечено различий между группами при оценке активности РА по DAS28, рентгенологической стадии заболевания, функциональному классу и показателю HAQ (табл. 1).

Подавляющее большинство больных в обеих группах получали базисные противовоспалительные препараты (БВП): 31 (91,2%) в группе ГК+ и 29 (82,7%) в группе ГК-, преимущественно метотрексат (МТ) – 16 (47,0%) и 19 (54,3%) соответственно и лефлуномид (ЛЕФ) – 9 (26,5%) и 5 (14,3%) со-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Сравнительная характеристика базисной терапии, сопутствующих заболеваний, переломов у больных РА в зависимости от приема ГК на момент включения в исследование

Показатель	Среднее значение		p
	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	
Терапия БПВП, n (%):	31 (91,2)	29 (82,7)	
МТ	16 (47,0)	19 (54,3)	
ЛЕФ	9 (26,5)	5 (14,3)	
плаквенил	4 (11,7)	2 (5,7)	>0,05
АЗА	1 (2,9)	2 (5,7)	
СУЛЬФ	0 (0,0)	1 (2,8)	
тауредон	1 (2,9)	0 (0,0)	
Длительность приема БПВП, мес (M±δ)	77,08±65,69	80,31±66,35	>0,05
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	20 (58,8)	18 (51,4)	>0,05
Возраст на момент возникновения первого перелома, годы (M±δ)	48,9±10,1	50,4±10,8	>0,05
Переломы, произошедшие после развития РА, n (%)	19 (55,9)	13 (37,1)	> 0,05
Низкоэнергетические переломы после 40 лет или после наступления менопаузы, n (%)	18 (52,9)	18 (51,4)	> 0,05
≥2 переломов, n (%)	9 (26,4)	6 (17,1)	> 0,05
Хотя бы 1 сопутствующее заболевание, n (%)	32 (94,1)	26 (74,3)	0,019
≥2 сопутствующих заболеваний, n (%)	17 (50,0)	21 (60,0)	>0,05
АГ, n (%)	26 (76,4)	24 (68,5)	>0,05
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (5,9)	1 (2,8)	>0,05
ИБС, n (%)	7 (20,6)	11 (31,4)	>0,05
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (2,9)	2 (5,7)	>0,05
СД 2-го типа, n (%)	2 (5,9)	2 (5,7)	>0,05
Хронический бронхит или бронхиальная астма, n (%)	8 (23,5)	12 (34,2)	>0,05
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, n (%)	8 (23,5)	4 (11,4)	>0,05
Остеонекроз, n (%)	8 (23,5)	9 (25,7)	>0,05
Эндопротезирование, n (%)	6 (17,6)	7 (20,0)	>0,05

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; АЗА – азатиоприн; СУЛЬФ – сульфасалазин.

ответственно. Различия между группами по приему БПВП отсутствовали.

Не отмечено различий между группами по частоте остеонекроза различной локализации, состоянию после эндопротезирования. Переломы в анамнезе имели 20 (58,8%) пациенток группы ГК+ и 18 (51,4%) группы ГК-, в том числе у 19 (55,9%) и 13 (37,1%) больных соответственно переломы возникли после установления диагноза РА. Остеопоротические переломы, т. е. переломы, произошедшие при минимальной травме или спонтанно на фоне менопаузы или в возрасте 40 лет и старше, были у 18 (52,9%) пациенток группы ГК+ и у 18 (51,4%) группы ГК-. Средний возраст больных на момент возникновения первого перелома составил 48,9±10,1 и 50,4±10,8 года соответственно. Два и более перелома в анамнезе имели 9 (26,4%) и 6 (17,1%) больных соответственно. В группе ГК+ хотя бы одно сопутствующее заболевание имели 32 (94,1%) больных, два и более – 17 (50,0%), в группе ГК- – 26 (74,3%) и 21 (60,0%) соответственно. Спектр и частота сопутствующих заболеваний в каждой группе представлены в табл. 2.

Таким образом, группы ГК+ и ГК- больных РА были сопоставимы по возрасту на момент включения в исследование, возрасту наступления и длительности менопаузы, основным клиническим характеристикам и проявлениям РА, спектру сопутствующих заболеваний, переломов в анамнезе, проводимой терапии БПВП. Однако больные группы ГК+ по сравнению с пациентками группы ГК- имели более низкий ИМТ; возраст на момент начала РА (в том числе до наступления менопаузы) у них был меньше, а длительность болезни – больше, сопутствующие заболевания отмечались чаще.

Все больные получили две подкожные инъекции деносумаба 60 мг (исходно и через 6 мес). Динамическое наблюдение включало 5 визитов через каждые 3 мес. Оценивали безопасность терапии, показатели общего и биохимического анализов крови (лаборатория НИИР им. В.А. Насоновой), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS28, функциональный статус по HAQ, ежедневную физическую активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии РА и приему препаратов кальция и витамина D.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Характеристика МПК изучаемых отделов скелета в группах больных РА, сформированных в зависимости от приема ГК при включении в исследование ($г/см^2$, $M \pm \delta$)

Показатель	ГК+ (n=34)	Значение	ГК- (n=35)	p
МПК L _{I-IV} : исходно	0,809 $\pm$ 0,109		0,833 $\pm$ 0,098	>0,05
через год	0,849 $\pm$ 0,117		0,879 $\pm$ 0,100	>0,05
МПК ШБ: исходно	0,598 $\pm$ 0,087		0,649 $\pm$ 0,086	0,017
через год	0,609 $\pm$ 0,083		0,668 $\pm$ 0,083	0,013
МПК ДОП: исходно	0,496 $\pm$ 0,113		0,499 $\pm$ 0,062	>0,05
через год	0,498 $\pm$ 0,106		0,508 $\pm$ 0,068	>0,05

Таблица 4. Динамика МПК ($г/см^2$) на фоне терапии деносумабом в группах больных в зависимости от приема ГК

Область измерения	МПК	ГК+ (n=34)	p	МПК	ГК- (n=32)	p
	исходно	через 12 мес		исходно	через 12 мес	
L _{I-IV}	0,809 $\pm$ 0,109	0,849 $\pm$ 0,117	<0,0001	0,839 $\pm$ 0,098	0,879 $\pm$ 0,100	<0,0001
ШБ	0,598 $\pm$ 0,086	0,609 $\pm$ 0,083	0,045	0,648 $\pm$ 0,084	0,668 $\pm$ 0,083	0,002
ДОП	0,496 $\pm$ 0,113	0,498 $\pm$ 0,106	0,700	0,501 $\pm$ 0,064	0,509 $\pm$ 0,068	0,065

Таблица 5. Среднее изменение МПК в изучаемых отделах скелета на фоне терапии деносумабом в зависимости от характера противовоспалительной терапии

Область измерения	ГК+ (n=34)		ГК- (n=32)	
	положительная динамика МПК, n (%)	среднее изменение МПК через 12 мес терапии, % (min, max)	положительная динамика МПК, n (%)	среднее изменение МПК через 12 мес терапии, % (min, max)
L _{I-IV}	29 (85,3)	+4,7 (от -4,6 до +17,6)	29 (90,6)	+4,5 (от -0,8 до 19,6)
ШБ	21 (61,7)	+2,1 (от -8,7 до +13,5)	24 (75,0)	+3,5 (от -14,6 до +21,7)
ДОП	19 (55,9)	+0,6 (от -13,2 до +30,4)	21 (65,6)	+0,9 (от -9,1 до +8,4)

У всех больных была определена МПК в L_{I-IV}, шейке бедра (ШБ), предплечье в целом (total) и в дистальном отделе предплечья (ДОП) в динамике (исходно и через 12 мес) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic QDR1000. По данным рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп в динамике была проведена оценка эрозивно-деструктивных изменений (счет по SVH).

На всех больных заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в электронную базу для дальнейшей статистической обработки. Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel, а также программы Statistica 6.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При сравнении параметров с нормальным распределением применяли парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (М) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Не установлено различий между группами ГК+ и ГК- по МПК в L_{I-IV} и ДОП при включении в исследование. МПК в L_{I-IV} находилась на уровне 0,809 $\pm$ 0,109 г/см² против 0,833 $\pm$ 0,098 г/см², в ДОП – 0,496 $\pm$ 0,113 г/см² против 0,499 $\pm$ 0,062 г/см² (табл. 3). МПК в ШБ исходно в группе ГК+ была ниже, чем в группе ГК-, и составила 0,598 $\pm$ 0,086 и 0,649 $\pm$ 0,083 г/см² соответственно (табл. 4).

Через 12 мес терапии деносумабом в группах ГК+ и ГК- МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась, а в ДОП стабилизировалась в обеих группах (см. табл. 4). Среднее изменение МПК через 12 мес терапии деносумабом в группе ГК+ составило: в L_{I-IV} +4,7% (от -4,6 до +17,6), в ШБ +2,1% (от -8,7 до +13,5), в ДОП +0,6% (от -13,2 до +30,4). В группе ГК- среднее изменение МПК было сопоставимым и составило: в L_{I-IV} +4,5% (от -0,8 до +19,6), в ШБ +3,5% (от -14,6 до +21,7), в ДОП +0,9% (от -9,1 до +8,4; табл. 5).

При включении в исследование показатели числа эрозий и общего счета по SVH у больных в группах ГК+ и ГК- практически не различались. Показатель сужения суставных щелей в группе ГК+ был достоверно больше, чем в группе ГК- (табл. 6).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей счета по SVH у больных РА при включении в исследование в зависимости от приема ГК (баллы; Me [25%; 75%])

Показатель	ГК+ (n=34)	ГК- (n=35)	p
Счет эрозий	32,5 [13,0; 78,0]	16,5 [2,5; 47,5]	>0,05
Счет суженных щелей	113,5 [77,0; 134,0]	83,0 [52,5; 113,5]	0,044
Общий счет SVH	146,5 [93,0; 221,0]	98,5 [69,0; 161,0]	>0,05

Таблица 7. Динамика эрозий, сужения суставных щелей и суммарного счета по SVH в кистях и стопах на фоне терапии деносумабом у больных РА в зависимости от приема ГК (баллы; Me [25%; 75%]; M±SD)

Показатель	исходно	ГК+ (n=34) через 1 год	p	исходно	ГК- (n=32) через 1 год	p
Счет эрозий	32,50 [13,00; 78,00] 49,67±45,98	33,00 [13,00; 90,00] 50,61±46,49	0,043	16,50 [2,50; 47,50] 40,18±55,40	16,50 [3,50; 47,50] 40,53±55,30	0,109
Счет суженных щелей	113,50 [77,00; 134,00] 103,32±36,74	113,50 [77,00; 134,00] 103,82±37,01	0,067	83,00 [52,50; 113,50] 84,06±39,43	83,00 [52,50; 113,50] 84,28±39,27	0,99
Общий счет SVH	146,50 [93,00; 221,00] 153,00 ± 77,71	149,00 [93,00; 221,00] 154,44±78,72	0,027	98,50 [69,00; 161,00] 124,25±87,89	103,50 [69,00; 161,00] 124,71±87,71	0,273

Через 12 мес лечения деносумабом в группе ГК+ отмечено достоверное увеличение показателя числа эрозий: 32,5 [13,0; 78,0] балла против 33,0 [13,0; 90,0] баллов ($p=0,043$) и общего счета по Sharp/van der Heijde (SVH): 146,5 [93,0; 221,0] балла против 149,0 [93,0; 221,0] баллов ($p=0,027$) соответственно. Увеличения числа суженных щелей в группе ГК+ не отмечено. У пациенток в группе ГК- показатель числа эрозий, сужения суставных щелей, общего счета SVH достоверно не изменился (табл. 7).

Таким образом, прием ГК не оказал существенного влияния на динамику МПК изучаемых отделов скелета. МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась на фоне терапии деносумабом, а в ДОП оставалась стабильной независимо от характера противовоспалительной терапии. В то же время увеличение числа эрозий и суммарного счета по SVH отмечено в группе больных ГК+. Показатели счета по SVH в кистях и стопах у больных, не получавших ГК, оставались стабильными.

В течение 12 мес наблюдения не выявлено серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с приемом деносумаба и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. У 4 (5,8%) больных возникло незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение 3–4 дней после первого введения препарата. Другие НР отсутствовали.

У 1 больной через 7 мес после начала лечения произошел травматический перелом (падение с лестницы), по поводу чего она обратилась за помощью спустя 2 мес после травмы (усиление боли в правом плечевом суставе). По данным компьютерной томографии через 2,5 мес после травмы установлен диагноз: перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передне-нижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта).

Обсуждение. Сведения о применении деносумаба у больных РА чрезвычайно ограничены и представлены единичными публикациями на небольших выборках пациентов. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Результаты, полученные нами в условиях реальной клинической практики, совпадают с данными 12-месячного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования II фазы [17]. Авторы изучали влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получающих ГК или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 мес у больных РА, леченных деносумабом 60 мг ($n=71$), МПК в L_{I-IV} и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с плацебо независимо от ее исходного значения и сопутствующей терапии ГК. У наших больных увеличение МПК в L_{I-IV} и ШБ также происходило независимо от приема ГК.

А.А. Deodhar и соавт. [18] изучали влияние деносумаба (60 или 180 мг) на МПК кисти, а также связь между МПК кисти и количеством эрозий у больных РА, получавших МТ. В рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было включено 56 пациентов: 13 получали плацебо, 21 — деносумаб 60 мг и 22 — деносумаб 180 мг. Плацебо и деносумаб вводили подкожно каждые 6 мес. Длительность наблюдения составила 12 мес. МПК обеих кистей определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до начала лечения, затем через 1, 6 и 12 мес, МРТ кистей/запястий выполняли до начала и после 6 мес лечения, рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп — до начала терапии, через 6 и 12 мес. МПК кистей у пациентов, получавших деносумаб 60 мг, увеличилась на 0,8% через 6 мес и на 1,0% через 12 мес; у получавших 180 мг — на 2,0 и 2,5% соответственно; у получавших плацебо МПК уменьшилась на 1,2 и 2,0% соответственно. Количество эрозий оставалось близким к исходному в группах деносумаба и воз-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

росло в группе плацебо. Отрицательная корреляция наблюдалась между МПК кистей и количеством эрозий. Оценку производили с использованием количественного счета эрозий по МРТ и метода SVH. Исследователи считают, что у пациентов с РА деносумаб сдерживает формирование эрозий, увеличивает МПК кистей. Эти же авторы ранее установили, что потеря МПК кисти у больных РА является предиктором нарушения функции кисти [19]. Вероятно, уменьшение потери МПК в кисти при использовании деносумаба может предотвратить развитие функциональной недостаточности.

J.T. Sharp и соавт. [20] измеряли толщину пястной кости, чтобы оценить влияние деносумаба на кортикальную кость при РА. В исследование было включено 227 больных активным эрозивным РА, которые были рандомизированы в три группы для лечения деносумабом 60 и 180 мг или плацебо подкожно 1 раз в 6 мес. Все пациенты получали стабильные дозы МТ, а также кальций и витамин D ежедневно. К 12 мес у пациентов, использовавших деносумаб на фоне продолжающегося лечения МТ, достоверно уменьшились потеря кортикальной кости и формирование эрозий.

По данным T. Takeuchi и соавт. [21], на фоне лечения деносумабом в течение года снизилось прогрессирование эрозий у пациентов с РА. Авторы установили, что при более частом назначении (1 раз в 2, 3 или 6 мес) отмечается более выраженный антиэрозивный эффект препарата. Деносумаб не влиял на динамику сужения суставных щелей, DAS28-СРБ, эффект по ACR. Более частое назначение деносумаба не продемонстрировало увеличения частоты НР.

Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов, установивших протективное действие деносумаба на МПК и эрозивный процесс в кистях и стопах у пациентов, не получавших ГК. Прием ГК не оказал негативного влияния на МПК в L-IV, однако число эрозий увеличилось.

Системный прием ГК более 3 мес независимо от дозы негативно влияет на костную ткань [7]. ГК уменьшают количество ОБ и остеоцитов (ОЦ) за счет снижения репликации и усиления апоптоза, что ведет к подавлению синтеза белков матрикса кости и скелетных факторов роста. ГК также усиливают костную резорбцию, предотвращая апоптоз зрелых ОК, за счет индуцирования продукции RANKL на ОБ. Негативное влияние ГК на ОБ, ОЦ и ОК приводит к замедлению ремоделирования кости и выраженному снижению качества и количества костной ткани [22]. Деносумаб не только контролирует функцию ОК в цикле ремоделирования кости, но и снижает созревание ОК в синовии при РА. Деносумаб может диффузно распределяться в субкортикальной и эндокортикальной кости с током крови [23] и, возможно, благодаря этому ингибировать рост числа эрозий в кости, препятствовать развитию периапартулярного и генерализованного ОП.

Выводы. В настоящее время по результатам клинических исследований создана убедительная доказательная база эффективности деносумаба при ОП. Однако сведений о влиянии препарата на МПК у больных, получающих ГК, пока мало. Немногочисленны и противоречивы данные о применении деносумаба при РА, в том числе касающиеся оценки его влияния на эрозивно-деструктивные изменения в кистях и стопах. Наше исследование выполнено на репрезентативной выборке больных в постменопаузе, длительно страдающих РА, половина из которых вынуждена получать лечение ГК. У всех больных диагностирован ОП смешанного генеза, осложненный в большинстве случаев возникновением переломов. Полученные результаты позволяют положительно оценить эффект терапии деносумабом при РА независимо от характера противовоспалительной терапии и рекомендовать его для включения в комплексное лечение больных РА с ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 290 с. [Nasonov EL, Nasonova VA. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 290 p.]
2. Goldring SR. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: *Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. John Wiley and Sons; 2009.
3. Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):490-5.
4. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994 Feb;96(2): 115-23.
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 Aug;37(3):415-31, vi. doi: 10.1016/j.rdc.2011.07.003.
6. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-Induced Bone Loss. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):637-59.
7. Лесняк ОМ, Баранова ИА, Торопцова НВ. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2013. 48 с. [Lesnyak OM, Baranova IA, Toroptsova NV. *Diagnostika, profilaktika i lechenie glyukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhen-shchin 18 let i starshe* [Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women in age 18 and older]. Yaroslavl: Litera; 2013. 48 p.]
8. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term, low-dose corticosteroids vs placebo and non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
9. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001158.
10. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):154–8. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):154–8. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-643]
11. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):393–7. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):393–7. (In Russ.).]

- doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
12. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23(2):581-7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3. Epub 2011 Feb 25.
13. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13; 165(11):1293-7.
14. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002 Jan 1;136(1):1-12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006.
15. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008 Apr;29(2):155-92. Epub 2007 Dec 5.
16. Лесняк ОМ, редактор. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2012. 24 с. [Lesnyak OM, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i vedeniyu bol'nykh s osteoporozom* [Clinical recommendations for the prevention and management of patients with osteoporosis]. Yaroslavl: Litera; 2012. 24 p.]
17. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with RA receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):872-5. doi: 10.1136/ard.2009.112920. Epub 2009 Sep 3.
18. Deodhar AA, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-Mediated Increase in Hand Bone Mineral Density Associated With Decreased Progression of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr;62(4):569-74. doi: 10.1002/acr.20004.
19. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):767-70.
20. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, et al. Denosumab Prevents Metacarpal Shaft Cortical Bone Loss in Patients With Erosive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr;62(4):537-44. doi: 10.1002/acr.20172.
21. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):983-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208052. Epub 2015 Nov 19.
22. Tanaka Y. Denosumab for the treatment of joint and bone diseases. *Inflamm Regen*. 2011 Sep;31(4):344-8.
23. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodeling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1729-36. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60320-0.

Поступила 22.04.2018

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

Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом

Древаль Р.О.

НП «Центр Социальной Экономики»,
119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1

Цель исследования — оценить экономический эффект терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА) отечественным биоаналогом ритуксимаба — РТМ (Ацеллбия®) для бюджета системы здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы. Выполнены обзор данных литературы, экономическое моделирование (анализ влияния на бюджет).

Результаты. Применение биоаналога РТМ (Ацеллбия®) для лечения пациентов с РА целесообразно и экономически обосновано при организации лекарственного обеспечения в рамках любого источника финансирования: системы обязательного медицинского страхования — ОМС (по высокотехнологичной медицинской помощи или клинико-статистической группе), программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами и региональной льготы.

Выводы. Снижение нагрузки на бюджет в трехлетней перспективе составит от 6% в системе ОМС до 13% в рамках региональной льготы, что позволит высвободить более 1,5 млрд руб. Дальнейшее снижение стоимости биоаналога РТМ в результате конкурентной борьбы и потенциального выхода других биоаналогов приведет к дальнейшему росту экономии бюджета.

Ключевые слова: анализ влияния на бюджет; ревматоидный артрит; ритуксимаб; биоаналог; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Руслан Орестович Древаль; 2013@urist-sud.ru

Для ссылки: Древаль РО. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2018;12(2):58–63.

Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets

Dreval R.O.

«Center of Social Economy» Uncommercial Undertaking
111, Leninsky Prospect, Build. 1, Moscow 119421

Objective: to evaluate the economic impact of therapy with a Russian rituximab (RTM) biosimilar (Acellbia®) in patients with rheumatoid arthritis (RA) on the healthcare budget of the Russian Federation.

Material and methods. A review of literature data and economic modeling (budget impact analysis) were carried out.

Results. The use of the RTM biosimilar Acellbia® to treat patients with RA is appropriately and economically justified through drug supply within any funding source: a compulsory health insurance (CHI) system (for high-tech medical care or a diagnosis-related group); an essential medicines provision program, and a regional subsidized drug list.

Conclusion. The budget burden over the next three years, the budget burden will be reduced from 6% will be reduced from 6% in the CHI system to 13% in the regional subsidized drug list, which will bring additional more than 1.5 billion rubles. A further reduction in the price of a RTM biosimilar as a result of competitive activity and the potential emergence of other biosimilars will lead to a further rise in budget saving.

Keywords: budget impact analysis; rheumatoid arthritis; rituximab; biosimilar; biological agents.

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; 2013@urist-sud.ru

For reference: Dreval RO. Evaluating the effect of a Russian rituximab biosimilar used to treat patients with rheumatoid arthritis on healthcare budgets. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12 (2):58–63.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-58-63

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное и тяжелое иммуновоспалительное заболевание, ведущее к инвалидизации пациентов. Уже через 10 лет после начала заболевания примерно 40% пациентов становятся нетрудоспособными. Средний возраст начала заболевания 30–45 лет (трудоспособное население).

Пациенты с РА нуждаются в лечении на протяжении всей жизни. Своевременное включение таргетных препаратов (ТП), к которым относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и тофацитиниб (ТОФА), в стратегию лечения РА позволяет снизить инвалидизацию на 14% [1] и смертность пациентов с РА от сердечно-сосудистых за-

болеваний на 30% [2]. Согласно экспертной оценке, терапия ГИБП необходима примерно 10–30% больных [3, 4].

Ритуксимаб (РТМ) — химерное моноклональное анти-тело к трансмембранному антигену CD20 на поверхности В-клеток, с 1997 г. с успехом применяется для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. РА и другие иммуновоспалительные ревматические заболевания были внесены в показания по применению РТМ в 2006 г. [5]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ (Ацеллбия®), разработанный ЗАО «БИОКАД». Полный цикл производства осуществляется на территории Российской Федерации.

Эффективность и безопасность терапии РТМ как во второй линии биологической терапии после неэффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), так и в первой линии биологической терапии подтверждены многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями. Результаты данных исследований представлены в обзорах [5–8] и метаанализах [9–11].

Для оценки терапевтических эффектов, безопасности и иммуногенности российского биоаналога РТМ при лечении РА были использованы результаты клинических исследований BIORA и ALTERRA. Результаты исследования BIORA продемонстрировали, что профили безопасности оригинального препарата РТМ (Мабтера®) и биоаналога (Ацеллбия®) при лечении пациентов с РА в рамках второй линии биологической терапии были сопоставимы, иммуногенность препаратов оставалась низкой. Полученные результаты свидетельствуют о биоаналогичности оригинального препарата Мабтера® и Ацеллбия®. Переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог и наоборот не оказывает негативного влияния на исход лечения [12]. Результаты исследования ALTERRA показали более высокую эффективность применения препарата Ацеллбия® в первой линии терапии РА в сочетании с метотрексатом (МТ) по сравнению с монотерапией МТ [5, 8].

Помимо результатов клинических исследований, имеется большой объем данных о применении РТМ в разных линиях терапии в реальной практике в рамках наблюдательных исследований и анализа национальных регистров [13–16].

В клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России (2017) отмечено, что при отсутствии особых показаний в первой линии биологической терапии может быть назначен самый недорогой ГИБП в комбинации с МТ [17]. В соответствии с этим в данном исследовании не проводилось деления между линиями биологической терапии и используемыми в них препаратами.

Финансирование терапии больных РА, в том числе современными ТП, осуществляется за счет федерального бюджета и бюджетов субъектов Российской Федерации [18, 19]. Структура бюджетных закупок ГИБП свидетельствует о том, что в 2017 г. наиболее часто закупаемыми ГИБП были инфликсимаб — ИНФ (29%), адалимумаб — АДА (24%), РТМ (13%) и этанерцепт — ЭТЦ (12%) [20] (табл. 1). Структура финансирования больных РА в разных субъектах Российской Федерации в значительной мере различается.

В целом можно выделить следующие каналы финансирования медицинской помощи пациентам с РА:

- в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи че-

рез систему обязательного медицинского страхования (ОМС) [18]. Все перечисленные ТП входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения [21] и в соответствии с программой государственных гарантий доступны при обеспечении пациентов с РА по системе ОМС. Обеспечение пациентов ТП через систему ОМС реализуется с помощью двух механизмов: 1) оказание высокотехнологичной медицинской помощи (в основном происходит инициация терапии ТП); 2) оказание медицинской помощи в дневном/круглосуточном стационаре с оплатой через клинико-статистические группы;

- в рамках амбулаторного обеспечения пациентов необходимыми лекарственными препаратами по программе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС — федеральная льгота). Рассматриваемые лекарственные препараты также включены в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций по программе ОНЛС [21]. По программе ОНЛС ТП обеспечиваются пациенты с РА, имеющие инвалидность;

- в рамках амбулаторного обеспечения пациентов лекарственными средствами по региональной льготе в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (далее — региональная льгота). Закупки с использованием данного механизма происходят на уровне каждого отдельного региона и финансируются полностью за счет средств бюджета региона. При этом государство несет большую часть расходов на лечение пациентов с РА дорогостоящими биологическими препаратами.

Цель исследования — оценить экономический эффект терапии пациентов с РА отечественным биоаналогом РТМ (Ацеллбия®) для бюджета системы здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 1. Закупки ГИБП в 2017 г. *

МНН	Объем закупок, млн руб.
АБЦ	387,23
АДА	2557,00
ГЛМ	633,59
ИНФ	3107,66
РТМ	1351,03
ТОФА	110,06
ТЦЗ	895,55
ЦЗП	294,17
ЭТЦ	1307,10
Всего	10 643,39

Примечание. * — источник: www.imshealth.com [20]. АБЦ — абатацепт; ГЛМ — голимуаб; ТЦЗ — тоцилизумаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол. МНН (здесь и в табл. 2–4) — международное непатентованное наименование.

Материал и методы. Выполнены обзор данных литературы, экономическое моделирование (анализ влияния на бюджет). Анализировали текущую структуру закупок ТП для терапии РА, при этом учитывали только затраты на лекарственные препараты. Препараты сравнения — все ТП, которые закупались за счет средств системы здравоохранения в 2017 г.

Оценку влияния на бюджет проводили с учетом перевода на биоаналог РТМ новых пациентов, впервые получающих ТП, и пациентов, у которых предыдущая терапия ТП оказалась неэффективной. Горизонт исследования — 3 года, что соответствует срокам планирования федерального бюджета, программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и п. 3.5.2 «Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет» [19, 22].

Влияние на бюджет анализировали с учетом различных каналов финансирования закупки ГИБП: ОМС, ОНЛС и региональной льготы. Определение популяции пациентов, которые получали терапию рассматриваемыми ГИБП, проводили на основе структуры и объема закупок этих препаратов в 2017 г. в рамках системы ОМС, региональной льготы и программы ОНЛС (по данным бюджетных закупок) [20].

Результаты. Расчет объема закупок ГИБП и численности пациентов. Для стандартизации расчетов объема закупок ТП были пересчитаны в миллиграммы. В 2017 г. было закуплено 10,99 млн мг РТМ, из них 6,3 млн мг — в рамках ОМС, 3,6 млн мг — по программе ОНЛС, остальное — по региональной льготе. На биоаналог РТМ приходился 41% закупленного объема [20].

Рассматриваемые ТП применяются для терапии не только РА, но и других аутоиммунных заболеваний. По оценке экспертов, эти препараты для лечения РА получают 49% пациентов [23]. Данное допущение не повлияло на конечные показатели исследования.

Число пациентов, получающих ТП, было рассчитано на основании закупленного количества лекарственных препаратов (в мг) и режима введения и дозы препаратов на год поддерживающей терапии при РА в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (табл. 2). Средняя масса тела пациента была принята за 70 кг. Также учитывали распределение пациентов по нозологиям.

Таблица 2. Режим применения сравниваемых лекарственных препаратов

МНН	Торговое наименование	Режим дозирования
АБЦ	Оренсия®	После первого введения следующие дозы рекомендуется вводить через 2 и 4 нед, затем — каждые 4 нед
АДА	Хумира®	Раз в 2 нед
ГЛМ	Симпони®	Ежемесячно
ИНФ	Ремикейд®, Фламмэкс®	Начальная разовая доза — 3 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 и 6 нед после первого введения (фаза индукции), далее — каждые 8 нед (поддерживающая фаза лечения)
РТМ	Мабтера®, Ацелбия**	1-й и 15-й день, затем повтор через полгода
ТОФА	Яквинус®	2 раза в день
ТЦЗ	Актемра®	Внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед
ЦЗП	Симзия®	1-я неделя — 400 мг, 2-я — 400 мг, 4-я — 400 мг, далее 200 мг 1 раз в 2 нед
ЭТЦ	Энбрел®	25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю

Примечание. Источник — инструкции по медицинскому применению: grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. * — на момент проведения исследования по препарату Реддитукс® показание РА не зарегистрировано.

В табл. 3 приведены результаты расчета числа пациентов с РА, получающих терапию ГИБП, финансируемую из разных источников. Структура используемых препаратов для лечения РА существенно различается в зависимости от бюджета. Так, в рамках ОМС наиболее востребованным является РТМ, которым в 2017 г. были обеспечены 35% пациентов. Причем более половины этих пациентов получили отечественный биоаналог РТМ. На втором месте по частоте использования стоит ИНФ (24% пациентов). В свою очередь, в 2017 г. в рамках программы ОНЛС большая часть пациентов получила ИНФ (42%) и АДА (19%). По региональной льготе наиболее востребованными ТП оказались ИНФ, АДА и ЭТЦ, их получили соответственно 27; 21 и 20% пациентов.

Описание модели. Модель оценки влияния на бюджет была построена в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет» [22] в рамках обеспечения пациентов терапией в системе ОМС, по программе ОНЛС и региональной льготе. Модель основана на следующих допущениях.

На биоаналог РТМ переключают пациентов, которым требуется смена ТП в связи с неэффективностью предыдущей терапии. Это пациенты с быстро прогрессирующим течением, высокой активностью заболевания, тяжелыми внесуставными (системными) проявлениями, такими как ревматоидный васкулит. Доля этих пациентов может достигать 10–20% [17, 24]. Для целей исследования было принято, что такие пациенты будут составлять 15% получающих ТП в течение года. Пациенты, у которых РТМ оказался неэффективен, будут переключены на другие ТП в соответствии с имеющейся структурой распределения пациентов по препаратам.

Также учитывали, что новые пациенты будут получать биоаналог РТМ в качестве первой линии биологической терапии [17]. Для определения пула таких пациентов принимали во внимание общий прирост числа больных, который, по данным Р.М. Балабановой и соавт. [25], за 5 лет (с 2010 по 2014 г.) составил 5%. Поэтому было сделано допущение, что постоянный прирост числа пациентов равняется 1% в год.

При проведении анализа рассматривали только прямые медицинские затраты, т. е. стоимость лекарственной тера-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

пии ТП как наиболее затратную часть лечения. Анализ проводили с учетом стандартно рекомендуемых доз и режимов применения лекарственных препаратов, согласно инструкциям по медицинскому применению (табл. 4). Стоимость лекарственных препаратов оценивали, исходя из средней рыночной цены 1 мг препарата, по данным анализа бюджетных закупок. Стоимость одного курса терапии и одного года поддерживающей терапии в расчете на одного пациента различаются в зависимости от источника финансирования (см. табл. 4).

Стоимость терапии и влияние на бюджет рассчитывали в соответствии с количеством пациентов, получающих терапию рассматриваемыми ТП. С учетом достаточной стабильности объемов финансирования ОМС, ОНЛС и региональной льготы при прогнозе объемов закупаемых препаратов принимали во внимание только естественный прирост больных РА в размере 1% в год.

Анализ стоимости одного года поддерживающей терапии. Затраты на ежегодную поддерживающую терапию ТП пациентов с РА представлены в табл. 4. Сравнение годовой стоимости различных ТП демонстрирует преимущество биоаналога РТМ. Несколько выше стоимость биоаналога ИНФ, однако его доля в закупках существенно меньше, чем оригинального препарата и других ГИБП. По данным за 2017 г., годовая стоимость терапии биоаналогом РТМ на 39–48% ниже стоимости использования оригинального ИНФ, на 58–63% ниже годовых затрат на лечение АДА и на 34–42% ниже годовой стоимости применения ЭТЦ – самых существенных по объему закупок препаратов. Наименьшая стоимость годовой терапии биоаналогом РТМ коррелирует с клиническими рекомендациями и позволяет рассматривать его как препарат выбора среди ГИБП для лечения РА. Наибольшее значение данный показатель имеет при использовании препарата в рамках региональной льготы и программы ОНЛС, так как дает возможность лекарственного обеспечения большего количества пациентов в рамках имеющегося бюджета.

Влияние на бюджет программы ОНЛС. Для оценки влияния на бюджет программы ОНЛС был проведен расчет пула пациентов, получающих терапию биоаналогом РТМ и другими ГИБП (см. табл. 3). Всего в 2017 г. терапией ГИБП

Таблица 3. *Количество пациентов с РА, получавших ГИБП в 2017 г. в зависимости от источника финансирования**

МНН	ФОМС	ОНЛС	Региональная льгота
АБЦ	96	49	138
АДА	254	562	453
ГЛМ	165	100	98
ИНФ, в том числе биоаналог	518 14	1202 146	582 58
РТМ, в том числе биоаналог	755 417	426 103	134 27
ТЦЗ	126	93	176
ТОФА	16	13	61
ЦЗП	76	42	78
ЭТЦ	167	403	443
Всего	2174	2890	2163

*Источник: <http://www.imshealth.com> [20].

Таблица 4. *Стоимость (в руб.) одного года поддерживающей терапии пациента анализируемыми препаратами*

МНН	ФОМС	ОНЛС	Региональная льгота
АБЦ	651 701	595 255	713 706
АДА	1 007 495	987 489	974 343
ЦЗП	759 796	744 649	706 914
ЭТЦ	641 912	641 444	620 019
ГЛМ	870 392	851 963	836 941
ИНФ: биоаналог оригинальный	435 669 691 539	393 097 688 018	381 382 690 690
РТМ: биоаналог оригинальный	423 480 580 319	389 164 549 312	362 156 508 055
ТЦЗ	1 139 486	1 104 757	1 092 329
ТОФА	558 566	633 538	600 453

Таблица 5. *Результаты оценки влияния на бюджет ОНЛС (в млн руб.)*

Показатель	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Текущая практика	2092,1	2113,0	2134,1	6339,2
Ожидаемая практика	1964,1	1892,7	1846,9	5703,7
Экономия бюджета	128,0	220,3	287,2	635,5

посредством данного источника финансирования было обеспечено 2890 пациентов.

Результаты анализа демонстрируют снижение затрат по программе ОНЛС на терапию пациентов с РА на 6–13%

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 6. Результаты оценки влияния на бюджет региональной льготы (в млн руб.)

Показатель	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Текущая практика	1644,9	1661,4	1678,0	4984,3
Ожидаемая практика	1517,4	1441,8	1391,3	4350,5
Экономия бюджета	127,5	219,6	286,6	633,7

Таблица 7. Расчет числа новых пациентов, получающих лечение биоаналогом РТМ

Пациенты	Год 1	Год 2	Год 3
Новые	22	22	22
Переключенные с других ГИБП	326	329	333
Всего	2196	2218	2240

Таблица 8. Результаты оценки влияния на бюджет ОМС (в млн руб.)

Показатель	Год 1	Год 2	Год 3	Суммарно за 3 года
Текущая практика	1523,0	1538,3	1553,7	4615,0
Ожидаемая практика	1467,7	1441,2	1424,6	4333,5
Экономия бюджета	55,3	97,1	129,1	281,5

ежегодно, т. е. до 287 млн руб. в год. При этом в трехлетней перспективе экономия бюджета достигает 636 млн руб. Таким образом, использование биоаналога РТМ для лечения пациентов с РА по программе ОНЛС является обоснованным и выгодным для бюджета (табл. 5).

Влияние на бюджет региональной льготы. В соответствии с анализом структуры бюджетных закупок (см. табл. 3) в рамках региональной льготы в 2017 г. ГИБП были обеспечены 2163 пациента с РА. Использование биоаналога РТМ позволяет снизить затраты на обеспечение пациентов с РА, получающих ГИБП по региональной льготе, на 8–17% в год (табл. 6). За три года экономия бюджета региональной льготы составит более 600 млн руб. Таким образом, лечение пациентов с РА биоаналогом РТМ по региональной льготе является экономически обоснованным.

Влияние на бюджет ОМС. Как было показано, в 2017 г. в рамках системы ОМС терапию ГИБП получили 2174 пациен-

та с РА (см. табл. 3). В соответствии со сделанными ранее допущениями размер целевой популяции для перевода на биоаналог РТМ составит 22 новых пациента и более 300 пациентов, переведенных с других ГИБП, в год (табл. 7).

С точки зрения влияния на бюджет ОМС применение биоаналога РТМ приведет к снижению затрат на терапию ТП пациентов с РА на 4–8% ежегодно (табл. 8). Необходимо от-

метить, что в результате конкурентной борьбы стоимость терапии биоаналогом РТМ снизилась и, в по данным анализа бюджетных закупок в I квартале 2018 г., составила 37 541,89 руб. [26]. Это позволит уменьшить затраты на год поддерживающей терапии биоаналогом РТМ в среднем до 300 335 руб. по сравнению с суммой бюджетных закупок 2017 г., т. е. на 29% в рамках системы ОМС, на 23% по программе ОНЛС и на 17% по региональной льготе, что делает данный вариант терапии экономически еще более привлекательным для лечения пациентов с РА независимо от источника финансирования.

Тенденция к снижению цены на биоаналог РТМ (Ацеллбия®) сохранится в связи с ожидаемым выходом других биоаналогов этого препарата.

Выводы. Применение биоаналога РТМ (Ацеллбия®) для лечения пациентов с РА целесообразно и экономически обосновано в рамках лю-

бого источника финансирования: системы ОМС (высокотехнологичная медицинская помощь или клинко-статистическая группа), программы ОНЛС и региональной льготы. Использование данного препарата для новых пациентов и пациентов, у которых терапия предыдущим ГИБП оказалась неэффективной, позволит существенно снизить затраты государства на лечение данной группы больных. Уменьшение нагрузки на бюджет в трехлетней перспективе составит от 6% в системе ОМС до 13% по региональной льготе (с учетом сохранения цены биоаналога на уровне средней в 2017 г.), т. е. позволит высвободить примерно более 1,5 млрд руб. Дальнейшее снижение стоимости биоаналога РТМ в результате конкурентной борьбы и потенциального выхода других биоаналогов приведет к росту экономии бюджета в результате его применения у пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (raiser). Научно-практическая ревматология. 2010;48(1):50–60. [Folomeeva OM, Nasonov EL, Andrianova IA, et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological care of Russia: the severity of the disease in a russian patient population: a cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):50–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406
2. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):415–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021. Epub 2013 Nov 29.
3. Haugeberg G, Hansen IJ, Soldal DM, Sokka T. Ten years of change in clinical disease status and treatment in rheumatoid arthritis: results based on standardized monitoring of patients in an ordinary outpatient clinic in southern Norway. *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 20;17:219. doi: 10.1186/s13075-015-0716-0.
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревмато-

- логия. 2015;53(5):472–84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalayev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to russian arthritis registry data (Communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
5. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.].
6. 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* [Genetic engineering biological preparations in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.].
7. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015 Dec;2(2):99–111. Epub 2015 Aug 19.
8. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351–9. [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):351–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
9. De Lemos LL, Costa J de O, Machado MA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systemic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014 May-Jun;54(3):220–30. doi: 10.1016/j.rbr.2013.08.001
10. Lopez-Olivo MA, Amezcua Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 20;1:CD007356. doi: 10.1002/14651858.CD007356.pub2.
11. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101–1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708. Epub 2017 Mar 15.
12. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510–9. [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
13. Keyser FD, Hoffman I, Durez P, et al. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis Registry. *J Rheumatol*. 2014;41:1761–5. doi: 10.3899/jrheum.131279
14. Harrold LR, Reed GW, Shewade A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol*. 2015;42:1090–8. doi: 10.3899/jrheum.141043
15. Wendler J, Burmester GR, Sörsen H, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther*. 2014;16: R80. doi: 10.1186/ar4521
16. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z
17. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: Гэотар-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: Geotar-Media; 2017].
18. Постановление Правительства Российской Федерации от 08.12.2017 №1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1492 of 8.12.2017 «About the program of state guarantees of free medical care for citizens for 2018 and the planning period 2019 and 2020»].
19. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». [The order of the Government of the Russian Federation of 30.07.1994 N 890 «About the state support of development of the medical industry and improvement of providing the population and healthcare institutions with medicines and products of medical appointment»]. 20. <http://www.imshhealth.com>
21. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-п [Order of the government of the Russian Federation from October 23, 2017 № 2323-p].
22. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом № 145-од ФГБУ «ЦЭККМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2016. [Guidelines for assessing the impact on the budget in the framework of the program of state guarantees of free medical care for citizens. Approved by order No. 145-fgbu «CEKKMP» of the Ministry of health of the Russian Federation from 23.12.2016].
23. Зырянов СК, Дьяков ИН, Недогода СВ и др. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения препарата секукинумаб при лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2017;11(2):88–95. [Zyryanov SK, D'yakov IN, Nedogoda SV, et al. Evaluation of the health care budget impact of secukinumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2): 88–95. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-88-95
24. Клинический протокол ревматоидный артрит. Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК № 23 от «12» декабря 2013 года. [Clinical Protocol rheumatoid arthritis. Approved by the protocol of the meeting of the Expert Committee on health development of the Ministry of health № 23 from «12» December 2013].
25. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Эрлес ШФ. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. Научно-практическая ревматология. 2016(54)3: 266–70. [Balabanova RM, Dubinina TV, Erdes ShF. Trends in the incidence of rheumatic diseases in the adult population of Russia over 2010–2014. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016(54)3:266–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-266-270
26. <https://www.hwcompany.ru/>

Поступила 25.04.2018

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

Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы

Каратеев А.Е.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее востребованный инструмент борьбы с болью. К сожалению, НПВП могут вызывать различные нежелательные реакции, среди которых одной из самых частых является развитие или дестабилизация артериальной гипертензии (АГ). По данным контролируемых и наблюдательных исследований, прием НПВП сопровождается повышением уровня артериального давления (АД) в среднем на 2–3 мм рт. ст., а стойкая АГ отмечается у 2–25% больных. Кроме того, НПВП способны снижать эффективность практически всех классов антигипертензивных средств, за исключением блокаторов кальциевых каналов. Клиническое значение АГ, возникшей на фоне приема НПВП, определяется существенным повышением риска развития кардиоваскулярных катастроф — инфаркта, ишемического инсульта и внезапной смерти от кардиоваскулярных причин. Все НПВП (и неселективные «традиционные» препараты, и коксибы) способны оказывать негативное влияние на АД. Поэтому при назначении любых НПВП следует учитывать наличие исходной АГ, проводить регулярный контроль АД и корректировать по необходимости антигипертензивную терапию.

В настоящем обзоре рассмотрены ключевые аспекты проблемы НПВП-ассоциированной АГ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; артериальная гипертензия; кардиоваскулярные осложнения; антигипертензивная терапия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2):64–72.

Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem Karateev A.E.

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular tool to combat pain. Unfortunately, NSAIDs can cause various adverse reactions, among these one of the most common ones is the development or destabilization of hypertension. Controlled and observational studies have shown that the use of NSAIDs is accompanied by an average 2–3 mm Hg increase in blood pressure (BP) and persistent hypertension is noted in 2–25% of patients. In addition, NSAIDs are able to reduce the efficacy of almost all classes of antihypertensive agents with the exception of calcium channel blockers. The clinical significance of NSAID-induced hypertension is determined by a considerable increase in the risk of cardiovascular accidents, such as infarction, ischemic stroke and sudden cardiovascular death. All NSAIDs (and nonselective traditional drugs and coxibs) can negatively affect BP. Therefore, when prescribing any NSAIDs, it is necessary to take into account the presence of baseline hypertension, to monitor BP regularly, and to correct antihypertensive therapy as needed.

This review deals with the key aspects of the problem with NSAID-related hypertension.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; hypertension; cardiovascular events; antihypertensive therapy.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):64–72.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-64-72

Сотни миллионов людей на Земле ежедневно страдают от боли, вызванной самыми разными причинами, начиная от небольших бытовых травм и заканчивая неоперабельными онкологическими заболеваниями. Каждый из них нуждается в адекватной медицинской помощи, первым направлением которой следует считать быстрое и максимально полное обезболивание. Ведь боль —

самое мучительное проявление любой патологии, существенно (а порой катастрофически) ухудшающее качество жизни и приводящее к инвалидизации пациентов, а также серьезный фактор прогрессирования коморбидной патологии. Именно поэтому эффективный контроль боли является самостоятельной и очень важной клинической задачей.

Для борьбы с болью в арсенале современного врача имеется много различных фармакологических средств, однако центральное место среди них занимают, без сомнения, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1]. Это проверенный временем, действенный и удобный в использовании инструмент аналгетической терапии, который представляет особую ценность при лечении наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника — остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). «Взросление» популяции развитых стран и постоянное увеличение числа пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата определяют неуклонный рост потребления НПВП [2, 3]. Так, в 2010 г. американские авторы представили оценку использования НПВП населением США, основанную на результатах исследования системы общественного здравоохранения этой страны (National Health Interview Survey). Регулярный прием НПВП был зафиксирован у 29 млн (12,1%) жителей. При этом с 2005 г. отмечается явный рост использования этих лекарств примерно на 40–50% [4].

Близкие показатели были получены учеными из Германии G. Sarganas и соавт. [5]. Сравнив данные двух эпидемиологических работ: GNHIES98, проводившегося с 1997 по 1999 г., и DEGS1, выполненного в 2008–2011 гг., авторы продемонстрировали рост популяционного потребления аналгетиков с 19 до 21%.

В Великобритании ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на различные аналгетики, прежде всего НПВП, при этом 44% жителей страны принимают безрецептурные НПВП [2]. О числе потребителей НПВП в России можно судить по объему продаж этих препаратов, который в 2013 г. составил 103 777 084 упаковки [1].

К сожалению, НПВП могут вызывать широкий спектр нежелательных реакций (НР), среди которых наиболее значимым является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Причем именно кардиоваскулярные осложнения НПВП в последнее десятилетие находятся в центре внимания исследователей и организаторов здравоохранения как задача, не имеющая до настоящего времени однозначного и приемлемого для реальной практики решения [1–3]. Сложность проблемы заключается в высокой частоте коморбидных заболеваний ССС у основных потребителей НПВП — пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника. Ведь исходное поражение кардиоваскулярной системы, без сомнения, основной фактор риска класс-специфических НР, вызванных НПВП [1–3]. В этом плане весьма показательна работа P. Wang и соавт. [6], которые оценили частоту коморбидных заболеваний у 15 000 жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих ОА. Более 80% обследованных имели артериальную гипертензию (АГ), 31,3% — сахарный диабет (СД) 2-го типа, 38% — признаки сердечной недостаточности, 16,9% — ишемическую болезнь сердца (ИБС), а 17,3% — цереброваскулярные нарушения.

Еще одной иллюстрацией частого сочетания состояний, при которых необходим прием НПВП, и патологии ССС, стало исследование КОРОНА-2. В ходе этой работы в России и восьми странах СНГ были опрошены 21 185 лиц, нуждающихся в активной аналгетической терапии. В основном это были пациенты с НБС и ОА; 37,7% из них страдали АГ, 17,8% — ИБС, 8,1% — СД 2-го

типа, а 7,8% имели в анамнезе инфаркт миокарда или ишемический инсульт [7].

Очевидно, что наиболее частой патологией ССС, которая становится «коморбидным фоном» при назначении НПВП, является АГ. Стойкое повышение артериального давления (АД) очень распространено в современной популяции, при этом частота АГ линейно увеличивается в зависимости от возраста пациентов. Это показывает российское популяционное исследование ЭССЕ-РФ, в котором изучалась распространенность заболеваний ССС у жителей 10 городов нашей страны (n=15 571). Общая частота АГ составила 43,5%: у лиц до 35 лет — 16,4%, 35–44 лет — 31,8%, 45–54 лет — 55,8%, 55–64 лет — 74,1% [8]. По данным статистического сборника «Здравоохранение в России», подготовленного Федеральной службой государственной статистики (Росстат), в 2016 г. в России зафиксировано 14,5 млн пациентов с «болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением» (определение Росстата) [9].

АГ — самостоятельная медицинская проблема. В настоящее время не вызывает сомнений тесная связь между стойким повышением АД и риском развития угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф. Именно поэтому эффективное лечение АГ (поддержание давления на целевом уровне $\leq 130/90$ мм рт. ст.) рассматривается как важнейший элемент предупреждения инфаркта миокарда, ишемического инсульта и развития сердечной недостаточности [10].

Применение НПВП у пациентов с АГ может приводить к серьезным последствиям, поскольку эти препараты способны оказывать прогипертензивное действие и существенно снижать эффективность антигипертензивной терапии. Следует учесть, что негативное влияние НПВП на АД может проявиться очень быстро и привести к дестабилизации АД уже в первые дни приема этих препаратов. Это представляет серьезную угрозу, поскольку так называемые безрецептурные НПВП, такие как ибупрофен, повсеместно используются для кратковременного лечения боли, причем зачастую совершенно бесконтрольно [11–13].

Влияние НПВП на АД

Негативное влияние НПВП на АД связано с основным фармакологическим эффектом этих препаратов: блокадой индуцируемой формы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижением синтеза *эйкозаноидов* — простагландина E_2 (ПГЕ₂) и простаглицлина (ПЦ). Эти субстанции играют важную роль в центральных процессах регуляции системного АД — поддержании активного кровотока в почках, стимуляции диуреза и контроле тонуса артериальных сосудов. В частности, ПЦ оказывает прямое вазодилатирующее действие, а ПГЕ₂ влияет на активность ренин-ангиотензиновой системы, снижая вазоконстрикцию и реабсорбцию ионов натрия, вызванную ангиотензином II [3, 11, 14].

Экспрессия ЦОГ2 и локальное усиление синтеза *эйкозаноидов* относятся к приспособительным механизмам, позволяющим макроорганизму адаптироваться к экстремальной ситуации, возникающей вследствие повреждения или стресса. В нормальных условиях ЦОГ2 практически не образуется, и необходимый для естественного гомеостаза уровень ПГЕ₂ и ПЦ поддерживается благодаря ЦОГ1 — конститутивной форме этого фермента, постоянно присутствующей в органах и тканях. Но в условиях патологии, в частности при развитии воспаления (которое при остром поврежде-

дении играет важную защитную роль), возникает потребность в быстром усилении синтеза ПГЕ₂ и ПЦ. Тогда проявляется действие ЦОГ2: ее экспрессия, запускаемая провоспалительными цитокинами (интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли α), становится центральным звеном формирования воспалительной реакции. В ткани почек экспрессия ЦОГ2 происходит в ответ на повышение системного АД. Соответственно, синтез ПГЕ₂ и ПЦ в этой ситуации является элементом естественного контроля, препятствующего развитию стойкой АГ. НПВП, блокируя этот защитный механизм, оказывают прогипертензивное действие, которое реализуется лишь в том случае, когда уже имеется тенденция к повышению АД [3, 11, 14].

Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления сосудорасширяющего эффекта ПГЕ₂ и ПЦ; усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний, а также увеличение чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и увеличение секреции эндотелина 1.

Прогипертензивное действие НПВП может быть также связано с токсическим влиянием на ткань почек и развиваться в рамках так называемой НПВП-нефропатии [14–16].

Принципиально важно отметить, что негативное действие НПВП на АД в наибольшей степени связано именно с влиянием на индуцируемую форму ЦОГ — ЦОГ2, а не на ее конститутивную форму ЦОГ1. Поэтому дестабилизация АГ является класс-специфической НР для всех типов НПВП — как селективных (коксибов), так и неселективных ингибиторов ЦОГ2 (н-НПВП) [3, 11, 14].

Определить реальную частоту развития АГ на фоне приема НПВП сложно. Как отмечено выше, основная причина назначения НПВП — хронические заболевания суставов и позвоночника — и АГ нередко сочетаются, особенно у пожилых пациентов. К примеру, по данным популяционных исследований, в США около 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначаются более чем трети больных, страдающих АГ [17, 18].

До настоящего времени остается спорным вопрос о возможности развития АГ на фоне приема НПВП у больных с исходно нормальным уровнем АД. Ряд исследований и когортных наблюдений показывают негативное влияние дл-

*Частота развития или дестабилизации АГ на фоне приема коксибов и н-НПВП
(данные серии исследований)*

Исследование	Исследуемая группа и длительность наблюдения	Объект анализа	Результат
D. Solomon и соавт. [21]	17 844 лица старше 65 лет без АГ, наблюдение более 2 лет	Развитие АГ в зависимости от приема НПВП	н-НПВП — 23,0%, целекоксиб — 21,0%, рофекоксиб — 27,0%, не принимавшие любые НПВП — 22,0%. Риск повышен только для рофекоксиба
F. Silverstein и соавт. [23], CLASS	8000 больных ОА и РА, прием целекоксиба 800 мг против диклофенака 150 мг или ибупрофена 2400 мг в течение 6 мес	Развитие или дестабилизация АГ	1,7% против 2,3% (p<0,05)
G. Singh и соавт. [24], SUCCESS-1	13 247 больных ОА, прием целекоксиба 400 мг против диклофенака 100 мг или напроксена 1000 мг в течение 3 мес (исходно АГ отмечалась примерно у 38% пациентов)	Развитие или дестабилизация АГ	6,1% против 5,2% (различия не достоверны)
C. Cannon и соавт. [25], MEDAL	34 701 больной ОА и РА (исходно АГ отмечалась у 46,6 и 47,6% пациентов), прием эторикоксиба 90 и 60 мг против диклофенака 150 мг в течение 18 мес	Отмена терапии из-за развития или дестабилизации АГ	2,4% против 1,5% (p<0,05)
J. Sowers и соавт. [26], CRESCENT	411 пациентов с ОА, СД 2-го типа и контролируемой АГ; группа 1 — прием целекоксиба 200 мг, группа 2 — прием рофекоксиба 25 мг, группа 3 — прием напроксена 1000 мг в течение 6 нед	Дестабилизация АГ (повышение систолического АД >135 мм рт. ст.)	16% против 19% и против 30% (p<0,05 для рофекоксиба)
S.E. Nissen и соавт. [27], PRECISION	24 081 больной ОА и РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; целекоксиб 200–400 мг против напроксена 750–1000 мг и против ибупрофена 1800–2400 мг, 18 мес	Госпитализация из-за повышения АД	0,3% против 0,4% и против 0,5% (p<0,05 для ибупрофена)
F. Ruschitzka и соавт. [28], PRECISION-ABPM	444 больных ОА и РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; целекоксиб 200–400 мг против напроксена 750–1000 мг и против ибупрофена 1800–2400 мг, 4 мес	Развитие АГ (≥ 130 и 80 мм рт. ст., по данным 24-часового контроля) у лиц, ранее не имевших повышения АД	10,3% против 19,0% и против 23,2% (p<0,05 для ибупрофена)

тельного приема НПВП на АД у пациентов без ССС. Такое влияние подтверждают, в частности, два популяционных исследования здоровья женщин NHS (Nurses' Health Study I и II), проведенных в США и охвативших более 70 тыс. жительниц этой страны. Длительное проспективное наблюдение двух когорт ($n=1903$ и $n=3220$) показало отчетливое повышение риска развития АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП (в основном ибупрофен): отношение шансов (ОШ) — 1,78 (95% доверительный интервал, ДИ 1,21–2,61) и 1,60 (95% ДИ 1,10–2,32) для пожилых и молодых женщин. Любопытно, что регулярное использование парацетамола >500 мг/сут также ассоциировалось с повышением риска развития АГ, причем более чем на 90% [19, 20].

Иные данные были получены в масштабном исследовании D. Solomon и соавт. [21], которые в течение 2 лет наблюдали 17 844 лица 65 лет и старше, исходно не имевших диагностированной АГ. Через 2 года наблюдения примерно у четверти пациентов имелось стойкое повышение АД. Многие из них получали НПВП, однако связь между использованием этих препаратов и развитием АГ была неоднозначной. Так, у принимавших н-НПВП частота АГ составила 23,0%, у получавших коксибы (целекоксиб и рофекоксиб) — 21,0 и 27,0%. При этом частота АГ у лиц, вообще не получавших НПВП, составила 22,0%. Таким образом, риск развития АГ был повышен (немного, но статистически достоверно) только для рофекоксиба — препарата, который впоследствии был признан наиболее «кардиотоксичным» и изъят из клинического использования в начале 2000-х гг. Однако длительное использование других НПВП (как селективных, так и неселективных) не ассоциировалось с увеличением частоты развития АГ.

Интересные данные получены при прямом сопоставлении влияния НПВП и плацебо на уровень АД в исследованиях APC и PreSAP. В этих работах изучалась способность целекоксиба снижать риск развития аденомы толстой кишки. Этот препарат назначали в дозе 400 и 800 мг/сут на 3 года и сравнивали с плацебо. В итоге в исследовании APC было отмечено четкое негативное влияние целекоксиба на АД: через 1 и 3 года у больных, получавших 400 мг препарата ($n=685$), его уровень в среднем вырос на 2,0 и 2,6 мм рт. ст., а у больных, принимавших 800 мг, — на 2,9 и 5,2 мм рт. ст. в сравнении с группой плацебо ($n=679$). Число больных со стойким повышением АД >10 мм рт. ст. через 3 года составило 31, 32 и 26% соответственно ($p<0,05$). Однако в аналогичном по дизайну исследовании PreSAP, в котором 933 больным назначали целекоксиб 400 мг/сут и 628 — плацебо, получен иной результат: через 3 года различий в среднем уровне АД практически не было (0,6 мм рт. ст.), а частота эпизодов развития стойкой АГ >10 мм рт. ст. была одинаковой: 14 и 15% [22].

Оценка частоты развития или дестабилизации АГ при использовании различных НПВП, по данным серии наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ), представлена в таблице. [21, 23–28]. Как видно, данные достаточно противоречивы: частота АГ составляет от 1,7% на фоне приема целекоксиба 800 мг/сут в течение 6 мес в исследовании CLASS [23] до 30% на фоне приема рофекоксиба 25 мг/сут в течение 6 нед в исследовании CRESCENT [26]. Очевидно, что развитие данной патологии существенно зависит от конкретного препарата (наибольшим прогипертензивным

потенциалом обладал, несомненно, рофекоксиб), наличия факторов риска, исходного уровня АД и проводимой антигипертензивной терапии.

Любопытно, что даже у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а именно такой контингент был представлен в масштабном исследовании PRECISION ($n=24\ 081$), длительный прием различных НПВП ассоциировался с относительно низкой частотой развития тяжелой АГ, требующей специального наблюдения и интенсивного лечения: от 0,3 до 0,5% [27].

Клиническое значение

Как было отмечено выше, неконтролируемая АГ является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф, поэтому значительное повышение среднего АД может ассоциироваться с серьезной опасностью развития угрожающих жизни тромботических осложнений [8, 10].

Клиническое значение АГ показано в метаанализе W.B. White и соавт. [29], в котором оценивался риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба и н-НПВП. У больных без АГ частота этих осложнений составляла 0,75 и 0,84, при наличии АГ — 1,56 и 1,78 на 100 пациентов/лет, т. е. вдвое чаще. При отсутствии каких-либо сердечно-сосудистых факторов риска частота сердечно-сосудистых катастроф находилась на уровне 0,53 и 0,7, при наличии хотя бы одного фактора риска — 1,27 и 3,1, ≥ 2 факторов риска — 2,54 и 2,9 на 100 пациентов-лет соответственно.

В цитированных выше исследованиях APC и PreSAP сердечно-сосудистые катастрофы — гибель от патологии ССС, нефатальный инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также серьезная сердечная недостаточность — были зафиксированы у 83 пациентов. Четкая ассоциация между этими тяжелыми осложнениями и развитием/дестабилизацией АГ определялась, но лишь в течение первого года наблюдения [30].

Весьма поучительны данные знаменитого исследования MEDAL, в котором проводилось сравнение сердечно-сосудистой безопасности наиболее селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут и типичного представителя н-НПВП диклофенака в дозе 150 мг/сут. Исследование MEDAL моделировало условия реальной клинической практики и включало 34 701 больного ОА и ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, которому необходим продолжительный прием НПВП. Срок применения НПВП составлял не менее 1,5 года. При этом 47,1% участников исследования исходно имели АГ, более 50% принимали антигипертензивные препараты. Согласно полученным данным, прием эторикоксиба ассоциировался с большим риском развития АГ, чем использование диклофенака. Но при этом в группе эторикоксиба максимальное увеличение АД в среднем составило не более 4,5 мм рт. ст. Факторами риска повышения АД при приеме эторикоксиба и диклофенака были: АГ в анамнезе, возраст 65 лет и старше и увеличенная масса тела. Общее число сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения эторикоксибом и диклофенаком не различалось: их частота составляла 1,24 и 1,30 на 100 пациенто-лет соответственно. Как свидетельствуют данные этого масштабного РКИ, развитие АГ на фоне приема коксибов далеко не всегда ассоциируется с серьезными негативными последствиями [25, 31].

Сравнение частоты развития АГ при использовании коксибов и н-НПВП

Еще недавно (со времени так называемого кризиса коксибов) сердечно-сосудистые осложнения преимущественно связывали с селективными ЦОГ2-ингибиторами. Это относилось в первую очередь к возникновению тромбоэмболических осложнений, но также в определенной степени проецировалось и на возможность развития/дестабилизации АГ.

Однако клинические и наблюдательные исследования не подтверждают данное положение. По данным Т. Аw и соавт. [32], которые провели метаанализ 19 РКИ эффективности и безопасности НПВП ($n=45\,451$), коксибы могут вызывать увеличение систолического (в среднем на 3,85 мм рт. ст.) и диастолического (в среднем на 1,06 мм рт. ст.) АД, но н-НПВП оказывают приблизительно такой же эффект: увеличение АД на 2,83 и 1,34 мм рт. ст. соответственно. При этом значимое увеличение АД отмечалось лишь у тех больных, которые исходно страдали АГ.

Большой интерес вызвала работа С. Chan и соавт. [33], которые провели метаанализ 51 РКИ ($n=130\,541$), в которых оценивалась частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных НПВП. Согласно полученным данным, прием коксибов ассоциировался с достоверным увеличением риска развития АГ в сравнении с плацебо (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; $p=0,04$). Существенной разницы между коксибами и н-НПВП по влиянию на развитие АГ не выявлено (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,93–1,35; $p=0,23$). При этом наиболее серьезное прогипертензивное действие демонстрировал рофекоксиб (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,63–2,14), хотя отличие от плацебо не достигло статистической значимости ($p=0,08$).

Весьма яркий пример сравнения влияния коксибов и н-НПВП на развитие/дестабилизацию АГ – работа S.P. Curtis и соавт. [34]. Авторы провели метаанализ данных восьми РКИ ($n=4770$), в которых сравнивалась безопасность эторикоксиба, н-НПВП и плацебо у больных РА, ОА и хронической НБС. Согласно полученным данным, АГ при использовании эторикоксиба определялась не чаще, чем при назначении напроксена и ибупрофена (рис. 1.)

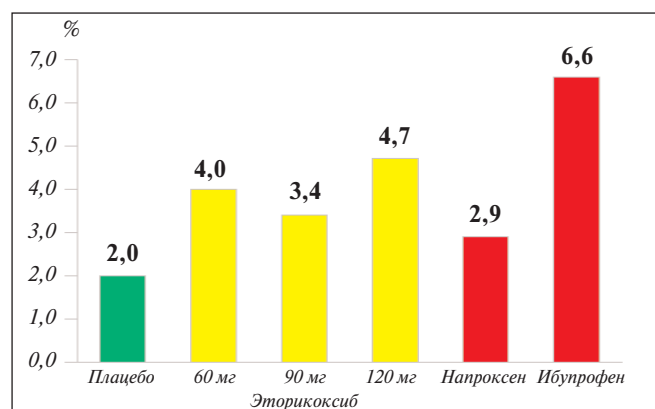


Рис. 1. Частота развития/дестабилизации АГ на фоне приема эторикоксиба, н-НПВП и плацебо (метаанализ 8 РКИ, $n=4770$) [34]

Имеется достаточно обширная литература, посвященная сравнению частоты АГ при использовании эторикокси-

ба и других НПВП. Так, в двух идентичных по дизайну 12-недельных РКИ, проведенных С.О. Bingham и соавт. [35], сравнивалась эффективность и безопасность эторикоксиба 30 мг/сут, целекоксиба 200 мг/сут и плацебо у 1207 больных ОА. Оба НПВП достоверно не различались по анальгетическому действию и превосходили плацебо; при этом частота повышения систолического АД у принимавших эторикоксид составила 0,4%, целекоксиб – 0,8% и плацебо – 0,8%.

А.Т. Leung и соавт. [36] наблюдали 301 больного ОА, которые в течение 12 нед получали эторикоксид 60 мг, напроксен 1000 мг и плацебо. Частота повышения АД в группе эторикоксиба составила 7,6%, что было ниже, чем в группе плацебо, – 8,9%, хотя выше, чем в группе напроксена, – 3,2%.

А.К. Matsumoto и соавт. [37] изучали действие эторикоксиба 90 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и плацебо у 816 больных РА. За 12 нед терапии частота осложнений, связанных с АГ, составила 0,9; 0,9 и 0,2 на 100 пациенто-месяцев.

Большой интерес представляет исследование B.R. Rubin и соавт. [38], в котором сравнивали эффективность эторикоксиба 120 мг/сут и индометацина 150 мг/сут у 186 больных с острым приступом подагры. Как известно, больные подагрой имеют серьезный коморбидный фон и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Согласно полученным данным, эторикоксид несколько не уступал индометацину по частоте купирования подагрического артрита. При этом частота развития АГ была ниже в группе эторикоксиба, чем в группе индометацина: 4,9 и 9,3% соответственно ($p<0,05$).

Как видно, частота возникновения АГ определялась дозой эторикоксиба и при использовании 30 и 60 мг/сут не отличалась от таковой плацебо. Следует также отметить, что во всех РКИ, в которых эторикоксид сравнивали с н-НПВП, первый демонстрировал достоверно более низкую частоту НР со стороны ЖКТ¹.

Недавно опубликованы результаты исследования Y.H. Dong и соавт. [39], которые сравнили влияние коксибов и н-НПВП на развитие сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с АГ. Исследователи использовали национальную медицинскую базу данных Тайваня, в которой содержалась информация о 55 629 потребителях НПВП, имевших зафиксированное повышение АД. Согласно полученным данным, различия между коксибами и н-НПВП не было. Так, ОШ сердечно-сосудистых осложнений составило для коксибов в сравнении с диклофенаком 1,17 (95% ДИ 0,61–2,25), с ибупрофеном 1,36 (95% ДИ 0,58–3,18), с напроксеном 0,75 (95% ДИ 0,23–2,44).

В последние годы представление о преимущественной кардиотоксичности коксибов уходит в прошлое. Результаты масштабных РКИ MEDAL и PRECISION однозначно показывают, что коксибы вызывают угрожающие жизни тромбоэмболические осложнения не чаще, чем н-НПВП. Веским подтверждением этого является работа N. Bhala и соавт. [40], которые провели метаанализ серии РКИ, оценивавших риск осложнений со стороны ССС и ЖКТ при использовании коксибов, диклофенака, ибупрофена и напроксена. В работе были использованы данные 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо ($n=124\,513$), и 474 РКИ, в которых НПВП сопоставляли между собой ($n=229\,296$). Коксибы в этой работе оценивались в целом, при этом в срав-

¹Все представленные выше исследования проводились с оригинальным эторикоксибом (MSD, Аркоксиа).

нении с плацебо риск кардиоваскулярных осложнений, включавших инфаркт миокарда, инсульт и смерть вследствие сосудистых катастроф, составил для этих препаратов (ОШ) 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66). Как оказалось, среди н-НПВП низкую частоту кардиоваскулярных осложнений имел лишь напроксен (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,69–1,27), в то время как диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,12–1,78 и ОШ 1,44; 95% ДИ 0,89–2,33) соответственно.

Однозначные выводы по данному вопросу были сделаны В. R. Gunter и соавт. [41] на основании метаанализа 26 исследований, в которых сравнивался риск развития кардиоваскулярных катастроф при использовании коксибов, н-НПВП и плацебо. Общую картину «портит» лишь рофекоксиб, и после удаления из расчетов данных по этому препарату частота развития опасных осложнений со стороны ССС на фоне приема коксибов оказалась не выше (а для отдельных препаратов даже ниже), чем при использовании н-НПВП.

Недавно М. Bally и соавт. [42], используя канадскую и ряд европейских медицинских баз данных (всего 446 763 пациента, 61 460 случаев инфаркта миокарда), проанализировали связь между приемом НПВП и развитием инфаркта миокарда. Согласно проведенным расчетам, прием всех НПВП (включая «кардиобезопасный» напроксен) повышал риск развития этого тяжелого осложнения. Так, ОШ для целекоксиба составило 1,24 (95% ДИ 0,91–1,82), для ибупрофена – 1,48 (95% ДИ 1,00–2,26), для диклофенака – 1,50 (95% ДИ 1,06–2,04), для напроксена – 1,53 (95% ДИ 1,07–2,33), для рофекоксиба – 1,58 (95% ДИ 1,07–2,17).

НПВП и эффективность антигипертензивной терапии

Данные клинических и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что н-НПВП, такие как индометацин, пироксикам, напроксен и ибупрофен (последний при использовании в высоких дозах), могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков, но в существенно меньшей степени влияют на эффект блокаторов кальциевых каналов (БКК) [43–55]. Коксибы, особенно рофекоксиб, также способны уменьшать эффективность антигипертензивных препаратов [56–59].

Так, А. G. Johnson и соавт. [60] провели метаанализ 50 РКИ, в которых сравнивалась безопасность различных НПВП и плацебо, и подтвердили антагонизм этих препаратов и БАБ. Так, среднее повышение АД на фоне совместного приема НПВП и БАБ составило 6,2 мм рт. ст.

В небольшом 3-месячном проспективном исследовании (n=88) было показано, что напроксен и ибупрофен на 7,7–9,9% повышают уровень АД у пациентов с АГ, получавших комбинацию ИАПФ и мочевого средства (лизиноприл + гидроксизортиазид), $p < 0,001$. В то же время на фоне приема БКК амлодипина НПВП не демонстрировали значимого прогипертензивного действия: АД изменилось лишь на 1,1–1,6% ($p > 0,290$) [61].

Несколько иные данные были представлены в недавнем исследовании Н. Aljadhey и соавт. [62], которые оценили влияние НПВП и парацетамола на АД в двух группах пациентов с АГ (каждая по 1340 человек). В сравнении с парацетамолом НПВП несколько повышали АД (суммарно на 2 мм рт. ст.). Наименьшее влияние на АД оказывал напрок-

сен; в сравнении с ним ибупрофен повышал систолическое АД на 3 мм рт. ст., а целекоксиб – на 5 мм рт. ст. Прием НПВП отчетливо ухудшал эффект ИАПФ и БАБ (повышение АД на 3 и 6 мм рт. ст.), но оказывал столь же негативное действие и на БКК (повышение АД на 3 мм рт. ст.). Интересно, что в данном исследовании не отмечено негативной динамики АД при совместном применении НПВП и мочегонных препаратов, а также на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

J. Villa и соавт. [63] выполнили метаанализ серии исследований, в которых изучалось влияние НПВП на эффективность различных антигипертензивных препаратов. В анализ включили работы, выполненные с 1987 по 2010 г., в восьми из которых изучалось взаимодействие НПВП и ИАПФ, в четырех – НПВП и БАБ, в пяти – НПВП и диуретиков, в семи – НПВП и БКК, а в двух – НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартаны). Негативная динамика АД при использовании этих комбинаций представлена на рис. 2. Как видно, использование НПВП снижает действие практически всех антигипертензивных средств, за исключением БКК.

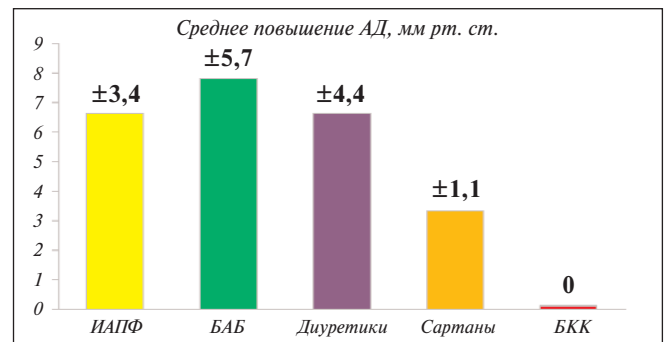


Рис. 2. Влияние приема НПВП на эффективность антигипертензивных препаратов (данные метаанализа серии клинических исследований) [63]

Сохранение эффективности БКК на фоне приема НПВП, причем как неселективных (диклофенак), так и коксибов (эторикоксиб), было подтверждено данными РКИ MEDAL: суммарная динамика АД у участников этого исследования, получавших БКК, составила всего лишь -0,60 мм рт. ст. [31].

Факторы риска

До настоящего времени нет однозначного представления о факторах риска развития и дестабилизации АГ на фоне приема НПВП. Однако, опираясь на данные популяционных РКИ, следует считать риск наибольшим для пациентов, уже имеющих АГ (особенно при недостаточно эффективном контроле АД), для пожилых людей, а также для страдающих СД 2-го типа и хроническими заболеваниями почек [3, 11, 14]. Так, роль исходной АГ как фактора риска была четко показана результатами РКИ MEDAL: у лиц, имевших эту патологию, среднее повышение АД составило 3,04 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) [31].

Хотя, как отмечено выше, дестабилизация АГ может произойти уже в первые дни приема НПВП, стойкое повышение АД чаще развивается на фоне длительного приема их высоких доз. Дополнительными факторами риска могут счи-

таться курение и прием препаратов, обладающих прогипертензивным действием, например глюкокортикоидов [1, 3].

Профилактика

Наблюдение и эффективный контроль способны устранить негативное влияние НПВП на АГ. В качестве примера можно привести опубликованную в прошлом году работу шведских ученых С. Ljungman и соавт. [64], которые исследовали 5463 больных АГ. Прием таких НПВП, как диклофенак и ибупрофен, в течение 6 мес до момента оценки АД не ассоциировался с риском дестабилизации АГ. Правда, использование напроксена в среднем повышало АД на 7 мм рт. ст.

Для предупреждения развития осложнений, связанных с АГ, при необходимости длительного применения НПВП целесообразно проводить исследование биомаркеров, отражающих напряжение миокарда левого желудочка и развитие сердечной недостаточности. Таким биомаркером является мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Так, в исследовании MEDAL повышение уровня NT-proBNP четко коррелировало с риском развития кардиоваскулярных катастроф [65].

Основной метод профилактики дестабилизации АГ — адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекция антигипертензивной терапии. Препаратами выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует считать БКК (амлодипин) [1]. Важно, чтобы пациенты

знали о возможном негативном влиянии НПВП, регулярно самостоятельно контролировали уровень АД на фоне приема этих лекарств и своевременно сообщали врачу об изменении своего состояния.

Заключение

Все НПВП — и «традиционные» представители этого класса, и коксибы — способны вызывать дестабилизацию АГ. Это класс-специфическое осложнение, и возможность его развития всегда следует учитывать при планировании анальгетической терапии у лиц, страдающих АГ. Влияние НПВП на ССС неоднозначно. С одной стороны, они способны вызывать различные НР, а с другой — снижать риск прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний, подавляя системное воспаление и устраняя такой негативный фактор, как хроническая боль. Поэтому при назначении НПВП врач всегда должен взвешивать предполагаемую пользу и возможный вред. Минимизировать риск опасных кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП можно, даже если пациент страдает АГ. Быстрое подавление сильной боли с помощью адекватной дозы эффективного и достаточно безопасного препарата, с последующим ступенчатым переходом на его поддерживающую дозу, на фоне регулярного контроля АД и коррекции антигипертензивной терапии позволит избежать серьезных осложнений, связанных с АГ, в том числе существенно снизить опасность развития угрожающих кардиоваскулярных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов по результатам совещания группы экспертов, Москва, 01.04.2017. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):452-6. [Karateev AE. Draft national clinical guidelines (general provisions). Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. According to the results of the expert group meeting, Moscow, 01.04.2017. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):452-6. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-452-456
2. 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.
3. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
4. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):43-50. doi: 10.1002/pds.3463. Epub 2013 May 30.
5. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Oct 1;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7.
6. Wang P, Avorn J, Brookhart M, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):273-9. Epub 2005 Jun 27.
7. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600-6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the cis population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):600-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-600-606
8. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Ощепкова ЕВ и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014;(10):4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;(10):4-12. (In Russ.)].
9. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017. 170 с. [Zdravookhranenie v Rossii. *Statisticheskii sbornik* [Healthcare in Russia. Statistical compendium]. Moscow: Rosstat; 2017. 170 p.]
10. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41517-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.004. [Epub ahead of print]
11. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertens Rep*. 2017 May; 19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z.
12. Salort-Llorca C, Minguéz-Serra MP, Silvestre-Donat FJ. Interactions between ibuprofen and antihypertensive drugs: incidence and clinical relevance in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Nov 1;13(11):E717-21.

13. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-84.
14. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2018 Feb 21. doi: 10.1111/bph.14167. [Epub ahead of print]
15. Harris C, Breyer M. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;1(2):236-45. Epub 2006 Feb 1.
16. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):525-30. Epub 2004 Jan 19.
17. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care*. 2002 Oct;8(15 Suppl):S383-91.
18. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):139-49.
19. Curhan G, Willet W, Rosner B, Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
20. Forman J, Stampfer M, Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):500-7. Epub 2005 Aug 15.
21. Solomon D, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*. 2004 Aug;44(2):140-5. Epub 2004 Jun 28.
22. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1028-35.
23. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
24. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):255-66.
25. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
26. Sowers J, White W, Pitt B, et al. The effects of cyclooxygenase -2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):161-8.
27. 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.
28. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017 Nov 21;38(44):3282-3292. doi:10.1093/eurheartj/ehx508.
29. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 1;99(1):91-8. Epub 2006 Nov 10.
30. Elliott WJ. Do the blood pressure effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs influence cardiovascular morbidity and mortality? *Curr Hypertens Rep*. 2010 Aug;12(4):258-66. doi: 10.1007/s11906-010-0120-8.
31. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
32. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 14;165(5):490-6. Epub 2005 Feb 14.
33. Chan C, Reid C, Aw T, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Dec;27(12):2332-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
34. Curtis SP, Ng J, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2004 Jan;26(1):70-83.
35. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Mar;46(3):496-507. Epub 2006 Aug 27.
36. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(2):49-58.
37. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1623-30.
38. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):598-606.
39. Dong YH, Chang CH, Wu LC, et al. Comparative cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb 22. doi: 10.1111/bcp.13537. [Epub ahead of print]
40. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
41. Gunter BR, Butler KA, Wallace R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484. Epub 2016 Dec 26.
42. Bally M, Dendukuri, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
43. Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal antiinflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med*. 1986 Aug 25;81(2B):43-57.
44. Durao V, Martins Prata M, Pires-Goncalves LM. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet* 1977;12: 1005-1007.
45. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension*. 1988 Mar;11(3 Pt 2): 114-6.
46. Quilley J, Duchin K, Hudes E, McGiff J. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertens*. 1987 Feb;5(1):121-8.
47. Salvetti A, Pedrinalli R, Magagna A, Ugenti P. Differential effects of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin. Sci*. 1982;63:261-3.
48. Watkins J, Abbott E, Hensby C, et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br Med J*. 1980 Sep 13;281(6242): 702-5.
49. Polonia J, Boaventure J, Gama G, et al. Influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995 Aug;13(8):925-31.
50. Wong D, Spence J, Lamki L, et al. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on

control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet*. 1986 May 3;1(8488):997-1001.

51. Baez M, Alvarez C, Weilder D. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertens Suppl*. 1987 Dec;5(5):S563-6.

52. Cinquegrani M, Liang C. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(3):411-31.

53. Hardy B, Bartle W, Myers M, et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Nov;26(5):557-62.

54. Houston M, Weir M, Gray J, et al. The effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995 May 22;155(10):1049-54.

55. Klassen D, Goadfriend T, Schuma A, et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen or ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol*. 1993 Oct;33(10):971-8.

56. Johnson D, Hisel T, Phillips B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on blood pressure. *Ann Pharmacother*. 2003 Mar;37(3):442-6.

57. Whelton A, Fort J, Puma J, et al. SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther*. 2001 Mar-Apr;8(2):85-95.

58. Whelton A, White W, Bello A, et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):959-63.

59. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Sep;42(9):985-94.

60. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300.

61. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008

Fall;15(3):e372-82. Epub 2008 Oct 24.

62. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Oct 24;12:93.

doi: 10.1186/1471-2261-12-93.

63. Villa J, Cano A, Franco D3, et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2014 Nov;46(9):464-74. doi: 10.1016/j.aprim.2013.11.010. Epub 2014 Mar 22.

64. Ljungman C, Kahan T, Schiöler L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in patients treated for hypertension: results from the Swedish primary care cardiovascular database. *Blood Press*. 2017 Aug;26(4):220-228. doi: 10.1080/08037051.2017.1290503. Epub 2017 Feb 13.

65. Ruff CT, Morrow DA, Jarolim P, et al. Evaluation of NT-proBNP and high sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular risk in patients with arthritis taking longterm nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1071-8. doi: 10.3899/jrheum.100880. Epub 2011 Apr 1.

Поступила 15.04.2018

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

Панникулит: ревматологические аспекты

Егорова О.Н., Белов Б.С.

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

У пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в качестве одного из симптомов могут выступать разные формы панникулита (Пн). Пн — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Единая концепция этиологии и патогенеза Пн отсутствует. В развитии Пн могут играть роль инфекции, травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. У довольно многочисленной группы пациентов Пн ассоциируется с ревматическими заболеваниями (РЗ). За последние годы в мировой литературе описано около 200, а в отечественной литературе — 50 случаев только идиопатического лобулярного Пн. Опубликованы и работы, посвященные другим формам Пн, таким как узловатая эритема, эозинофильный фасциит, поверхностный мигрирующий тромбоз, люпус-Пн, Пн при дерматомиозите, системной склеродермии, подагре, псориатическом артрите и др. В настоящее время ощущается необходимость изучения кожных изменений и поражения ПЖК с позиций РЗ, что позволит оценить истинное клиническое и прогностическое значение Пн при РЗ.

На основании данных литературы последних лет в обзоре охарактеризованы основные формы Пн, их клинические и гистологические признаки, методы диагностики.

Ключевые слова: панникулит; узловатая эритема; идиопатический лобулярный панникулит; ревматические заболевания.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Белов БС. Панникулит: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(2):73–78.

Panniculitis: rheumatological aspects

Egorova O.N., Belov B.S.

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

Different types of panniculitis (Pn) can be one of the symptoms of rheumatic diseases (RDs). Pn is a group of heterogeneous inflammatory diseases that are characterized by subcutaneous adipose tissue (SAT) lesion and often occur with musculoskeletal and visceral involvements. There is no single concept of the etiology and pathogenesis of Pn. Infections, injuries, hormonal and immune disorders, drug intake, pancreatic disease, malignant neoplasms, etc. can play a role in the development of Pn. The latter is associated with RDs in a fairly large group of patients. There have recently been reports of about 200 and 50 cases of only idiopathic lobular Pn in the world and Russian literature, respectively. There have also been publications on other types of Pn, such as erythema nodosum, eosinophilic fasciitis, superficial migratory thrombophlebitis, lupus Pn, dermatomyositis Pn, scleroderma systematica, gout, psoriatic arthritis, etc. There is now a need to study skin changes and SAT lesions in the context of RDs, which will be able to estimate the true clinical and prognostic value of Pn in RDs.

Based on recent literature data, this review characterizes the main types of Pn, their clinical and histological signs, and diagnostic methods.

Keywords: panniculitis; erythema nodosum; idiopathic lobular panniculitis; rheumatic diseases.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Belov BS. Panniculitis: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):73–78.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-73-78

Панникулит (Пн) — группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения — основные причины обращения пациентов с Пн к разным специалистам (терапевт, ревматолог, дерматолог, хирург, онколог и др.). Актуальность проблемы также обусловлена неуклонным ростом инвалидизации больных с различными формами Пн [1–3].

На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные оценке частоты Пн в популяции в целом. Распространенность Пн в различных регионах мира широко

варьируется и зависит от частоты того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором рассматриваемой патологии в данной местности. Пн чаще наблюдается у женщин, причем в любом возрасте, у 3–47% населения Пн выявляется в основном в фертильном периоде [2, 3].

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн отсутствует. Определенную роль в развитии Пн могут играть инфекции (вирусные, бактериальные), травмы, гормональные и иммунные нарушения, прием лекарственных препаратов, заболевания поджелудочной железы, злокачественные новообразования и др. [4–6].

Нередко Пн ассоциируется с ревматическими заболеваниями (РЗ). Так, при системной красной волчанке (СКВ) он встречается в 1–3% случаев [5–7], при системных васкули-

тах – в 1% [8], при системной склеродермии (ССД) – в 8% [7, 9], при дерматомиозите (ДМ) – в 10% [7, 10], при болезни Бехчета – в 25–50% [6].

Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при РЗ остается недооцененным. Не вызывает сомнения, что Пн должен изучаться в рамках РЗ. В современной ревматологии общепризнанной является сопряженность поражения кожи и ПЖК при РЗ, что нашло отражение в последнем издании руководства M.L. Hochberg (2015), в котором Пн рассматривается в главе «Кожные васкулиты и панникулит» [11]. В руководстве по ревматологии под редакцией G.S. Firestein (2017) проблеме Пн посвящена отдельная глава [12].

Общепринятая классификация Пн не разработана. Некоторые авторы предлагают группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септы) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный (ЛПн) Пн. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания (см. таблицу) [3–6].

Гистоморфологическая классификация Пн [4–6]

Вид Пн	Пн без васкулита	Пн с васкулитом
СПн	УЭ Склеродерма-Пн Липоидный некробиоз <i>Эозинофильный фасциит</i> Синдром эозинофилии-миалгии	<i>Поверхностный мигрирующий тромбофлебит</i> Узелковый полиартериит Кожный узелковый полиартериит
ЛПн	<i>ИЛПн</i> <i>(болезнь Вебера–Крисчена)</i> Цитофагический гистиоцитарный Пн Липодерматосклероз Физический Пн (холодовой, инфекционный, травматический и т. д.) Неонатальный Пн Постстероидный Пн Пн, связанный с системным заболеванием: панкреатический <i>люпус-Пн</i> <i>Пн при ДМ</i> <i>ПдПн</i> <i>Пн при ПсА</i> Пн при ССД подкожный саркоид кальцифилаксия лейкемия и лимфома инфекционный Пн-дефицит α_1 -антитрипсина	Узелковый васкулит Индуриативная эритема Базена Лепрозная узловатая эритема Феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра) <i>Нейтрофильный ЛПн, ассоциированный с РА</i>

Примечание. Курсивом указан вариант Пн, ассоциированный с РЗ.

Клинические и гистологические признаки Пн при РЗ различаются. Например, при поражении соединительной ткани Пн может быть как самостоятельной нозологической формой – эозинофильный фасциит и идиопатический ЛПн (ИЛПн), так и проявлением другого заболевания (см. таблицу).

Типичным представителем СПн без васкулита является **узловатая эритема** (УЭ) – неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может развиваться под влиянием различных причин. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая РЗ, синдром

Лефгрена, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические заболевания и т. д., что нередко приводит к поздней диагностике и терапии [6, 13].

УЭ чаще страдают женщины, заболевание может наблюдаться в любом возрасте [13]. Хотя УЭ не является редким заболеванием и характеризуется выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не предложена единая концепция ее этиологии и патогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии.

Несмотря на значительное количество опубликованных наблюдений, мы не встретили в литературе целенаправленных контролируемых клинических исследований течения и исходов УЭ при РЗ. Для УЭ типично поражение кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до 5) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голенях, в области коленных и голеностопных суставов. Эти высыпания могут сопровождаться повышением температуры тела, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Цвет поражений кожи – от бледно-красного до желто-зеленого («цветение синяка»), в зависимости от стадии процесса (рис. 1). Узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [4, 6, 13].

Другой вариант СПн – **эозинофильный фасциит** (синдром Шульмана) – относится к склеродермической группе болезней. Примерно в трети случаев прослеживается его связь с предшествовавшей физической нагрузкой или травмой. В отличие от ССД индукция тканей начинается с предплечий и/или голеней с возможным распространением на проксимальные отделы конечностей и туловище. Пальцы кистей и лицо остаются интактными. Характерны поражение кожи по типу «апельсиновой корки», сгибательные контрактуры, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышение СОЭ. Возможно развитие синдрома запястного канала и апластич-

ческой анемии. При гистоморфологическом исследовании наиболее выраженные изменения обнаруживаются в подкожных и межмышечных фасциях. Патологические признаки в скелетных мышцах и коже выражены слабо или отсутствуют [5, 14].

Поверхностный мигрирующий тромбофлебит наиболее часто наблюдается у пациентов с венозной недостаточностью. Поверхностный тромбофлебит в сочетании с тромбозом органов встречается при болезни Бехчета [15, 16], а также при паранеопластическом синдроме (синдром Труссо), обусловленном раком поджелудочной железы, желудка, легких, простаты, кишечника и мочевого пузыря. При болезни Бехчета эритематозные уплотнения следует рассматривать как *erythema nodosum-like*, что находит свое подтверждение при гистологическом исследовании биоптатов кожи и ПЖК [16]. Заболевание характеризуется многочисленными, часто линейно расположенными уплотнениями на нижних (редко — верхних) конечностях (рис 2). Локализация уплотнений определяется пораженными участками венозного русла. Образования язв не наблюдается [17].

Ярким представителем ЛПн является **ИЛПн** (син. — панникулит Вебера—Крисчена) — редкое, мало изученное системное рецидивирующее заболевание, поражающее не только ПЖК, но и жировую ткань внутренних органов. Согласно МКБ-10, ИЛПн относится к системным поражениям соединительной ткани (М 35.6). Чаше заболевают женщины в возрасте 20—50 лет.

В отечественной литературе ИЛПн впервые описан Ю.В. Постновым и Л.Н. Николаевой в 1961 г. Наибольшее число наблюдений (60 больных) в нашей стране принадлежит Е.В. Вербенко, которая выделила три основные клинические формы этого заболевания: узловатую (Уф), бляшечную (Бф) и инфильтративную (Иф) [1]. В последние годы описано около 200 случаев ИЛПн в мировой литературе [2, 3, 6] и 50 — в отечественной [1, 18—20].

Несмотря на длительный период изучения, в настоящее время не создана концепция этиологии и патогенеза этой болезни. Предполагают иммунопатологическую природу заболевания, провоцирующими факторами которого могут быть травма, нарушения жи-



Рис. 1. Узлы при антифосфолипидном синдроме



Рис. 2. Поверхностный тромбофлебит при болезни Бехчета



Рис. 3. ИЛПн, Бф

рового обмена и эндокринной системы, поражение печени и поджелудочной железы, влияние препаратов брома, йода [3, 6].

Заболевание характеризуется быстрым развитием ограниченных подкожных узлов, расположенных в ПЖК на разной глубине, как правило, множественных, локализующихся преимущественно на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе (рис. 3). Обычно в течение нескольких недель узлы рассасываются, оставляя блюдцеобразные западения кожи вследствие развития атрофии ПЖК, в которой иногда откладываются соли кальция.

Клиническая симптоматика зависит от формы ИЛПн. Так, при Уф узлы четко отграничены от окружающей ткани, их окраска в зависимости от глубины залегания меняется (от цвета нормальной кожи до ярко-розовой), а диаметр колеблется от нескольких миллиметров до 5 см и более. Бф является результатом слияния отдельных узлов в плотноэластический бугристый конгломерат, кожа над ним может приобретать цвет от розового до синюшно-багрового. Иф характеризуется возникновением флюктуации в зоне отдельных узлов или конгломератов ярко-красного или багрового цвета, вскрытие очага происходит с выделением желтой маслянистой массы [1].

Длительность болезни варьируется от нескольких недель до нескольких лет. Течение может быть доброкачественным и ограничиваться только кожными проявлениями. При системном варианте заболевания в патологический процесс вовлекаются ПЖК брюшинной области и сальника (мезентериальный Пн — МПн), выявляются гепатоспленомегалия, панкреатит, нефропатия, что не всегда сопровождается кожными симптомами.

Особый интерес представляет МПн, который рассценивают как мезентериальную форму ИЛПн. В настоящее время заболевание имеет несколько названий: «склерозирующий мезентерит», «брыжеечная липодистрофия», «мезентериальный склероз», «убирующий мезентерит», «брыжеечный панникулит Вебера—Крисчена», «липосклеротический мезентерит», «липогрануломатоз брыжейки» [21].

В соответствии с преобладанием патоморфологических воспалительных изменений в брыжейке выделяют

ОБЗОРЫ

два варианта МПн — брыжеечный Пн, при котором воспаление и некроз жировых клеток преобладают над фиброзом, и склерозирующий мезентерит, характеризующийся преобладанием фиброза, что и явилось причиной разнообразной терминологии при данном заболевании [22].

МПн часто протекает бессимптомно и является диагностической находкой во время компьютерной или магнитно-резонансной томографии при обследовании брюшной полости [23]. Пациенты, как правило, предъявляют жалобы на снижение аппетита, боль в животе, тошноту, метеоризм, дисфункцию кишечника, лихорадку, снижение массы тела и пальпируемое образование в брюшной полости, реже — на кровотечения из прямой кишки и желтуху [24].

Диагноз устанавливают на основании характерной томографической симптоматики или патоморфологического исследования биоптата ПЖК из забрюшинной области и сальника [24]. Неоднозначны мнения по поводу целесообразности проведения биопсии брыжейки тонкого кишечника не только из-за плохого доступа, но и из-за развития побочных реакций после этой процедуры.

В некоторых случаях появлению ИЛПн предшествуют лихорадка (до 41 °С), слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, артрит и миалгии.

Выделяют острый, подострый и рецидивирующий варианты течения ИЛПн [1]. Острый ИЛПн встречается редко, при этом общие симптомы (длительная лихорадка гектического типа, прогрессирующая слабость) быстро нарастают, температура тела не снижается, несмотря на применение антибиотиков, глюкокортикоидов (ГК), цитотоксических препаратов и симптоматических средств. Этот вариант характеризуется выраженными миалгиями, полиартралгиями и артритом, изменениями в анализах крови (включая биохимические показатели функции печени и почек) и мочи. В терминальной стадии развиваются нарушения свертывающей системы крови. Ремиссии наступают редко, их продолжительность невелика (1–3 мес). С каждым новым рецидивом состояние больного прогрессивно ухудшается, заболевание заканчивается летально через 3 мес — 1 год после начала.

При подостром течении ИЛПн отмечаются выраженные общие симптомы, лейкопения, увеличение СОЭ, изменения



Рис. 4. Люпус-Пн при СКВ



Рис. 5. Пн при ДМ с длительно не заживающим инфильтративным поражением кожи и ПЖК



Рис. 6. ЛПн при ССД

ферментативной активности печени. Этот вариант отличается торпидностью и резистентностью к терапии.

Хронический (рецидивирующий) ИЛПн характеризуется благоприятным прогнозом независимо от остроты начала и длительными ремиссиями и нетяжелыми рецидивами. Общее состояние пациентов обычно не изменяется. Патологии внутренних органов в большинстве случаев не наблюдается, лишь в биохимических анализах крови выявляются признаки функциональной недостаточности печени.

При висцеральных формах ИЛПн с тяжелым течением летальный исход отмечается в 10% случаев [1, 2].

Диагноз ИЛПн базируется на типичной клинической картине и данных гистологического исследования биоптата узла (признаки долькового Пн).

Люпус-Пн, или красная волчанка глубокая, впервые описан М. Кароси в 1883 г. [22]. Люпус-Пн вдвое чаще возникает у женщин, преимущественно в возрасте 40 лет [6, 25]. При этом варианте ЛПн наблюдаются глубокие подкожные узлы или бляшки, нередко болезненные, сопровождающиеся изъязвлением (рис. 4). Они располагаются на верхних конечностях, туловище, в ягодичной области, иногда на голове, лице и шее. Поражение нижних конечностей нехарактерно, что может служить отличительным признаком при дифференциации с другими вариантами Пн [25]. Люпус-Пн свойственно рецидивирующее течение, воспалительный процесс нередко завершается образованием атрофических рубцов. Пн включен в современные диагностические критерии СКВ [26, 27]. Безусловно, в диагностике люпус-Пн большое значение имеют лабораторные тесты, характерные для СКВ [25].

Первое описание **Пн при ДМ** относится к 1924 г. Причина развития Пн при ДМ, как и других вариантов Пн, не установлена. Однако параллельное течение обострений и ремиссий ДМ и Пн, позволяет предположить, что в основе этих состояний лежат схожие патологические процессы [28]. Анализ незначительного числа

имеющихся публикаций показывает, что Пн при ДМ диагностируется у 10% пациентов как до верификации основного диагноза (от 16 мес), так и после нее (от 7 лет). Вероятно, субклинические формы Пн при данной патологии остаются нераспознанными [29]. В 75% случаев Пн выявляется у женщин [7], заболевание встречается и у детей [30]. Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при ДМ еще

ОБЗОРЫ

предстоит оценить, поскольку он имеет весьма широкий диапазон проявлений — от едва заметного уплотнения ПЖК и блюдцеобразных очагов липоатрофии до глубокого, длительно заживающего инфильтративно-язвенного поражения, после которого остаются кальцификаты или грубые рубцовые изменения (рис. 5). Пн при ДМ локализуется в области ягодиц, бедер, живота и верхних конечностей. В этих случаях не наблюдается спонтанной ремиссии, как при люпус-Пн и ИЛПн, однако Пн при ДМ, как правило, подвергается обратному развитию при терапии основного заболевания [7].

Изменения лабораторных показателей у пациентов с Пн неспецифичны и отражают наличие и выраженность воспалительного процесса основного заболевания. Поэтому эти изменения (за исключением уровня α_1 -антитрипсина, амилазы и липазы) позволяют судить только об активности болезни, но не о нозологической принадлежности.

При системной склеродермии (ССД) ЛПн встречается редко и проявляется в локализованной (мультифокальной) или диффузной форме [7, 31]. Пн характеризуется развитием склеротических изменений кожных покровов, сопровождающихся типичными поражениями органов и систем при ССД (рис. 6). Описано сочетание кожного и МПн при ССД, при этом наблюдалась связь Пн с активностью основного заболевания. В ряде случаев течение Пн носит агрессивный характер, что может привести к летальному исходу [31, 32].

Подагрический панникулит (ПдПн) — редкое проявление подагры, характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в ПЖК. При ПдПн образуются подкожные узелки, чаще расположенные на нижних конечностях. В литературе описано 16 случаев развития Пн при данной патологии [33]. Так, авторы наблюдали мужчину 46 лет, в течение 20 лет страдающего подагрой, у которого на протяжении 2 лет развились множественные уплотнения на правом бедре и передней стенке живота. После обострения сердечной недостаточности и острой почечной недостаточности узелки увеличились, приобрели ярко-красный цвет и изъязвились. При патоморфологическом исследовании выявлен

типичный тофус в дерме и ПЖК [33]. В другой работе для верификации ПдПн использовали данные сонографии, которые позволили подтвердить диагноз и мониторировать течение Пн [34]. Многие авторы расценивают ПдПн как активное проявление подагры и прогностически неблагоприятный фактор течения заболевания [33].

Пн при псориатическом артрите (ПсА) описан в небольшом числе случаев. Н. Cornillier и соавт. [35] наблюдали пациента с сочетанием ЛПн и достоверного ПсА.

В литературе мы встретили всего две публикации, посвященные **нейтрофильному ЛПн, ассоциированному с ревматоидным артритом (РА)**. Пн — чрезвычайно редкое проявление РА и представлен в виде красноватых болезненных изъязвленных узелков и папул, обычно расположенных на нижних конечностях. Так, Т.А. Tran и соавт. [36] описали 42-летнюю пациентку с серопозитивным РА, у которой Пн на нижних конечностях наблюдался в течение 2 лет. При гистоморфологическом исследовании уплотнения выявлен дольковый нейтрофильный инфильтрат с липофагами и центральным базофильным некрозом. Схожая морфологическая картина может встречаться при болезни Бехчета. Другие авторы наблюдали симметричный полиартрит у женщины среднего возраста с субфебрильной температурой, болезненными подкожными узлами на животе, наличием ревматоидного фактора и антител к Ro/SS-A-антигену. При патоморфологическом исследовании подтвержден диагноз нейтрофильного ЛПн. На фоне приема низких доз ГК и лефлуномида отмечено значительное улучшение клинических и лабораторных показателей [37].

В заключение необходимо подчеркнуть, что Пн представляет собой мультидисциплинарную проблему и может встречаться в практике клиницистов разных специальностей (ревматологов, терапевтов, хирургов, гинекологов, инфекционистов и др.). Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больного для верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вербенко ЕВ. Спонтанный панникулит. В кн: Скрипкин ЮК, редактор. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1995. С. 399–410. [Verbenko EV. Spontaneous panniculitis. In: Skripkin YuK, editor. *Kozhnye i venericheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei* [Skin and venereal diseases. A guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 1995. P. 399–410.]
2. Diaz Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *Am J Dermatopathol*. 2000 Dec;22(6):530–49.
3. Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. *Dermatol Clin*. 2002 Jul;20(3):421–33, vi.
4. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):163–83.
5. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325–61.
6. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol*. 2017 May;34(3):261–272. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.004. Epub 2016 Dec 27.
7. Hansen CB, Callen JP. Connective tissue panniculitis: lupus panniculitis, dermatomyositis, morphea/scleroderma. *Dermatol Ther*. 2010 Jul-Aug;23(4):341–9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01334.x.
8. Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Инновационные методы лечения артериита Такаясу: в фокусе ингибиторы интерлейкина 6. Собственный опыт применения тоцилизумаба и обзор литературы. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):536–48. [Beketova TV, Nasonov EL. Innovative treatments for takayasu's arteritis: a focus on interleukin-6 inhibitors. The authors' experience with tocilizumab and a review of literature. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):536–48. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-536-548
9. Binesh VG, Krishnan J, Asokan N, Ajithkumar K. Systemic sclerosis presenting as lobular panniculitis. *Indian Dermatol Online J*. 2012 Sep;3(3):222–4. doi: 10.4103/2229-5178.101830.
10. Hasegawa A, Shimomura Y, Kibune N, et al. Panniculitis as the initial manifestation of dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Jul;42(5):551–553. doi: 10.1111/ced.13128. Epub 2017 May 22.
11. Callen JP, Requena L. Cutaneous vasculitis and panniculitis. In: Hochberg ML, editor. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 1344–53.
12. Lee LA, Werth WP. The skin and rheumatic disease. In: Firestein GS, editor. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 625–644.
13. Rebsamen U, Guenova E, Vallelan F. CME: Erythema nodosum. *Praxis (Bern 1994)*. 2017 Sep;106(18):973–979.

- doi: 10.1024/1661-8157/a002775.
14. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 447–66. [Guseva NG. Systemic scleroderma. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 447–66.]
 15. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Мач ЭС и др. Сосудистые проявления болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):51–7. [Goloeva RG, Alekberova ZS, Mach ES, et al. Vascular manifestations of Behcet's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):51–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1417
 16. Velter C, Lipsker D. Cutaneous panniculitis. *Rev Med Interne*. 2016 Nov;37(11): 743-750. doi: 10.1016/j.revmed.2016.05.008. Epub 2016 Jun 16.
 17. Thayalasekaran S, Liddicoat H, Wood E. Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Cases J*. 2009 Apr 29;2:6610. doi: 10.1186/1757-1626-2-6610.
 18. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Карпова ЮА. Идиопатический панникулит Вебера—Крисчена: клинические аспекты. Современная ревматология. 2016;10(1):15–20. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Karpova YuA. Weber—Christian disease (idiopathic panniculitis): Clinical aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):15–20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-15-20
 19. Белоглазов ВА, Петров АВ, Шадуро ДВ и др. Панникулит Крисчена—Вебера (разбор клинического случая). Крымский терапевтический журнал. 2014;(2):154–7. [Beloglazov VA, Petrov AV, Shaduro DV, et al. Weber—Christian panniculitis (clinical case review). *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. 2014;(2):154–7. (In Russ.)].
 20. Ахмеров СФ, Нуриахметова ТЮ, Абдракипов РЗ и др. Длительное наблюдение пациентки с панникулитом Вебера—Крисчена. Современная ревматология. 2017;11(2): 57–9. [Akhmerov SF, Nuriakhmetova TYu, Abdrakipov RZ, et al. Long-term follow-up of a female patient with Weber—Christian panniculitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2): 57–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-57-59
 21. Zissin R, Metser U, Hain D, Even-Sapir E. Mesenteric panniculitis in oncologic patients: PET-CT findings. *Br J Radiol*. 2006 Jan;79(937): 37–43.
 22. Vettoretto N, Diana DR, Poiatti R, et al. Occasional finding of mesenteric lipodystrophy during laparoscopy: a difficult diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 28;13(40): 5394–6.
 23. Jiang QW, Wang FD, Wang WZ, et al. An analysis of clinical characteristics of twelve cases of mesenteric panniculitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017 Feb 1;56(2): 112–115. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.02.006.
 24. Guettrot-Imbert G, Boyer L, Piette JC, et al. Mesenteric panniculitis. *Rev Med Interne*. 2012 Nov;33(11):621–7. doi: 10.1016/j.revmed.2012.04.011. Epub 2012 May 31.
 25. Fraga J, Garcia-Diez A. Lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008 Oct;26(4):453–63, vi. doi: 10.1016/j.det.2008.06.002.
 26. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–36. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113–36.]
 27. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics. American College of Rheumatology index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):373–6.
 28. Carroll M, Mellick N, Wagner G. Dermatomyositis panniculitis: a case report. *Australas J Dermatol*. 2015 Aug;56(3):224–6. doi: 10.1111/ajd.12172. Epub 2014 Apr 1.
 29. Solans R, Cortes J, Selva A, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2002 May;46(5 Suppl):S148–50.
 30. Salman A, Kasapcopur O, Ergun T, et al. Panniculitis in juvenile dermatomyositis: Report of a case and review of the published work. *J Dermatol*. 2016 Aug;43(8):951–3. doi: 10.1111/1346-8138.13335. Epub 2016 Mar 12.
 31. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):306–336. doi: 10.1007/s12016-017-8625-4.
 32. Arroyo-Avila M, Vila LM. Limited systemic sclerosis initially presenting with mesenteric panniculitis. *BMJ Case Rep*. 2014 Oct 17;2014. pii: bcr2014206961. doi: 10.1136/bcr-2014-206961.
 33. Wang L, Rose C, Mellen P, et al. Gouty panniculitis with ulcerations in a patient with multiple organ dysfunctions. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014:320940. doi: 10.1155/2014/320940. Epub 2014 Jun 15.
 34. Maldonado Cid P, Rubio Flores C, Prats Caelles I, et al. High-frequency ultrasound features in a case of gouty panniculitis. *Dermatol Online J*. 2017 Jun 15;23(6). pii: 13030/qt33j2z14m.
 35. Cornillier H, Martaille V, Maitre F, Esteve E. Lipomembranous panniculitis in psoriatic arthritis. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Jun - Jul;144(6-7):456–458. doi: 10.1016/j.annder.2017.01.016. Epub 2017 Mar 1.
 36. Tran TA, DuPree M, Carlson JA. Neutrophilic lobular (pustular) panniculitis associated with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 1999 Jun;21(3):247–52.
 37. Fragoulis GE, Stamopoulos P, Barbatis C, Tzioufas AG. Panniculitis: an unusual presenting manifestation of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jan-Feb;34(1): 126–8. Epub 2016 Jan 8.

Поступила 1.02.2018

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.

Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога)

Духанин А.С.

Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Систематизированы сведения о фармакокинетике, молекулярных и клеточных механизмах действия «хондропротекторов» (ХП) на примере хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГН). Изложены современные представления о механизмах их всасывания и проникновения в ткани сустава при пероральном применении, действии ХС на цитоплазматическую мембрану хондроцитов при остеоартрите (ОА). Описаны пластические и регуляторные функции ГН на внутриклеточном уровне после его проникновения в клетки с помощью переносчиков глюкозы. Сочетание преимуществ таргетной и метаболической терапии определяет эффективность комбинированных препаратов ХП, активным началом которых являются ХС и ГН.

Ключевые слова: хондроитина сульфат; глюкозамин; SYSADOA; остеоартрит; фармакокинетика; молекулярные мишени действия; фармакотерапия.

Контакты: Александр Сергеевич Духанин; das03@rambler.ru

Для ссылки: Духанин АС. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога). Современная ревматология. 2018;12(2):79–87.

Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view)

Dukhanin A.S.

Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper systematizes data on the pharmacokinetics, molecular and cellular mechanisms of action of chondroprotectors (CPs), by using chondroitin sulfate (CS) and glucosamine (GA) as an example. It presents current ideas about the mechanisms of their absorption and penetration into the joint tissues during oral administration, the effect of CS on the cytoplasmic membrane of chondrocytes in osteoarthritis (OA). The paper also describes the plastic and regulatory functions of GA at the intracellular level after its penetration into the cells by glucose carriers. The combination of benefits from targeted and metabolic therapy determines the efficacy of combined CPs, the active principle of which is CS and GA.

Keywords: chondroitin sulfate; glucosamine; SYSADOA; osteoarthritis; pharmacokinetics; molecular targets of action; pharmacotherapy.

Contact: Aleksandr Sergeevich Dukhanin; das03@rambler.ru

For reference: Dukhanin AS. Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view). *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):79–87.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-79-87

Остеоартрит (ОА) — самая распространенная форма поражения суставов и ведущая причина нетрудоспособности. ОА уверенно лидирует (60%) среди ревматических заболеваний. ОА характеризуется тремя основными признаками (BASICC): увеличенным ремоделированием костной ткани, приводящим на ранних стадиях заболевания к разрежению, а затем к утолщению кости, ухудшению ее качества (Bone Atrophy); синовиальным воспалением (Synovial Inflammation), при котором выявляется повышение экспрессии провоспалительных медиаторов; увеличенным катаболизмом матрикса суставного хряща (Cartilage Catabolism) [1].

Рекомендации по ведению пациентов с ОА включают разнообразные фармакологические, немедикаментозные и хирургические методы. Определяющими факторами при выборе метода лечения ОА являются: клинический опыт, подтвержде-

ние эффективности метода с точки зрения доказательной медицины и его фармакоэкономические преимущества [1].

Препараты замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), обладающие симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием, включены в рекомендации EULAR (Европейская антиревматическая лига) для лечения ОА коленного сустава (2003). Эта группа препаратов характеризуется высокой безопасностью [2]. В настоящее время продолжают исследования структурно-модифицирующего действия указанных препаратов. В российской медицинской литературе для обозначения SYSADOA традиционно используется понятие «хондропротекторы» (ХП). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что наиболее эффективны при сочетанном применении хонд-

роитина сульфат (ХС) и глюкозамин (ГН), входящие в состав комбинированных препаратов ХП [3–5].

Скептицизм в отношении ХП связан с отсутствием четких представлений о механизмах их всасывания и проникновения в ткани сустава при пероральном применении. Приведенные в настоящей статье данные основаны на надежных источниках, в частности публикации в журнале «Pharmacology & Therapeutics» [6].

Гастроинтестинальная абсорбция

Чтобы достигнуть места своего действия, активные вещества пероральных форм ХП должны преодолеть первый барьер — стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Понять особенности всасывания ХС и ГН из ЖКТ помогает их химическое строение, которое у ХС и ГН существенно различается (рис. 1, а, б). Если ГН — небольшая компактная молекула с молекулярной массой (м.м.) 179 Да, то ХС — высокомолекулярный полимер с м.м. от 10 000 до 40 000 Да.

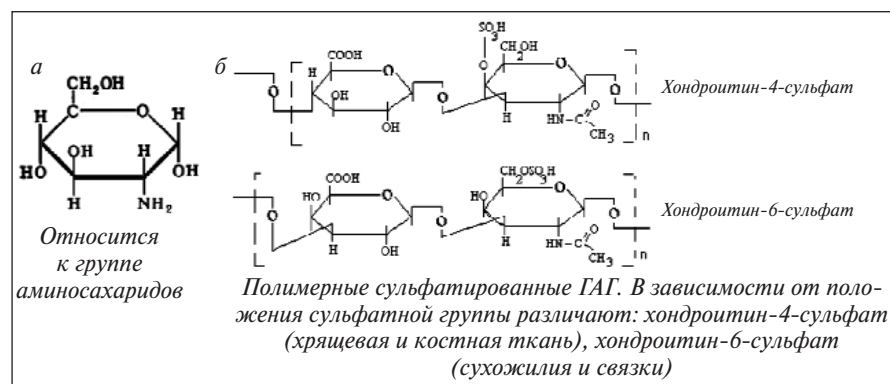


Рис. 1. Структура ГН (а) и ХС (б)

Физико-химические свойства лекарственного вещества (его размер, полярность, растворимость в липидах) играют решающее значение для механизма проникновения (абсорбции) из просвета ЖКТ в системный кровоток. На этапе всасывания пути ГН и ХС расходятся.

Транспорт аминсахарида ГН осуществляется с помощью переносчиков глюкозы (преимущественно GLUT2), расположенных на люминальной мембране энтероцитов. Как и биосовместимые природные моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза), ГН абсорбируется трансцеллюлярно — сквозь эпителиальные клетки. В исследованиях с участием здоровых добровольцев было показано, что ГН всасывается преимущественно из двенадцатиперстной кишки. Часть ГН в кишечном эпителии подвергается ферментативному превращению в глюкозамин-6-фосфат, который затем утилизируется по гексозаминовому пути с образованием протеогликанов (ПГ), гликолипидов и гликопротеинов (дополнительно муцинов в кишечном эпителии). С этим связаны потери ГН на этапе всасывания, поэтому его биодоступность у человека, по разным оценкам, составляет 25–44% [7, 8].

Нередко можно встретить утверждение, что ГН сульфат (глюкозамина сульфат) имеет преимущества перед ГН хлоридом (глюкозамина гидрохлорид). Однако для этого нет оснований: активным началом в обоих случаях служит аминсахарид ГН, химическая природа которого ($C_6H_{13}NO_3$) полностью идентична, различия касаются только «химизма» соли,

применяемой для нейтрализации положительного заряда ГН. В то же время глюкозамина гидрохлорид полностью диссоциирует в желудочном содержимом уже при pH 2,5 с образованием ГН и HCl (соляной кислоты), аналогичным образом глюкозамина сульфат диссоциирует до ГН, HCl, Na_2SO_4 (сульфата натрия) и H_2SO_4 (серной кислоты) [9]. Следует подчеркнуть преимущества лекарственной формы препаратов ХП в виде желатиновых капсул, поскольку только эта форма способна распадаться уже в желудке, высвобождая соль ГН для последующего всасывания [10].

Всасывание ХС в ЖКТ обеспечивается совершенно другими механизмами. Часть ХС (12%) проникает в систему портальной вены в неизменном виде, минуя энтероциты, через межклеточные контакты — парацеллюлярный механизм абсорбции в проксимальных сегментах тонкого кишечника. Другая часть ХС гидролизуется бактериальными ферментами на менее крупные фрагменты. ХС расщепляется в основном в толстом кишечнике при участии кишечной микрофлоры.

Относительно низкая биодоступность ХС связана с насыщением парацеллюлярного транспорта, но не с разрушением в тонком кишечнике. Биодоступность ХС вместе с образовавшимися из него олигосахаридами в среднем составляет 22%. Много это или мало? С точки зрения клинической фармакокинетики это некорректный вопрос, так как при выборе дозы препарата уже учитывается его биодоступность. Высокая разовая доза ХС (400 мг) в составе ХП рекомендована с учетом особенностей его всасывания из ЖКТ. А исследования, в том числе и те, в которых изучались гистологические изменения хрящевой ткани, подтверждают целесооб-

разность назначения именно этой разовой дозы в сочетании с 500 мг ГН [11]. Конечная эффективность препарата напрямую не связана с его биодоступностью.

Таким образом, всасывание ГН и ХС опосредуется различными механизмами, что исключает возможность их конкуренции на этапе гастроинтестинальной абсорбции.

Распределение в организме

Время достижения максимальной концентрации ГН в плазме крови — около 3 ч, ХС — от 2 до 3 ч, т. е. активные компоненты ХП быстро всасываются, для них нехарактерен lag-период. Основные параметры фармакокинетики ХС у человека после перорального приема приведены в табл. 1 [6].

Фармакокинетические исследования с участием людей установили, что после приема ГН в рекомендуемой суточной дозе 1500 мг величина C_{max} составляет 10 мкМ, что хорошо согласуется с диапазоном концентрации ГН в опытах *in vitro* (1–60 мкМ), в которых наблюдали выраженные фармакологические эффекты ГН в отношении активности клеток (хондроциты, синовиальные фибробласты) и метаболизм компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) хрящевой ткани сустава [9].

В рандомизированном клиническом исследовании изучены фармакокинетические параметры одновременного назначения 400 мг ХС и 500 мг ГН [7]. 24 добровольца слу-

чайным образом были распределены на две группы по 12 человек в каждой. Пациенты 1-й группы принимали 1 капсулу ХС и ГН; пациенты 2-й группы — 4 капсулы. Суммарное содержание в пробах ПГ в виде сульфатированных производных (гликозаминогликаны — ГАГ и галактозаминогликаны) оценивали спектрофотометрически с помощью 1,9-диметил-метиленового синего.

$C_{\max}$ составила $0,893 \pm 0,093$ и $2,222 \pm 0,313$ мкг/мл, площадь под фармакокинетической кривой AUC_{0-4} — $10,803 \pm 0,965$ и $28,543 \pm 6,704$ мкг·ч/мл (среднее $\pm$ SD) в 1-й и 2-й группах соответственно. Через 18 ч после приема плазменная концентрация в 1-й и 2-й группах достигала $0,365 \pm 0,041$ и $0,974 \pm 0,198$ мкг/мл.

Абсорбционная кинетика ХС и ГН нелинейна, это подтверждается соотношением $C_{\max}$ и AUC_{0-4} (2,389 и 2,642 соответственно; табл. 2). Данное соотношение наблюдалось в 18-часовой пик как результат энтерогепатического кругооборота (2,668), что является доказательством насыщения процессов абсорбции. Кроме того, период полувыведения также дозозависимый: $16,931 \pm 1,902$ и $25,515 \pm 2,560$ ч для 1 и 4 капсул соответственно.

Динамика плазменной концентрации ГН + ХС после перорального приема 1 или 4 капсул ХП представлена на рис. 2, а, б. Плазменные концентрации быстро нарастают, достигая максимума через 2 ч ($T_{\max}$), а спустя 8 ч после приема они уменьшаются до минимального значения как в 1-й, так и во 2-й группе. Второй пик наблюдается через 18 ч после приема, вероятно, это связано с энтерогепатической циркуляцией.

Авторы пришли к выводу, что как 1, так и 4 капсулы ХС + ГН хорошо переносятся, фармакокинетический профиль согласуется с 12-часовым междозовым интервалом. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости приема ХС + ГН несколько раз в течение суток.

Поступление в ткани сустава. Аккумуляция в тканях сустава

У здоровых добровольцев после перорального приема ХС, меченного радиоактивным технецием (^{99m}Tc -ХС), в течение 40 мин наблюдается постепенное увеличение радиоактивности в коленном суставе по сравнению с прилегающими тканями.

Инкубация человеческих тканей с ^{99m}Tc -ХС в течение 72 ч ведет к прогрессивной/нарастающей аккумуляции: в хряще ребра — до 53% дозы, в хряще колена — 45% (в поверхностных слоях) и 35% (в субхондральных слоях).

В то же время при использовании монослоев культуры клеток хондроцитов и суспензии клеток хондроцитов установлено, что проникновение в них ХС не превышает 1% общей дозы. Такие результаты убедительно доказывают, что ХС после перорального введения достигает тканей сустава, распределяется в хрящевой ткани и субхондральных суставных поверхностях. ХС накапливается в тканях сустава и действует на клеточные рецепторы, поэтому только в очень небольших количествах проникает в хондроциты [6].

Всасывание и перенос ГН в клетки происходит с помощью транспортеров глюкозы семейства GLUT (натрий-независимый переносчик глюкозы). Хондроциты экспрессируют GLUT1, 2, 3, 4 и 5, это указывает на то, что в ткани хряща колена человека захват ГН осуществляется переносчиками глюкозы семейства GLUT. Также ГН проникает в синовиоциты, остеобласты, остеокласты. При

Таблица 1. Показатели фармакокинетики ХС после перорального приема

Доза, г	Биодоступность, %	$C_{\max}$, мкг/мл	$t_{\max}$, ч
0,8	12 19*	$6,6 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,3$
3,0	24,3*		
4,0	НД	$12,7 \pm 4,7$	$2,4 \pm 1,4$

Примечание. $C_{\max}$ — максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме крови; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови; * — ХС + низкомолекулярные дисахариды в моче. Показатели представлены как среднее $\pm$ SD с коррекцией на эндогенные плазменные концентрации.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры (среднее $\pm$ SD) при приеме 1 и 4 капсул, содержащих ХС и ГН

Показатель	1-я группа	2-я группа	GI/GII
Расчетная доза ХС, мкг/мл	$5952,4 \pm 628,9$	$23\,738,9 \pm 3522,1$	4,0
Расчетная доза ГН, мкг/мл	$7440,5 \pm 786,1$	$29\,673,6 \pm 4402,6$	4,0
$C_{\max}$, мкг/мл	$0,893 \pm 0,093$	$2,222 \pm 0,313$	2,4
AUC_{0-4} , мкг·ч/мл	$10,803 \pm 0,965$	$28,543 \pm 6,704$	2,6
$AUC_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	$12,000 \pm 1,072$	$38,776 \pm 2,981$	3,2
C_{18h} , мкг/мл	$0,365 \pm 0,041$	$0,974 \pm 0,198$	2,7
Период полувыведения, ч	$16,931 \pm 1,902$	$25,515 \pm 2,560$	1,5
$C_{18}/C_{\max}$	0,41	0,44	1,0

Примечание. Представлена концентрация препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения. AUC_{0-4} — площадь под фармакокинетической кривой в первые 4 ч после приема препарата; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под фармакокинетической кривой, экстраполируемая к бесконечности (от 0 до ∞); GI/GII — отношение между количественными значениями изученных фармакокинетических параметров.

инкубации радиоактивного ГН (^{99m}Tc -ГН) с хрящевой частью ребра человека захват ГН составляет около 85% дозы. Проникновение в сустав повышается в 4 раза на фоне индурированного артрита [6].

Действие активных компонентов ХП на молекулярном уровне

Различия в структуре ГН и ХС определяют особенности механизмов не только их всасывания, но и биологической/фармакологической активности. Основной мишенью в ткани сустава для ГН и ХС служит хондроцит. В неактивном состоянии поддерживается динамическое равновесие между образованием новых компонентов хрящевой ткани (анаболические процессы) и гидролитическим расщеплением компонентов ВКМ хрящевой ткани (катаболические реакции). Основу гомеостаза ПГ составляют две реципрокные ферментативные системы на мембране хондроцита — гиалуронан-синтаза 2-го типа и гиалуронидаза 2-го типа, осуществляющие соответственно синтез и начальные стадии деградации гиалуроновой кислоты (ГНК) [12].

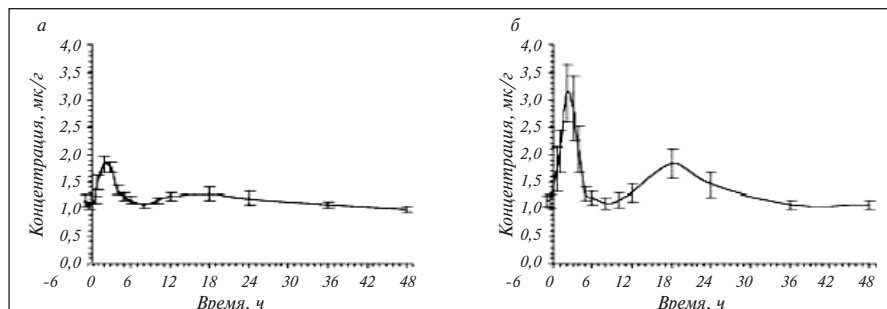


Рис. 2. Изменение плазменных концентраций после одновременного приема ГН и ХС. Приведены значения (среднее $\pm$ SD) плазменного уровня после вычитания исходной концентрации (эндогенного уровня) в 1-й (а) и 2-й (б) группах. Суммарное содержание в пробах сульфатированных производных (ГАГ и галактозаминогликаны) оценивали спектрофотометрически с помощью 1,9-диметил-метиленового синего

Молекулярная организация ВКМ и принципы регуляции его состава (обмен веществ). ВКМ хрящевой ткани включает коллаген (фибриллярный структурный белок), полисахариды — ГАГ, ПГ, а также адгезивные белки, которые составляют группу неколлагеновых белков межклеточного матрикса (рис. 3).

Полисахариды ВКМ хряща представлены ГАГ. Связываясь с белками, ГАГ образуют ПГ — высокомолекулярные соединения, включающие белковый и углеводный компоненты; ПГ содержат свыше 95% углеводов, мукопротеины — 10–50%, гликопротеины — менее 10%. ГнК также относится к ГАГ и является полимером, состоящим из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Самые распространенные сульфатированные ГАГ в хрящевой ткани человека — ХС, кератансульфаты. ХС построен из глюкуроновой кислоты и сульфатированного N-ацетилгалактозамина. Основные функции ГАГ: участие в организации межклеточного матрикса (являются главным связующим компонентом); взаимодействие с клеточными мембранами; осуществление межклеточных коммуникаций (*cross-talk*). ГАГ могут связывать большое количество воды, сильно набухают, тем самым придают межклеточному матриксу высокую вязкость (желеобразные свойства). ГАГ и ПГ образуют гелеподобную среду, в которую погружены фибриллярные и адгезивные белки [12].

ПГ — белковые комплексы, в которых с молекулами белка ковалентно связаны ГАГ. Белки ПГ называют коровыми белками, так как в структуре ПГ выделяют коровый белок (от *англ.* core — основа, ядро), который имеет N- и O-гликозидные связи с трисахаридами, связанными, в свою очередь, с ГАГ. Протеогликановый комплекс хрящевой ткани человека представлен агреканом [13].

ПГ выполняют структурную функцию: входят в состав внеклеточного матрикса; формируют прочную трехмерную структуру, которая обеспечивает противостояние компрессии путем связывания с различными белками ВКМ (коллаген, эластин, фибронектин, ламинин); обеспечивают тургор (упругость) различных тканей (в качестве полианионов ПГ образуют комплексы с поликатионами и катионами, а также связывают воду); влияют на клеточную миграцию, поддерживают гомеостаз хряща [14].

Метаболизм ПГ. Биосинтез ПГ начинается с формирования корового белка в клетках соединительной ткани, далее к нему присоединяются ГАГ, синтезированные в аппара-

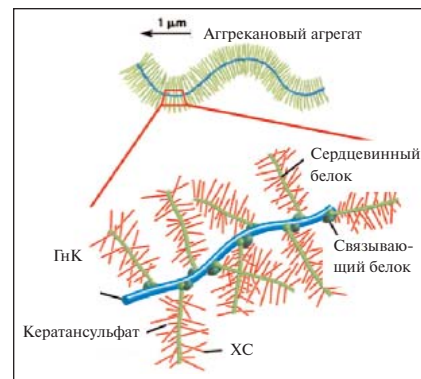


Рис. 3. Основные структурные компоненты ВКМ хрящевой ткани (адаптировано из [12] с изменениями)

те Гольджи, образовавшийся ПГ выходит из клетки в ВКМ (см. рис. 3). Распад ПГ происходит в межклеточном матриксе соединительной ткани под действием ферментов, преимущественно протеиназ и гликозидаз [13].

На цитоплазматической мембране хондроцитов расположены несколько типов рецепторов (CD44, TLR4, интегрины и ICAM1), которые позволяют хондроциту «отслеживать» структурные изменения в микроокружении (около- и экстраклеточном пространстве) и активно на них реагировать (рис. 4).

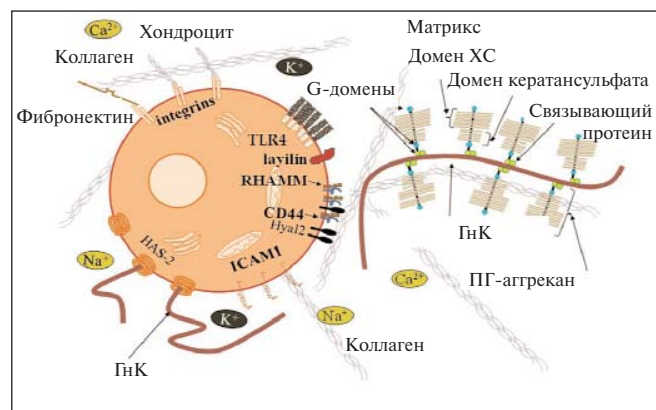


Рис. 4. Молекулярная и клеточная организация суставного хряща у здорового человека [6]

CD44 является основным рецептором гиалуронана, или ГнК. К белку CD44 могут ковалентно присоединяться несколько типов ГАГ: ХС, гепарансульфат, дерматансульфат и кератансульфат.

ICAM1 — факторы межклеточной адгезии 1 (CD54), участвуют в образовании межклеточных контактов и связывании хондроцитами компонентов ВКМ, в частности высокомолекулярной ГнК (0,5–2,0·10⁶ Да).

На поверхности хондроцита экспонированы несколько типов рецепторов, в том числе CD44, TLR4, интегрины и ICAM1, которые опосредуют взаимодействие хондроцита с межклеточным матриксом. Матрикс соединительной ткани содержит коллаген, ГнК и агрекан. ПГ-агрекан включает в себя домены ХС и кератансульфата; ядро агрекана содержит также три глобулярных домена (G-домена). Агреканы закреплены в ВКМ путем образования комплекса с ГнК с

помощью связывающего белка. Кроме того, внешняя цитоплазматическая мембрана хондроцитов содержит ферменты синтазу 2 ГнК и гиалуронидазу 2, осуществляющие синтез или расщепление ГнК соответственно.

TLR4 — мембранный белок, относится к группе толл-подобных рецепторов (CD284), распознает полисахариды внеклеточного матрикса, а также липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий и связывается с ними.

Клеточные белковые рецепторы класса интегринов состоят из двух субъединиц и участвуют в передаче информации из внеклеточного пространства. Интегрины — трансмембранные гетеродимерные белки, формирующие связи с различными белками внеклеточного матрикса (фибронектин, витронектин, коллаген, ламинин) и передающие межклеточные сигналы. Интегрины присутствуют в мембране постоянно, но для связывания лиганда они должны активироваться, это происходит, например, при взаимодействии других клеточных рецепторов с цитокинами, в частности с интерлейкином (ИЛ) 1β.

Различные типы мембранных рецепторов выполняют общие функции: 1) избирательное узнавание и связывание определенных лигандов; 2) преобразование сигнала о связывании в биологический ответ клетки-мишени. В качестве селективных лигандов выступают компоненты межклеточного матрикса: ГнК, коллаген, ХС и др. Образование комплекса лиганд — рецептор приводит к изменению активности внутриклеточных транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор κВ.

CD44, TLR4, интегрины и ICAM1 также экспрессируются в синовиоцитах, остеобластах и остеоцитах, что является убедительным доказательством существования взаимодействия в ВКМ, синовиальных мембранах и субхондральной костной ткани, а также в хрящевой ткани [6].

В нормальном хряще, вне стрессовых условий, хондроциты находятся в состоянии покоя, скорость обмена ВКМ низкая. Так, период полужизни ГнК в хряще составляет 1–3 нед [15].

Начальные этапы патогенеза ОА. Вопрос о локализации начальных этапов воспалительной реакции при ОА находится на стадии обсуждения. В качестве таких областей называют хрящевую ткань, синовиальную мембрану или субхондральную костную пластинку [6]. Триггером развития ОА служат нарушения взаимодействия компонентов ВКМ и хондроцитов (рис. 5).

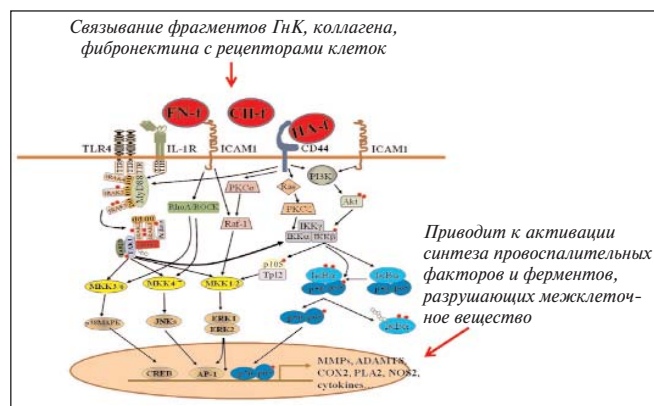


Рис. 5. Ключевая роль фрагментации компонентов хрящевого матрикса в патогенезе ОА [6]

Основными внешними стимулами для хондроцита являются фрагменты коллагена, ГнК, фибронектина, образующиеся при повреждении суставной ткани и последующей воспалительной реакции.

Мембранные рецепторы хондроцита CD44, TLR4, интегрины и ICAM1 реагируют на фрагменты компонентов ВКМ (фрагменты ГнК, коллагена II, фибронектина и агрекана). Эти фрагменты стимулируют соответствующие рецепторы, увеличивается внутриклеточный синтез ХС в цистернах эндоплазматического ретикулума, активируется сборка коллагена на мембране хондроцита с участием синтазы 2 ГнК. Одновременно с клеточной пролиферацией повышается образование ферментов катаболизма, в частности гиалуронидаз, агреканаз (ADAMTS), матриксных металлопротеиназ (ММП) и хондроитиназ.

Первостепенное значение при этом имеет фрагментация компонентов ВКМ (ГнК). Если высокомолекулярная ГнК стабилизирует клетки хрящевой ткани, то ее фрагменты оказывают прямо противоположное действие. К доказанным катаболическим стимуляторам относятся также ИЛ1β и ЛПС. Хондроциты отвечают пролиферацией, увеличением экспрессии рецепторов, повышением образования матричных белков и ферментов их метаболизма, таких как гиалуронидазы, агреканазы (ADAMTS), ММП и хондроитиназы, в том числе и увеличением образования активных форм кислорода (АФК). В результате происходит аккумуляция в ВКМ фрагментов ГнК, коллагена II, фибронектина и агрекана, которые связывают и активируют рецепторы хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов. *Формируется патологический порочный круг, ведущий к деструкции матрицы хряща.*

Связывание лигандов с рецепторами вызывает серию событий внутри клетки, которые приводят к активации фактора транскрипции NF-κВ. Этот регуляторный белок проникает в ядро и, воздействуя на геномном уровне, способствует синтезу провоспалительных цитокинов. Цитокины стимулируют эффекторные функции фагоцитов (фагоцитоз, продукция АФК, активность лизосомальных ферментов, презентация антигенов).

Как следствие, в тканях сустава активируются воспаленные, деградиация хряща, разрушение костной ткани, развитие сосудов в зоне воспаления (ангиогенез), апоптоз клеток.

Начальные этапы воспаления — распознавание нарушителя гомеостаза клеточными компонентами основных элементов сустава (эпифизы костей, суставные хрящи; суставная капсула; синовиальная оболочка; синовиальная жидкость). В качестве средств «клеточной диагностики» используются различные типы рецепторов: мембранные TLR и CD44, внутриклеточные NOD1, 2-рецепторы и др.

Эскалация воспалительного ответа ассоциирована с выработкой медиаторов воспаления (провоспалительные вещества): цитокинов, факторов хемотаксиса, простагландинов, биологически активных аминов — кининов, АФК. Перечисленные тканевые события являются причиной развития отека, боли, гипертермии.

Последующий ответ специализированных клеток (хондроцитов, синовиоцитов, остеобластов) выражается в усилении метаболизма, активной клеточной пролиферации.

При активации хондроциты (и другие клетки суставных тканей) продуцируют ряд белков воспалительного ответа — цитокины, включая ИЛ1β, ИЛ6 и фактор некроза опухоли α

(ФНО α), а также разрушающие матрицу ферменты – ММП и агреканызы (ADAMTS). Некоторые из этих соединений, такие как коллагеназы (ММП1, 3 и 13) и ферменты, разрушающие агрекан (ADAMTS 4 и 5), по-видимому, имеют важное патогенетическое значение [16].

Врожденная иммунная система также активируется при ОА. Хондроциты экспрессируют рецепторы, с которыми связываются конечные продукты гликирования, накапливающиеся в стареющих тканях. Происходит фенотипический сдвиг в сторону катаболизма, что может объяснить возрастающую распространенность ОА с возрастом.

Эти ответы на компоненты ВКМ отражают усиление начавшейся деградаци хряща. Хондроциты сначала могут активироваться воспалительными сигналами, исходящими из других суставных структур (синовialная или субхондральная кость).

Провоспалительные цитокины, в частности ИЛ1, действуют на рецепторы клеток суставных тканей, что приводит к активации NF- κ B. Следствием активации NF- κ B в хондроцитах является усиление транскрипции «воспалительных» генов, повышение образования ферментов метаболизма ВКМ (гиалуронидазы, ADAMTS, ММП), белков и пептидов: индуцибельных форм ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 2, NO-синтазы, фосфолипазы A2, провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α и др., гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокинов (ИЛ8, эотаксин, RANTES, моноцитарный хемотаксический белок, воспалительный белок макрофагов 1 α), молекул адгезии VCAM1, ICAM1.

Описано комплексное взаимодействие суставного хряща с синовialной мембраной при ОА. Продукты распада и микрокристаллы, генерируемые хрящевой тканью, активируют синовialную оболочку/мембрану. В свою очередь, она продуцирует провоспалительные цитокины (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α), простаноиды, реактивные кислородные радикалы и ММП, которые высвобождаются в синовialную жидкость и способствуют дальнейшей деградаци хряща. TLR, присутствующие на поверхности синовialных клеток, активируются с включением системы комплемента.

Кроме того, нарушается баланс между про- и антиангиогенными факторами в пользу первых, что приводит к развитию неоваскуляризации в тканях сустава, в том числе в хряще, поддерживает воспаление и способствует его хронизации [17].

Механизм действия ХС

Крупный размер молекул ХС не позволяет им проникать в хондроциты, синовиоциты. Противовоспалительный эффект ХС реализуется путем связывания с мембранными рецепторами (CD44, TLR4, интегрины и ICAM1), при этом достигается двойное действие: а) на рецепторном уровне – предотвращение связывания рецепторов с фрагментами ВКМ, которые инициируют воспалительную реакцию; б) на пострецепторном уровне – блокада внутриклеточных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов, что приводит к торможению транслокации провоспалительных факторов транскрипции в ядро хондроцита.

Один из первичных эффектов ХС заключается в ингибировании перемещения NF- κ B в ядро. Рассматривают несколько направлений действия ХС на хондроцит (рис. 6). ХС оккупирует CD44, TLR4 и ICAM1, препятствует их ак-

тивации фрагментами ГнК и, возможно, фрагментами фибронектина, агрекана и коллагена. ХС за счет вовлечения CD44 и ICAM1 запускает механизмы, которые уменьшают ядерную транслокацию NF- κ B и воспалительную реакцию. Кроме того, ХС занимает сайты/участки связывания интегринов, увеличивая экспрессию трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1), что способствует синтезу высокомолекулярной ГнК и коллагена, которые подавляют провоспалительные сигнальные пути. Кроме того, ХС угнетает действие медиатора воспаления и боли брадикинина за счет уменьшения протеолиза кининогена с образованием брадикинина, а также десенсилизации и интернализации брадикининовых рецепторов с поверхности клетки, что, по-видимому, может служить дополнительным объяснением анальгетической активности ХС, наблюдающейся при регулярном применении.

ХС сдерживает ИЛ1 β -индуцированную активацию хондроцитов, синовиоцитов и остеобластов. ХС не связывается с рецепторами ИЛ обоих типов (ИЛ1 β RI и ИЛ1 β RII), это означает, что ХС блокирует ИЛ1 β -индуцируемую активацию клеток, возможно, с помощью CD44 и/или ICAM1.

Поскольку ХС блокирует сигнальные провоспалительные пути и таким образом опосредованно снижает экспрессию ММП1, ММП3, ММП13, ADAMTS1 и ADAMTS2, то можно говорить о поддержке ХС целостности ВКМ. Вместе с тем ХС увеличивает выработку и выделение ПГ хондроцитами человека. Поскольку ХС увеличивает экспрессию TGF β 1, а TGF β 1, в свою очередь, усиливает синтез коллагена II, можно предположить, что ХС увеличивает синтез коллагена II через TGF β 1. Клинические исследования свидетельствуют о том, что ХС уменьшает изменения кости. *In vitro* ХС тормозит ИЛ1 β -индуцированную воспалительную реакцию в субхондральной кости и синовialных оболочках. Предполагается, что действие ХС в субхондральной кости и при синовите опосредуется CD44 и, вероятно, ICAM1.

Таким образом, ХС, будучи сигнальной молекулой для хондроцита и других клеток суставных тканей, связываясь с мембранными рецепторами, регулирует биосинтетическую функцию тканей и поддерживает гомеостаз.

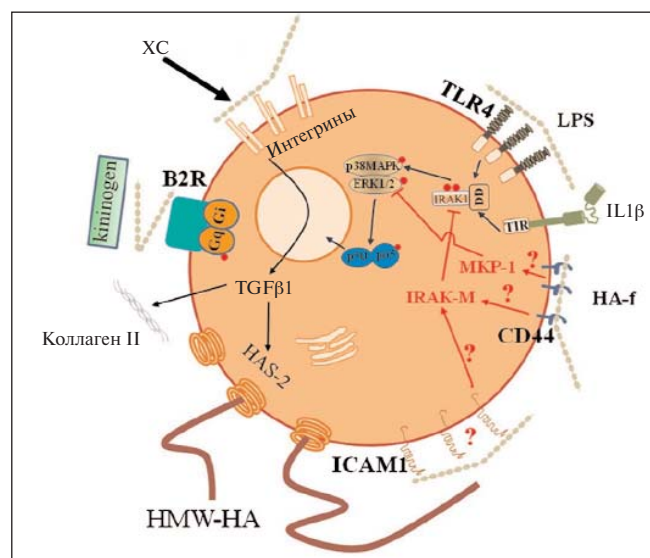


Рис. 6. Действие ХС на хондроцит при ОА [6]

ОБЗОРЫ

Появляется все больше данных в пользу того, что важную роль в прогрессировании ОА играют эпигенетические процессы. Механизм эпигенетической регуляции активности генов, в основе которого лежит процесс метилирования, заключается в добавлении метильной группы к цитозинным основаниям ДНК. Метилирование может влиять на активность генов несколькими способами. В частности, метильные группы могут физически препятствовать контакту фактора транскрипции (белка, контролирующего процесс синтеза информационной РНК на матрице ДНК) со специфическими участками ДНК. В то же время они совместно с метилцитозин-связывающими белками участвуют в процессе ремоделирования хроматина ядра.

Метилирование ДНК приводит к изменению экспрессии/активности генов. В хондроцитах пациентов с ОА метилирование ДНК снижено, вследствие чего облегчается эпигенетическая дерепрессия генов, кодирующих ММП3, ММП9, ММП13, ADAMTS4 и ИЛ1 β .

ГН увеличивает метилирование ДНК и снижает экспрессию ИЛ1 β . Действия ГН на эпигенетику проявляется в подавлении ядерной транслокации NF- κ B и его взаимодействия с промотором гена ИЛ1 β [19].

Таким образом, один из возможных путей фармакологической активности ХП — модуляция эпигенетических процессов с участием ГН, содержащегося в комбинированных препаратах ХП. Интерес к изучению эпигенетических механизмов ГН базируется на положении, что в отличие от относительно стабильной генетической информации, заложенной в геноме, эпигенетические «метки» при определенных условиях могут быть обратимыми. Это позволяет рассчитывать на эффективность методов фармакотерапии (в частности, применения ГН как действующего начала комбинированного препарата ХП), основанных на устранении эпигенетических модификаций, которые возникли у пациента под влиянием неблагоприятных факторов.

Неудивительно, что биохимический синергизм действия ГН и ХС подтвержден в серии лабораторных и клинических исследований. В опыте *in vitro* на культуре бычьих хондроцитов было показано, что комбинация ГН + ХС в 3 раза более эффективно увеличивала синтез ГАГ по сравнению с использованием ГН и ХС по отдельности (на 97; 32 и 32% соответственно). В эксперименте на кроликах с повреждением коленного сустава по данным гистологического исследования установлено, что только прием комбинации ГН + ХС в оптимальном соотношении 5:4 через 16 нед лечения приводил практически к полному восстановлению хряща, в отличие от применения монотерапии [11].

В крупном независимом исследовании Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) у больных ОА с умеренной и выраженной болью комбинированная терапия ГН и ХС статистически значимо уменьшала боль в коленном суставе; при применении ГН или ХС в виде монотерапии не установлено достоверной разницы по сравнению с плацебо (уменьшение боли отметили 80; 66 и 61% пациентов против 54% в группе плацебо) [20].

Таким образом, сочетание ГН и ХС в составе комбинированных препаратов ХП обосновано в многочисленных исследованиях. Фармакологическое действие ХП на ткани сустава включает: 1) регуляторные изменения активности хондроцитов при ОА, опосредованные взаимодействием ХС с мишенями (target) на поверхности клеток; 2) противовоспалительное влияние ГН, проявляющееся в сдерживании активации NF- κ B; 3) пластические, анаболические эффекты, характеризующиеся регуляцией биосинтетических процессов в хондроцитах и внеклеточном матриксе суставной ткани, многократно возрастающие при совместном приеме ГН и ХС. Сочетание преимуществ таргетной и метаболической терапии определяет эффективность комбинированных препаратов ХП, активным началом которых являются ХС и ГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(20): 389-93. [Alekseeva LI. Drugs of delayed action in the treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(20):389-93 (In Russ.)].
2. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
3. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
4. Henrotin Y, Lambert C. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Oct;15(10):361. doi: 10.1007/s11926-013-0361-z
5. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
6. 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.
7. Toffoletto O, Tavares A, Casarini DE, et al. Pharmacokinetic profile of glucosamine and Chondroitin sulfate association in healthy male Individuals. *Acta Orthop Bras*. 2005; 13(5):235-7. Doi: 10.1590/S1413-78522005000500005
8. 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.
9. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, Plaas A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan; 18(1):5-11. doi: 10.1016/j.joca.2009.07.005. Epub 2009 Sep 1.
10. Vardakou M, Mercuri A, Naylor TA, et al. 2011. Predicting the in vivo performance of different oral capsule shell types using a novel in vitro dynamic gastric model. *Int J Pharm*. 2011 Oct 31;419(1-2):192-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.07.046. Epub 2011 Aug 9.
11. Lippiello L, Woodward J, Karpman R, Hammad TA. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Dec;(381):229-40.
12. Triggs-Raine B, Natowicz MR. Biology of hyaluronan: Insights from genetic disorders of hyaluronan metabolism. *World J Biol Chem*. 2015 Aug 26;6(3):110-20. doi: 10.4331/wjbc.v6.i3.110.
13. Roughley PJ, Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J Exp Orthop*. 2014 Dec;1(1):8. doi: 10.1186/s40634-014-0008-7. Epub 2014 Jul 16.

О Б З О Р Ы

14. Soares MA, Teixeira F, Fontes M. Heparan Sulfate Proteoglycans May Promote or Inhibit Cancer Progression by Interacting with Integrins and Affecting Cell Migration. *Biomed Res Int*. 2015;2015:453801. doi: 10.1155/2015/453801. Epub 2015 Oct 19.
15. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1;4(3):253-8. doi: 10.4161/derm.21923.
16. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3. Epub 2015 Mar 4.
17. Henrotin Y, Lambert C, Richette P. Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):579-87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.005. Epub 2013 Oct 18.
18. Salazar J, Bello L, Chavez M, et al. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. *Arthritis*. 2014;2014:432463. doi: 10.1155/2014/432463. Epub 2014 Feb 11.
19. Imagawa K, de Andres MC, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-κB) inhibitor on primary human chondrocytes – implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Feb 18;405(3):362-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007. Epub 2011 Jan 8.
20. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808. doi:10.1056/NEJMoa052771

Поступила 4.05.2018

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

Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.

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

Поражение тазобедренных суставов (ТБС) — коксит, представляет собой характерное проявление анкилозирующего спондилита (АС). В настоящее время тактика лечения коксита при этом заболевании не разработана. Имеются немногочисленные исследования, посвященные оценке эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) у таких пациентов. Лечение коксита базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) находится в стадии изучения.

В статье представлены три клинических наблюдения пациентов с АС и кокситом, у двух из которых комбинированная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), БПВП и иФНО α дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении уменьшения воспалительных изменений в ТБС, подтвержденный данными магнитно-резонансной томографии, при этом не было отмечено рентгенологического прогрессирования. Можно предположить, что существует так называемое окно возможностей, когда при своевременно начатой терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) необратимые структурные изменения в ТБС не возникают.

Полученные нами данные требуют дальнейшего изучения для уточнения влияния на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

Ключевые слова: коксит; анкилозирующий спондилит; диагностика; лечение.

Контакты: Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ. и др. Особенности лечения коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2018;12(2):88–92.

Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis
Agafonova E.M., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva D.G., Erdes Sh.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The hip joint damage (HJD) coxitis is a characteristic manifestation of ankylosing spondylitis (AS). Treatment policy for coxitis in this disease has not been worked out today. There are a few studies evaluating the efficacy of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors in these patients. Coxitis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is under study.

The paper describes three clinical cases of patients with AS and coxitis, in two of whom combined therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), DMARDs, and TNF- α inhibitors produced a fairly rapid positive effect in reducing inflammatory changes in HJD as evidenced by magnetic resonance imaging; moreover, there was no x-ray progression. It can be assumed that there is a so-called window of opportunity when no irreversible structural changes in HJD occur during timely initiated therapy with biological agents (BAs).

Our findings suggest that further investigations are needed to clarify the effects of DMARD and combination therapy using DMARD and BAs in combination with NSAIDs.

Keywords: coxitis; ankylosing spondylitis; diagnosis, treatment.

Contact: Ekaterina Mikhailovna Agafonova; busy89@mail.ru

For reference: Agafonova EM, Dubinina TV, Dyomina AB, et al. Features of coxitis treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):88–92.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-88-92

Поражение тазобедренных суставов (ТБС) при анкилозирующем спондилите (АС) наблюдается достаточно часто. По данным исследований, проведенных в России, частота коксита при этом заболевании достигает 56% [1, 2]. Коксит — один из основных факторов неблагоприятного течения АС [3]. Как правило, пациенты с кокситом имеют более высокую активность болезни и более выраженные функциональные нарушения по сравнению с больными без поражения ТБС [1]. Обычно коксит развивается в первые 10 лет болезни и является одним из основных прогностических критериев течения АС [4].

Несмотря на современные возможности диагностики, общепринятая дефиниция данного патологического состояния отсутствует, что препятствует разработке оптимального алгоритма обследования и лечения пациентов с кокситом. Выявление коксита на ранней стадии имеет большое значение и при своевременно начатой терапии может снизить риск развития необратимых структурных изменений. На сегодня основным эффективным методом лечения коксита остается хирургическое вмешательство, которое позволяет улучшить качество жизни пациента, избавляя его от боли и ограничения движений в ТБС. Однако такое лечение

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

связано с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, а также с необходимостью ревизионного протезирования сустава впоследствии.

В отечественной литературе описаны случаи лечения коксита генно-инженерными биологическими (ГИБП) и базисными противовоспалительными (БПВП) препаратами и их положительного влияния на воспалительные изменения в ТБС (остеит и синовит) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5]. Предварительные результаты показывают, что в последние годы частота эндопротезирования ТБС при АС снижается, что, возможно, связано с успешным применением ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) [6]. Использование иФНО α является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

В статье представлены клинические наблюдения, демонстрирующие применение иФНО α голиумаба¹ и БПВП у больных с поражением ТБС при АС.

Больной Л., 21 года, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI – 5,6, ASDAS-CPB – 2,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит), функциональный класс 2.

Дебют заболевания – в 13 лет, с боли в спине воспалительного ритма и артрита локтевых суставов. Диагностирован ювенильный хронический артрит, назначена терапия сульфасалазином (СУЛЬФ) в дозе 1,5 г/сут и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), наблюдался хороший эффект. Через 1 год после начала лечения пациент самостоятельно отменил терапию. В течение следующих 4 лет боль в суставах не беспокоила, не лечился. С ноября 2016 г. – ухудшение состояния: возникли боль в паховой области слева и ограничение движений в левом ТБС. На фоне приема НПВП наблюдалось незначительное уменьшение боли.

Пациент был госпитализирован в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При осмотре хромота из-за боли в ТБС. По данным объективного обследования: модифицированный тест Шобера – 5 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника: вправо – 25 см, влево – 23 см; расстояние «козелок – стена» – 12 см с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника: вправо – 750, влево – 700. Экскурсия грудной клетки – 5 см. Болезненность и ограничение движений в левом тазобедренном суставе. Максимальное межлодыжечное расстояние – 77 см. BASDAI – 5,6, ASDAS-CPB – 2,4. Оценка боли в ТБС пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): справа – 3, слева – 6. Результаты лабораторного обследования: высокочувствительный СРБ (вчСРБ) – 9,1 мг/л, СОЭ – 15 мм/ч.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилит III стадии (по Келлгрену), BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) – 2-я степень (рис. 1, а). УЗИ ТБС: ишечно-капсулярное расстояние (ШКР) – 5,2, слева – 14,9 (норма – до 7 мм; рис. 2, а). МРТ ТБС: остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины слева. Остеит в области большого вертела справа. Двусторонний синовит (рис. 3, а).

В связи с наличием активного двустороннего коксита, подтвержденного с помощью УЗИ и МРТ, была назначена ком-

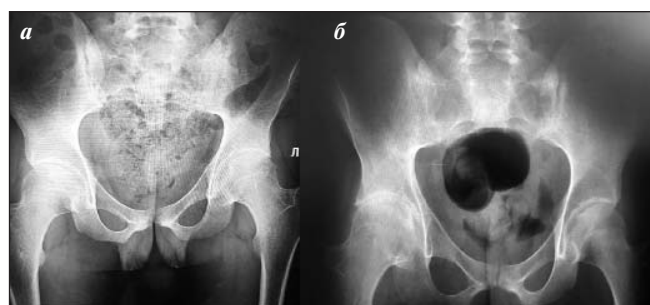


Рис. 1. Пациент Л., 21 года, обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год наблюдения (б)

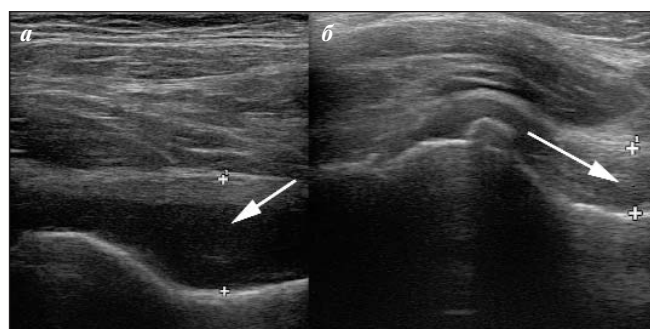


Рис. 2. Пациент Л., 21 года. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками показано ШКР



Рис. 3. Пациент Л., 21 года. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

бинированная терапия: СУЛЬФ в дозе 1,5 г/сут и метотрексат (МТ) 15 мг/нед в сочетании с НПВП. На фоне лечения, которое проводилось в течение 6 мес, была отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения ШКР до 12,8 мм по данным УЗИ. Однако при контрольной МРТ ТБС сохранялся тотальный остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины слева, в связи с чем была начата терапия иФНО α голиумабом. Пациент продолжал принимать СУЛЬФ в дозе 1,5 г в сочетании с иФНО α и НПВП, МТ был отменен.

При контрольном обследовании через полгода после начала комбинированной терапии НПВП, БПВП и иФНО α выявлено увеличение максимального межлодыжечного расстояния до 100 см, остальные индексы не изменились. СОЭ 8 – мм/ч, вчСРБ – 0,8 мг/л, BASDAI – 2,1, ASDAS-CPB – 1,6. На обзорной рентгенограмме костей таза определялись двусторонний сакроилит III стадии, BASRI-hip – 2-я степень, киста вертлужной впадины (рис. 1, б). По данным УЗИ ТБС (рис. 2, б) выявлена положительная динамика: уменьшение ШКР слева до

¹Симпони®.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



Рис. 4. Больная Ш., 29 лет. Обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год терапии (б)

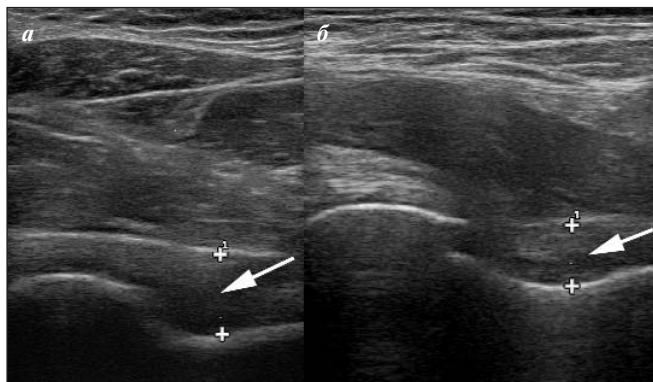


Рис. 5. Больная Ш., 29 лет. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками отмечено ШКР

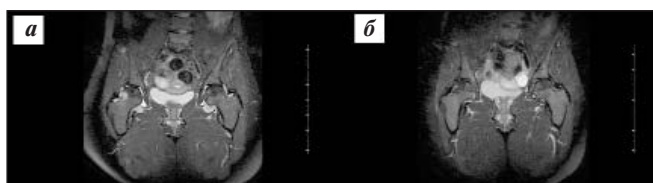


Рис. 6. Больная Ш., 29 лет. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

8,1 мм. На МРТ ТБС через 6 мес наблюдения зоны отека костного мозга не определялись (рис. 3, б). Имелась краевая костная пролиферация головки левой бедренной кости с зонами жировой дегенерации. Таким образом, на фоне комбинированной терапии (НПВП, БПВП и иФНОα) в течение полугода отмечено купирование воспалительных изменений в ТБС.

Больная Ш., 29 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI — 4,2, ASDAS-CРБ — 3,4), с внеаксиальными (коксит, артрит) и внескелетными (увеит ОУ в стадии ремиссии) проявлениями, функциональный класс 2.

Заболевание началось в 2012 г. с иридоциклита, лечилась у офтальмолога. В 2012–2013 гг. наблюдались постоянные рецидивы иридоциклита. В 2015 г. впервые возник дактилит II пальца правой стопы. Консультирована ревматологом, диагностирован спондилоартрит. В связи с частыми рецидивами иридоциклита была направлена офтальмологом в НИИР им. В.А. Насоновой.

На момент обращения в НИИР им. В.А. Насоновой жалоб на боль в позвоночнике и ТБС не предъявляла, при ходьбе хромала. Объективный осмотр: выявлены сглаженность

шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Модифицированный тест Шобера — 4 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника — 14 см с двух сторон; расстояние «козелок — стена» — 12 см с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника: вправо — 75°, влево — 70°. Экскурсия грудной клетки — 4 см. Болезненность и ограничение движений в ТБС. Максимальное межлодыжечное расстояние — 90 см.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии (по Келлгрену), BASRI-hip — 1-я степень (рис. 4, а). При УЗИ ТБС: ШКР справа — 12,2 мм, слева — 13,3 мм (норма — до 7 мм; рис. 5, а). МРТ ТБС: выраженный двусторонний синовит, остеит бедренных головок (рис. 6, а).

Пациентка была госпитализирована в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. Данные лабораторного обследования: вчСРБ — 105 мг/л, СОЭ — 68 мм/ч. BASDAI — 4,2, ASDAS-CРБ — 3,4. Оценка боли в ТБС по ЧРШ: справа — 5, слева — 5.

Была назначена терапия МТ 15 мг/нед в сочетании с НПВП. Через 6 мес после начала лечения по данным МРТ и УЗИ признаки коксита сохранялись, в связи с чем был назначен иФНОα голимумаб. Через 1 год терапии НПВП, БПВП и иФНОα при контрольном обследовании установлено, что максимальное межлодыжечное расстояние увеличилось до 100 см, остальные индексы остались без динамики. СОЭ — 6 мм/ч, вчСРБ — 0,8 мг/л. BASDAI — 2,1, ASDAS-CРБ — 1,6.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии, BASRI-hip — 1-я степень (рис. 4, б). УЗИ ТБС: уменьшение ШКР справа до 10,1 мм, слева до 7,9 мм (рис. 5, б). На МРТ ТБС: зоны отека костного мозга не определялись (рис. 6, б). Имелась краевая костная пролиферация головок бедренных костей с зонами жировой дегенерации. Таким образом, на фоне комбинированной терапии (НПВП, БПВП и ГИБП) в течение 12 мес констатированы полное купирование воспалительных изменений в ТБС по данным МРТ, отсутствие рентгенологического прогрессирования. Значимо снизилась лабораторная активность заболевания, в течение года увеит не рецидивировал.

На протяжении следующих 2 лет применения комбинированной терапии НПВП, МТ и иФНОα рентгенологического прогрессирования коксита не отмечено.

Больной Г., 34 лет, наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI — 4,2, ASDAS-CРБ — 3,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит), функциональный класс 2.

Заболевание началось в возрасте 18 лет с появления боли в спине воспалительного ритма и артрита коленных суставов. Установлен диагноз АС, назначена терапия СУЛЬФ в дозе 2 г/сут и НПВП. Лечение было недостаточно эффективным. Через 1 год после начала приема препаратов самостоятельно их отменил. В следующие 4 года сохранялась высокая активность заболевания, не лечился. От терапии ГИБП пациент категорически отказывался. С ноября 2015 г. появляются боль в паховой области и ограничение движений в ТБС.

Пациент был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой. При клиническом обследовании выявлено усиление поясничного лордоза. Модифицированный тест Шобера — 2 см; боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника: вправо — 12 см, влево — 14 см; расстояние «козелок — стена» — 12 с двух сторон; ротация в шейном отделе позвоночника

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

вправо — 750, влево — 700. Экскурсия грудной клетки — 3 см. Болезненность и ограничение движений в ТБС. Максимальное межлодыжечное расстояние — 75 см. Данные лабораторного обследования: *вЧСРБ* — 44,7 мг/л, *СОЭ* — 35 мм/ч. *BASDAI* — 4,2, *ASDAS-СРБ* — 3,4. Оценка боли в ТБС по ЧРШ: справа — 5, слева — 7.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии (по Келлгрену), *BASRI-hip* — 2-я степень (рис. 7, а). УЗИ ТБС: увеличение ШКР слева до 14,9 мм (рис. 8, а). МРТ ТБС: умеренно выраженный синовит ТБС с двух сторон (рис. 9, а).

В связи с высокой активностью заболевания и наличием двустороннего коксита по данным УЗИ и МРТ назначена терапия иФНОα голимумабом в сочетании с НПВП. От приема БПВП отказался. На фоне лечения в течение полугода отмечена незначительная положительная динамика с уменьшением ШКР до 12,3 мм. При контрольной МРТ ТБС выявлен остеит головки бедренной кости и вертлужной впадины справа.

На протяжении следующих 6 мес продолжал принимать иФНОα в сочетании с НПВП.

При контрольном обследовании через 1 год отмечено увеличение максимального межлодыжечного расстояния до 100 см, остальные индексы — без динамики. *СОЭ* — 4 мм/ч, *вЧСРБ* — 1,3 мг/л, *BASDAI* — 1,1, *ASDAS-СРБ* — 1,2.

Обзорная рентгенография костей таза: двусторонний сакроилиит IV стадии, *BASRI-hip* — 3-я степень (рис. 7, б). УЗИ ТБС: ШКР справа — 5,2, слева — 8,1 (рис. 8, б). МРТ ТБС: остеит головки бедренной кости справа (рис. 9, б).

Таким образом, на фоне терапии НПВП и ГИБП в течение года достигнута низкая клинико-лабораторная активность заболевания, несмотря на это, отмечена отрицательная динамика: появление остеита головки правой бедренной кости по данным МРТ.

Обсуждение. Лечение коксита до сих пор остается сложной задачей. Большинство лекарственных средств, которые называются базисными препаратами и применяются при АС, неэффективны при коксите или оказывают влияние только на отдельные его проявления [7, 8]. МТ считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний [9]. По данным ряда работ, применение МТ не оказывало существенного действия на периферический артрит при АС [10, 11]. В то же время результаты других исследований показали, что МТ может в значительной степени и относительно быстро уменьшать количество рецидивов артрита и увеита [12, 13]. Полученные нами данные об эффективности БПВП и ГИБП при АС требуют дальнейшего изучения. В свою очередь, комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНОα дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС по данным МРТ, при этом рентгенологического прогрессирования не



Рис. 7. Больной Г., 34 лет. Обзорная рентгенография костей таза: исходно (а) и через год терапии (б)

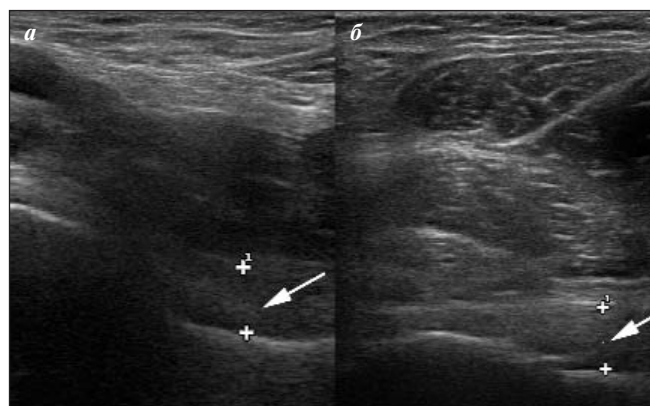


Рис. 8. Больной Г., 34 лет. УЗИ левого ТБС: исходно (а) и через год терапии (б). Стрелками показано ШКР

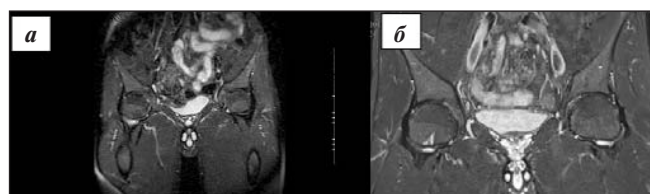


Рис. 9. Больной Г., 34 лет. МРТ ТБС в режиме STIR: исходно (а) и через год терапии (б)

отмечено. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в третьем клиническом случае, несмотря на применение комбинированной терапии, связана с длительностью течения коксита и плохим контролем активности заболевания в дебюте. Можно предположить, что так называемое окно возможностей было упущено, тогда как при своевременно начатой терапии ГИБП необратимые изменения в ТБС не возникают.

Таким образом, в дальнейшем необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с целью получения достоверных данных о влиянии на коксит БПВП, а также комбинированной терапии БПВП и ГИБП в сочетании с НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ и др. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22. [Podryadnova MV, Balabanova RM,

Urumova M, et al. Coxitis in ankylosing spondylitis: comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-422

2. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9. [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
3. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298. Epub 2009 Sep 15.
4. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-12. [Bochkova AG, Rumyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinico-radiologic comparisons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-12. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2005-610]
5. Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Поражение тазобедренных суставов при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):5. [Agafonova EM, Dubinina TV, Demina AB, et al. Hip joint lesion in ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):5. (In Russ.)).]
6. Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1249-55. doi: 10.3899/jrheum.080831. Epub 2009 May 15.
7. Braun J, van den Berg R, Baraliakos, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.
8. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: GEOTAR-Media; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
9. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372-6. [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(9):372-6 (In Russ.)).]
10. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology*. 2002;41(11):1330-2. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1330
11. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(3):160-2. doi: 10.1080/030097400750002021
12. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):114-7. doi: 10.1007/s100670050027
13. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452-5. [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: are there prospects? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):452-5. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455]

Поступила 28.02.2018

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.

Артрит как манифестное проявление системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: трудности диагностики

Бекетова Т.В.¹, Сыгырта В.С.¹, Чичасова Н.В.¹, Фролова Н.Ф.², Столяревич Е.С.², Котенко О.Н.²

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

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²117546, Москва, ул. Мединская, 7, корп. 1

Клиническая картина манифестной фазы системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), может широко варьировать и сопровождаться поражением суставов, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Представлено описание случая АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек, проявления манифестной фазы которого ограничивались поражением суставов, миалгиями и синдромом Рейно, что привело к запоздалой диагностике на стадии почечной недостаточности с потребностью в гемодиализе (ГД). Неотложное назначение адекватной индукционной терапии позволило сохранить функцию почек, несмотря на 10 дней анурии и 5 нед ГД.

Обсуждаются необходимость планомерного подробного обследования пациентов с дебютом воспалительного поражения суставов, особенно с системными проявлениями, и включение исследования АНЦА в сыворотке крови в стандарты диагностики при раннем артрите.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; микроскопический полиангиит; гранулематоз с полиангиитом; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ревматоидный артрит; ранний артрит.

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова; tvbek@rambler.ru

Для ссылки: Бекетова ТВ, Сыгырта ВС, Чичасова НВ и др. Артрит как манифестное проявление системного васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: трудности диагностики. Современная ревматология. 2018;12(2):93–96.

Arthritis as a clinical manifestation of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: diagnostic difficulties

Beketova T.V.¹, Sygyrta V.S.¹, Chichasova N.V.¹, Frolova N.F.², Stolyarevich E.S.², Kotenko O.N.^{1,2}

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

²City Polyclinic Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²7, Medynskaya St., Build. 1, Moscow 117546

The clinical picture of the symptomatic phase of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis (ANCA-SV) can vary widely and be accompanied by joint damage, which complicates the early diagnosis of the disease. The paper presents a case of ANCA-SV with acute kidney injury, the manifestations of the symptomatic phase of which were confined to joint damage, myalgia, and Raynaud's syndrome, which led to delayed diagnosis at the stage of renal failure requiring hemodialysis (HD). Urgent adequate induction therapy could preserve kidney function, despite 10-day anuria and 5-week HD.

The paper discusses the need for a systematic detailed examination of patients with the onset of a joint inflammatory lesion, especially in those with its systemic manifestations, and the inclusion of serum ANCA tests in the standards of diagnosis in early arthritis.

Keywords: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; microscopic polyangiitis; granulomatosis with polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; rheumatoid arthritis; early arthritis.

Contact: Tatiana Valentinovna Beketova; tvbek@rambler.ru

For reference: Beketova TV, Sygyrta VS, Chichasova NV, et al. Arthritis as a clinical manifestation of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: diagnostic difficulties. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):93–96.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-93-96

Гетерогенность клинико-морфологических форм и разнообразие манифестных вариантов системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляющих собой жизнеугрожающие редкие заболевания, обуславливают сложность их ранней диагностики. Артрит и/или арт-

ралгии нередко встречаются при АНЦА-СВ и могут становиться манифестным проявлением, доминирующим в клинической картине заболевания, что следует учитывать, обсуждая случаи раннего артрита. В критериях ревматоидного артрита (РА) Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR)



Рис. 1. Синдром Рейно у пациентки с дебютом АНЦА-СВ

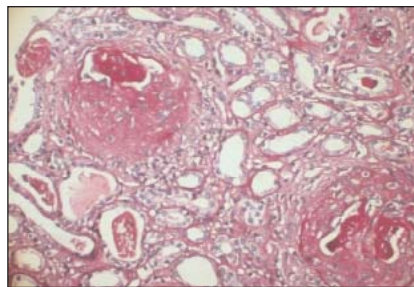


Рис. 2. Патоморфологические изменения в почке у пациентки с дебютом АНЦА-СВ. Клеточные и клеточно-фиброзные полулуния в клубочках почки (биопсия почки, окраска гематоксилином и эозином)

2010 г. [1] поражение суставов охарактеризовано как «синдром (припухание) ≥ 1 сустава, который нельзя объяснить другими заболеваниями». Пренебрежение исследованием АНЦА-СВ в ходе дифференциальной диагностики РА может приводить к тяжелым последствиям. Диагностика АНЦА-СВ на поздних стадиях, когда развивается полиорганная недостаточность, ассоциируется с низкой почечной и общей выживаемостью.

Представляем описание случая АНЦА-СВ с тяжелым поражением почек, проявления манифестной фазы которого ограничивались поражением суставов, миалгиями и синдромом Рейно, что привело к запоздалой диагностике уже на стадии почечной недостаточности с потребностью в гемодиализе (ГД).

Пациентка, 40 лет, в декабре 2016 г. на позднем сроке беременности появились общая слабость, миалгии, артралгии с утренней скованностью более 1 ч, затем присоединились артрит мелких суставов кистей и эпизоды синдрома Рейно (рис. 1). В январе 2017 г. — благополучные роды. В марте 2017 г. по-прежнему сохранялся полиартрит с преимущественным симметричным вовлечением мелких суставов кистей и стоп, присоединилось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. При обследовании в «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) были исключены реактивный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит Шенлейна—Геноха. Уровень СРБ превышал норму в 8 раз, в общем анализе мочи, а также при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких патологические изменения не выявлены. Результаты определения в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антиядерных антител, антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте, кардиолипинам и β_2 -гликопротеидам IgM + A + G были отрицательными, АНЦА не исследовали. Диагностирован серонегативный РА, назначен метотрексат, от лечения которым пациентка воздержалась.

Состояние прогрессивно ухудшалось, 20 марта 2017 г. отметила снижение диуреза, отеки ног. Через день, 22 марта, при повторном обращении в НИИР им. В.А. Насоновой выявлено повышение уровня креатинина до 827 мкмоль/л, вы-

полнено исследование АНЦА, выявившее гиперпродукцию антител к протеиназе 3 (аПРЗ) >40 норм.

Пациентка экстренно госпитализирована в отделение гемодиализа ГБ г. Москвы, где начата заместительная почечная терапия. Первоначально отмечены протеинурия 3 г/сут и массивная микрогематурия, в дальнейшем диурез прогрессивно снижался вплоть до анурии. Сохранялась лихорадка до 39 °С, вскоре присоединилось кровохарканье. При рентгенографии выявлены двусторонние очаговые изменения в легких. В общем анализе крови СОЭ — 93 мм/ч, Нв — 66 г/л. На основании клинической картины, включающей быстропрогрессирующий гломерулонефрит (ГН), ге-

моррагический альвеолит в сочетании с высокой гиперпродукцией аПРЗ, диагностирован АНЦА-СВ. На фоне программного ГД начата индукционная терапия метипредом внутривенно 1000 мг, циклофосфаном (ЦФ) внутривенно 800 мг, преднизолоном внутрь 60 мг/сут, внутривенно вводили человеческий иммуноглобулин, эритроцитарную массу, назначали эритропозтин, антибактериальные и противогрибковые препараты. Несмотря на лечение, диурез не превышал 150 мл/сут, присоединились кровянистые выделения из носа.

В апреле 2017 г. госпитализирована в ГКБ № 52, где при МСКТ легких и придаточных пазух носа выявлены признаки геморрагического альвеолита, двустороннего неструктивного гайморита. Выполнена биопсия почки: наблюдалась морфологическая картина экстракапиллярного ГН с наличием в 100% клубочков клеточных или фиброзно-клеточных полулуний (рис. 2). При иммунофлюоресцентном исследовании свечение отсутствовало. Выявленная патоморфологическая картина раиси-иммунного ГН с полулуниями характерна для АНЦА-СВ. Биопсия почки осложнилась крупной гематомой (до 9 см), потребовавшей проведения суперселективной эмболизации почечной артерии, в связи с чем терапия ЦФ была приостановлена. Последующее возобновление лечения ЦФ способствовало обратному развитию клинических проявлений с улучшением функции почек и прекращением ГД, продолжительность которого составила 5 нед. Снижение уровня креатинина крови до 291 мкмоль/л сопровождалось исчезновением лихорадки, артралгий и миалгий, обратным развитием поражения верхних дыхательных путей и легких, но персистировала микрогематурия (в анализе мочи по Нечипоренко эритроциты — до 1700). После достижения суммарной дозы ЦФ 6 г был назначен микофенолата мофетил, но отмечена его плохая переносимость (диспепсия).

В декабре 2017 г. в НИИР им. В.А. Насоновой присоединена анти-В-клеточная терапия ритуксимабом с достижением полной деpleции CD19+ В-клеток, назначен азатиоприн. Доза преднизолона постепенно уменьшена до 20 мг/сут. В дальнейшем на фоне отсутствия клинических признаков активности АНЦА-СВ и нормализации общего анализа мочи отмечено снижение уровня креатинина в крови до 194 мкмоль/л.

В представленном наблюдении сложности диагностики были связаны с нетипичной манифестацией АНЦА-СВ с артритом, миалгиями, синдромом Рейно и более поздним

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Частота поражения органов/систем и прогноз при различных нозологических формах АНЦА-СВ, по данным наиболее крупных когортных исследований и собственного наблюдения

Показатель	G.S. Hoffman и соавт., 1992 [4]	ГПА E. Reinhold- Keller и соавт., 2000 [5]	Собственные данные, 2017	L. Guillevin и соавт., 1999 [6]	МПА J.K. Ahn и соавт., 2011 [7]	Собственные данные, 2017	R. Sable- Fourtassou и соавт., 2005 [8]	ЭГПА C. Comarmond и соавт., 2013 [9]	Собственные данные, 2017
Число больных, п	158	155	134	85	55	94	112	108	240
АНЦА+, %	88	84	100	75	—	100	38	100	0
Средний возраст, годы	41	48	40	57	59	48	—	52	50
Мужчины/ женщины	1/1	1/1,04	1/1,35	1,2/1	1,5/1	1/1,47	—	1,25/1	1,1/1
Клинические проявления за весь период заболевания, %									
Суставы	67	77	54	51	38	66	37	34	27
ЛОР-органы	92	99	98	—	—	69	62	59	44
Легкие	85	66	78	35	42	78	73	92	91
Почки	77	70	63	69	75	94	16	27	16
Кожа	46	33	38	73	51	56	52	45	36
Сердце	8	25	13	20	18	15	35	18	30
Желудочно- кишечный тракт	—	6	5	31	20	10	32	22	23
Периферическая нервная система	15	40	40	58	40	31	72	63	44
									70

присоединением быстро прогрессирующего ГН, других характерных системных проявлений заболевания, включая геморрагический альвеолит, риносинусит. Такой вариант дебюта АНЦА-СВ потребовал проведения дифференциальной диагностики прежде всего с РА, системными заболеваниями соединительной ткани, миопатиями. Отсутствие планомерного обследования и наблюдения, во многом обусловленное низким комплаенсом у недавней роженицы, способствовало запоздалой диагностике АНЦА-СВ на этапе почечной недостаточности с потребностью в ГД. Наряду с исследованием АНЦА биопсия почки, выявившая картину *pauci*-иммунного ГН с полулуниями, позволила верифицировать диагноз АНЦА-СВ, но сопровождалась дополнительными серьезными рисками. Сочетание эпитопной специфичности АНЦА к PR3 с отсутствием клинических эквивалентов гранулематозного воспаления, что отличает микроскопический полиангиит от гранулематоза с полиангиитом (ГПА) Вегенера и наблюдалось у пациентки, ассоциируется с наиболее неблагоприятным прогнозом. Лишь неотложное назначение адекватной индукционной терапии позволило сохранить функцию почек, несмотря на 10 дней анурии и 5 нед ГД.

АНЦА-СВ представляют собой группу заболеваний, включающую ГПА, микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом Черджа—Строс (ЭГПА), объединенных ключевой патогенетической ролью АНЦА, преимущественным поражением сосудов мелкого калибра [2], общностью морфологических изменений в почках в виде *pauci*-иммунного ГН с полулуниями, полиорганным поражением и фатальным прогнозом в отсутствие своевременного адекватного лечения [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Следует отметить, что на ранней стадии различия между ГПА и МПА могут быть неочевидны.

По данным наиболее крупных когортных исследований, поражение суставов за весь период заболевания при различных нозологических формах встречается в 27–77% (см. таблицу) и наблюдается чаще при МПА и АНЦА-позитивном ЭГПА [4–9]. У пациентов с АНЦА-СВ и быстро прогрессирующим ГН частота поражения суставов и/или мышц может достигать 93% [10]. Поскольку АНЦА-СВ порой сопровождается гиперпродукцией РФ и редко – АЦЦП [11–13], это создает дополнительные затруднения при дифференциальной диагностике АНЦА-СВ и раннего РА.

У больных АНЦА-СВ, наблюдающихся в НИИР им. В.А. Насоновой, спектр дебютных клинических проявлений характеризовался прежде всего симптомами поражения ЛОР-органов (30–81%) и легких/бронхов (27–69%) в сочетании с повышением температуры тела (52–63%) и патологией суставов (18–44%), при ЭГПА и МПА – чаще с артритом, чем с артралгиями. Так, по нашим данным, в первый месяц болезни в 39% случаев МПА присутствовало поражение крупных и мелких суставов, в большинстве наблюдений – артрит, а не изолированные артралгии.

При сравнении больных МПА с различной эпипатной специфичностью АНЦА отмечено, что в дебюте МПА с аПРЗ чаще, чем при МПА с антителами к миелопероксидазе, наблюдалось вовлечение суставов (35 и 25%; $p>0,05$). В свою очередь, ЭГПА в 44% случаев манифестировал поражением суставов, чаще артритом преимущественно крупных суставов, чем артралгиями, у 25% присутствовали миалгии в основном в икроножных мышцах. В дебюте ГПА поражение суставов отмечалось у 18% пациентов, как правило, это были артралгии, реже – артрит, как правило, крупных суставов. Миалгии при ГПА и МПА встречались редко (7–5%).

Таким образом, клиническая картина манифестной фазы АНЦА-СВ может широко варьировать и примерно у каждого третьего пациента сопровождаться артритом/артралгиями, что затрудняет раннюю диагностику заболевания и обосновывает необходимость планомерного подорожного обследования пациентов с дебютом воспалительного поражения суставов, особенно в случаях с системными проявлениями, исследование в сыворотке крови АНЦА следует включать в стандарты диагностики при раннем артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan; 65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev.* 2014 Jul;13(7):723–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007. Epub 2014 Mar 19.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992 Mar 15; 116(6):488–98.
5. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000 May;43(5):1021–32.
6. Guillemin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3): 421–30.
7. Ahn JK, Hwang JW, Lee J, et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):2979–86. Epub 2011 Sep 7.
8. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 1;143(9):632–8.
9. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):270–81. doi: 10.1002/art.37721.
10. Фролова НФ. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит-ассоциированный с АНЦА васкулитом, лечение, прогноз. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2017. 24 с. [Frolova NF. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with ANCA vasculitis, treatment, prognosis. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2017. 24 p.]
11. Rodgers H, Guthrie J, Brownjohn A, Turney J. Microscopic polyarteritis: clinical features and treatment. *Postgrad Med J.* 1989 Aug;65(766):515–8.
12. Pagnoux C, Seror R, Berezne A, et al. Remittent non-destructive polyserositis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine.* 2010 Dec;77(6):604–7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013. Epub 2010 May 18.
13. Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревский ЕС, Бекетова ТВ. Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6): 653–6. [Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, Beketova TV. The onset of ANCA-associated systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):653–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-633-656

Поступила 18.04.2018

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.

Остеоартрит – аспекты фармакотерапии

Денисов Л.Н.¹, Платова А.И.², Меншикова И.В.³, Лиля А.М.¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ³119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Основная цель ведения пациентов с остеоартритом (ОА) — обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и улучшение качества жизни. Для лечения ОА используются симптоматические средства быстрого действия (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП) и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, их комбинация, пiasкледин, диацереин). Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) проанализировало предложения ряда экспертных групп и выработало консенсус по ведению больных ОА: рекомендовано назначать медленнодействующие препараты уже на ранних стадиях ОА.

В статье приведены данные сравнительных исследований нового отечественного «хондропротектора», активным компонентом которого является биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы, с препаратом алфлутоп. Оценивали анальгетический, противовоспалительный эффект, острую и хроническую токсичность на экспериментальных моделях животных, а также предварительные результаты терапии новым препаратом у больных ОА крупных и мелких суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; «хондропротекторы»; алфлутоп; доклинические исследования; эффективность; переносимость.

Контакты: Лев Николаевич Денисов; perevod@irramn.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Платова АИ, Меншикова ИВ, Лилля АМ. Остеоартрит — аспекты фармакотерапии. Современная ревматология. 2018;12(2):97–102.

Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy

Denisov L.N.¹, Platova A.I.², Menshikova I.V.³, Lila A.M.¹¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Research Center for Mental Health, Moscow, Russia;³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The main goal of management of patients with osteoarthritis (OA) is analgesic and anti-inflammatory therapy, deceleration of the progression of the disease, and improvement of quality of life. Fast-acting symptomatic drugs (analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) and sustained-release structure-modifying drugs (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, their combination, piascledine, diacerein) are used to treat OA. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) has analyzed the proposals of a number of expert groups and elaborated a consensus on the management of patients with OA: it has recommended the use of sustained-release drugs just in early OA.

The article gives the data of comparative studies of a new Russian chondroprotector, the active ingredient of which is a bioactive extract from small sea fish, which contains alflutop. It evaluates the analgesic and anti-inflammatory effects and acute and chronic toxicity on experimental animal models and the preliminary results of therapy with the new drug in patients with OA in the large and small joints.

Keywords: osteoarthritis; chondroprotectors; preclinical trials; efficacy; tolerance.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; perevod@irramn.ru

For reference: Denisov LN, Platova AI, Menshikova IV, Lila AM. Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):97–102.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-97-102

Остеоартрит (ОА) — самая распространенная форма заболевания суставов и основная причина инвалидности. В России насчитывается более 4 млн пациентов с установленным диагнозом ОА [1, 2]. Поскольку в эпидемиологических исследованиях распространенность заболевания оценивается в ограниченной популяции, число больных ОА в общей популяции может достигать 15 млн. В России частота ОА составляет более 5:1000 населения в возрасте 18 лет и старше, первичная заболеваемость ОА неуклонно растет, и ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА [3]. Приблизительно 50% больных ОА — пожилые люди с ограниченными физическими возможностями и частыми со-

путствующими заболеваниями — артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [2].

Для контроля активности заболевания и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, в руководствах по лечению ОА наряду с обезболиванием рекомендуются препараты, замедляющие прогрессирование ОА [4]. В многочисленных национальных и международных руководствах по ОА анализируется уровень доказательности для каждого лечебного мероприятия, в нескольких рекомендациях определены приоритетные мероприятия и их последовательность [5–7]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартри-

та (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА коленных суставов, который представляет собой практическое руководство для определения первоочередности лечебных мероприятий для врачей разных специальностей [4].

Во время Конгресса ESCEO, состоявшегося в Малаге (Испания) в апреле 2016 г., был проведен семинар для членов международной рабочей группы ESCEO (О. Brewer, С. Cooper, J. Reginster) и группы российских ревматологов и хирургов-ортопедов (Л.Н. Денисов, Е.С. Цветкова, Г.Ш. Голубев и др.), на котором обсуждались алгоритм лечения ОА коленных суставов и возможность его применения в российской клинической практике [8]. Алгоритм лечения ОА коленных суставов включает использование при наличии симптомов базовой фармакотерапии наряду с немедикаментозной терапией. Для лечения ОА применяют две основные группы препаратов: симптом-модифицирующие средства (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП), которые купируют боль и воспаление в суставах, и структурно-модифицирующие препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Activity Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Последние не только оказывают симптоматическое действие, но и замедляют темпы прогрессирования ОА. Их отличает медленное развитие эффекта (нередко до 8–12 нед), однако, в отличие от препаратов первой группы, они обладают выраженным последствием, т. е. эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены терапии. Эти препараты характеризуются высокой степенью безопасности, поэтому их применение является более перспективным.

К этой группе препаратов относится алфлутоп (АЛФ), который применяется в ревматологической практике для лечения ОА более 20 лет. Препарат представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из морских рыб, в его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (<50 кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), которые играют важную роль в обменных процессах и метаболизме соединительной ткани в целом.

Первое двухлетнее открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и переносимости АЛФ у больных ОА коленного сустава было проведено Л. Гроппа и соавт. [9]. В исследование было включено 150 пациентов, рандомизированных в четыре группы: больным 1-й группы вводили АЛФ внутримышечно (в/м) по 1 мл ежедневно в течение 21 дня; пациенты 2-й группы получали АЛФ внутрисуставно (в/с) по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед; у больных 3-й группы сочетали в/м и в/с введение АЛФ по аналогичной схеме; больным контрольной группы было проведено 2 курса инъекций алоэ в течение года. Отмечены значительное уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов в основных группах по сравнению с контролем, а также уменьшение клинических признаков синовита уже после первого курса лечения АЛФ у половины больных. В контрольной группе к концу лечения число пациентов с реактивным синовитом увеличилось на 33%.

До начала лечения все больные имели пониженный уровень гиалуроновой кислоты (ГК) в синовиальной жид-

кости, после лечения при комбинированном (в/с и в/м) введении наблюдалось повышение уровня ГК на 70%, при в/с введении — на 40%, а при в/м — на 15%. В контрольной группе зафиксировано снижение уровня ГК на 8%. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций (НР) не отмечено.

В Институте ревматологии РАМН было проведено два клинических исследования АЛФ. В одном из них у 32 больных ОА коленных суставов использовали две схемы введения АЛФ: в/м по 1 мл в течение 21 дня и в/с по 2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед (5–6 в/с инъекций). После завершения в/с инъекций больным назначали трехнедельное в/м введение препарата. После лечения у 90% больных были достигнуты достоверное уменьшение боли и улучшение функции суставов. В/с введение оказалось более эффективным, чем в/м введение, при этом отмечено выраженное уменьшение признаков синовита и боли в суставах. НР (дерматит, миалгии) наблюдались у 3 больных, но не требовали отмены препарата [10].

Второе годичное исследование эффективности различных способов введения АЛФ проведено в 2001 г. у 45 пациентов с узелковой формой ОА, гонартрозом и коксартрозом. Больные 1-й и 3-й групп получали препарат в/м по стандартной схеме. Пациентам 2-й группы АЛФ вводили в/с (2 мл 2 раза в неделю в течение 3 нед), а затем в/м (по 1 мл в течение 3 нед). В течение года все больные прошли два курса терапии. Во всех группах отмечались достоверное уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ и индексу WOMAC). По данным УЗИ у получавших комбинированную терапию достоверно уменьшились признаки синовита. Как и в первом исследовании, переносимость АЛФ была хорошей [11].

Представляет интерес исследование, проведенное у 49 больных ОА коленных и тазобедренных суставов, в котором сравнивали эффективность АЛФ и НПВП [12]. При коксартрозе препарат вводили в/м, при гонартрозе назначали комбинацию в/м + в/с введений (24 пациента). 25 пациентов контрольной группы принимали НПВП. Помимо клинической оценки, выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) целевых суставов до начала и через 12 мес терапии. Как показали результаты исследования, АЛФ достоверно уменьшал болевой синдром, улучшал функцию пораженных суставов, а комбинированная терапия при гонартрозе была более эффективной по сравнению с в/м введением препарата при коксартрозе. Через 12 мес по данным МРТ отмечено достоверное увеличение высоты суставного хряща на передней и задней поверхности головки бедренной кости, а также тенденция к увеличению высоты суставного хряща как с латеральной, так и с медиальной стороны. В группе контроля высота хряща не изменилась или уменьшалась.

В трехлетнем проспективном исследовании, в котором 25 больных 42–83 лет, страдающих гонартрозом, получали лечение АЛФ в амбулаторных условиях, также была доказана его высокая эффективность [13].

После первого курса терапии у 70% больных исчезла боль в пораженном суставе, начиная со второго курса 60% больных смогли полностью отказаться от приема НПВП.

Однако все предыдущие результаты были получены в открытых испытаниях АЛФ. В ФГБНУ «Научно-исследо-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

вательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было проведено многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия этого препарата у больных ОА коленных суставов [14, 15]. В исследование было включено 90 больных ОА коленных суставов с болью при ходьбе ≥ 40 мм по ВАШ: 45 пациентов основной группы получали в/м инъекции АЛФ по 1 мл курсами по 20 дней с 6-месячным интервалом в течение 2 лет (4 курса за 2 года); 45 пациентам контрольной группы вводили плацебо (ПЛ, изотонический раствор) по той же схеме. В качестве сопутствующей терапии назначали ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Эффективность лечения оценивали с помощью индексов OMERACT-OARSI, WOMAC, EQ-5D, а также следующих параметров: боль и общее состояние здоровья по ВАШ, время ходьбы на 15 м, эффективность терапии врачом и пациентом.

Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по WOMAC между группами оказались достоверными. Уменьшение скованности в группе АЛФ наблюдалось к 3-му визиту, в группе ПЛ этот показатель существенно не изменился ($p < 0,001$). Улучшение функции суставов, уменьшение суммарного индекса WOMAC были отмечены уже после 1-го курса терапии в группе АЛФ и сохранялись в течение всего наблюдения ($p < 0,001$). Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось к 6-му визиту только в группе АЛФ ($p = 0,0045$). В этой группе ответили на терапию 73% больных, в группе ПЛ – 40% ($p = 0,001$). Суточная доза НПВП в основной группе была уменьшена у 79% больных, а полностью их отменили у 21%, тогда как в группе ПЛ доза НПВП была снижена только у 23% пациентов.

Для оценки структурно-модифицирующего действия АЛФ в начале и конце исследования выполняли рентгенографию коленных суставов, а также в начале, через 3 мес и в конце исследования определяли уровень биохимических маркеров (СТХ-II и СОМР).

Достоверное замедление сужения суставной щели зафиксировано в группе АЛФ по сравнению с группой ПЛ ($p = 0,0003$). Увеличение размеров остеофитов наблюдалось у 72% пациентов, получавших ПЛ, и только у 27% больных, использовавших АЛФ. Также в группе ПЛ чаще выявляли прогрессирование субхондрального склероза ($p = 0,03$). Уровень маркера деградации хряща СТХ-II имел тенденцию к снижению к 3-му месяцу лечения АЛФ, эта тенденция сохранялась до конца исследования, что свидетельствовало об уменьшении деградации суставного хряща. В группе ПЛ обнаружено увеличение уровня маркера деградации хряща СОМР. Результаты этого исследования подтвердили симптом- и структурно-модифицирующий эффект АЛФ при ОА коленных суставов.

В связи с государственной программой импортозамещения зарубежных препаратов был создан отечественный аналог АЛФ – инновационный препарат, содержащий комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка¹. Проведен ряд эксперимен-

тальных исследований нового препарата. Задачей первого эксперимента явилось исследование фармакологических свойств (хондропротективных и обезболивающих) новой смеси пептидов (НСП) в сравнении с глюкозамином. Использовали оригинальную НСП: Н-Ala-Glu-Asp-OH, Lys-Glu-Asp и Н-Lys-Glu-OH, – взятых в равных весовых количествах. Хондропротективное действие НСП изучали на белых нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г с экспериментальным ОА (ЭОА). Препаратом сравнения служил глюкозамина гидрохлорид (субстанция фирмы Protein Chemicals, Япония) – один из наиболее популярных и изученных хондропротекторов. ЭОА вызывали путем трехкратного в/м введения дексаметазона в разовой дозе 7 мг/кг. Животные были разделены на три группы: в 1-й группе крысам ежедневно, начиная с 28 сут, и на протяжении 4 нед, вводили НСП в разных дозах (50, 150 и 600 мг/кг), во 2-й группе животные получали глюкозамина гидрохлорид (50 мг/кг), в 3-й группе – изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа).

Было показано, что НСП в дозе 50 мкг/кг позитивно влияла на структуры хрящевой ткани, что проявлялось исчезновением в микропрепаратах хондроцитов, находящихся на разных этапах клеточной гибели. При увеличении дозы НСП до 150 мкг/кг в клетках наблюдались ярко выраженные мембраны гранулярной эндоплазматической сети, усеянной рибосомами, что свидетельствует о пике биосинтетической активности, причем это касалось именно синтеза экспортных белков (подтверждено хорошей ультраструктурной организацией хрящевой матрицы в виде упорядоченных коллагеновых фибрилл). Более того, НСП в дозах 50 и 150 мкг/кг по выраженности благоприятного действия на ультраструктуру хрящевой ткани превосходила препарат сравнения (глюкозамина хлорид). Основным механизмом хондропротективного действия нового отечественного препарата заключается в антиапоптозной активности: при использовании дозы 100 мг/кг доля апоптозных клеток снижалась примерно в 7 раз, а под влиянием дозы 150 мг/кг – в 13 раз по сравнению с таковой в контрольной группе, что достоверно превосходило активность глюкозамина гидрохлорида (рис. 1, 2).

Обезболивающее действие НСП доказано на модели «уксусной корчи» у белых нелинейных мышей-самцов массой 24–26 г. Тест направлен на исследование острой висцеральной и соматической глубокой боли. Специфическую болевую реакцию «корчи» (поочередное сокращение и расслабление брюшных мышц с притягиванием задних конечностей и прогибанием спины) вызывали методом химического раздражения брюшины (введение 0,6% уксусной кислоты в дозе 0,1 мл/10 г массы тела) [15]. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» в процентах к контролю. НСП в дозах 50 и 150 мкг/кг/сут значительно уменьшала количество «корчей»: с 28 ± 1 до 23 ± 1 ($p < 0,01$) и 22 ± 1 ($p < 0,001$), т. е. на 18–21% соответственно. Диклофенак при однократном введении (10 мг/кг) уменьшал количество «корчей» до 17 ± 1 ($p < 0,001$).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что при лечении экспериментального ОА у крыс НСП оказывает позитивное влияние на динамику клинко-биохи-

¹АМБЕНЕ® Био (ООО «Компания «ДЕКО», Россия).

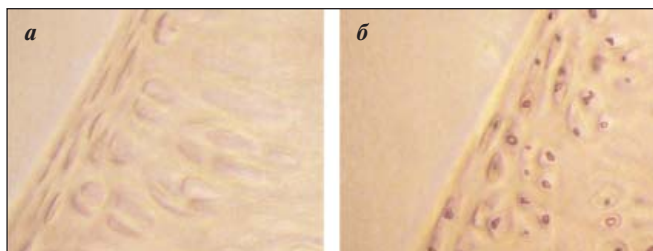


Рис. 1. Апоптотическая маркировка клеток (TUNEL-реакция): а — нормальная хрящевая ткань (здоровые животные). Отсутствует апоптотическая маркировка клеток. Ув. 400; б — модель системного стероидного артрита через 4 нед после введения дексаметазона (7 мкг/кг 1 раз в неделю) — выраженная апоптотическая маркировка клеток

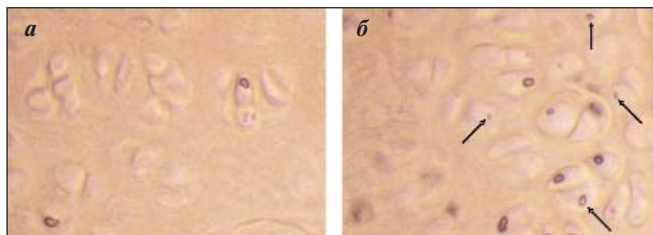


Рис. 2. Микропрепараты суставного хряща крыс с системным стероидным артритом (TUNEL-реакция). Глубокий слой суставного хряща коленного сустава крыс с системным стероидным артритом: а — после введения АМБЕНЕ® Био в дозе 150 мкг/кг/сут в течение 4 нед выявляются единичные TUNEL-позитивные клетки. Ув. 400; б — у нелеченых животных отмечается увеличение TUNEL-позитивных клеток (стрелки)

мических показателей, морфоструктуру суставных тканей (в том числе citoархитектонику хрящевой ткани с уменьшением количества хондроцитов, подверженных апоптозу, особенно на конечных его стадиях) и обменные процессы в хондроцитах (активизация синтетических процессов и нормализация биополимерного состава хрящевого матрикса), при этом по эффективности НСП превосходит препарат сравнения глюкозамин.

Было проведено дополнительное исследование фармакокинетической активности и местно-раздражающего действия НСП и АЛФ. Моделью патологического воспалительного процесса служил формалиновый артрит у крыс, которым в полость коленного сустава вводили 0,1 мл 2% раствора формалина. Спустя 1 сут развивался острый артрит. Показатели формалинового артрита и активности воспалительного процесса оценивали в динамике с интервалом в 3–4 дня. О противовоспалительном эффекте судили по антиэкссудативному, анальгезирующему и жаропонижающему действию препаратов. Противоотечный эффект оценивали онкометрическим методом. Анальгезирующие свойства препаратов определяли по изменению порога болевой чувствительности при контактно-силовом раздражении. Жаропонижающее действие оценивали по способности препаратов снижать температуру кожи лапки крысы над очагом воспаления. Кроме того, унифицированным гематологическим методом исследовали общие показатели воспалительного процесса (содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина) [16]. Получены следующие результаты: по клиническим параметрам, динамике жаропонижающего

эффекта (изменение температуры коленного сустава), противоотечному, анальгезирующему действию, изменению гематологических показателей (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин), местно-раздражающему влиянию новый отечественный препарат при в/с и в/м введении оказался эквивалентным АЛФ.

Одновременно изучали острую, субхроническую токсичность обоих лекарственных средств при в/м введении. В месте введения (кожа, мышцы) в обеих группах выявлены идентичные изменения: кожа интактна, в подкожной жировой клетчатке — небольшая или умеренная лимфоидная или лимфоидно-макрофагальная инфильтрация. В мышце — очаговый фиброз грануляционной ткани, небольшой отек, очаговая лимфоидная и лимфоидно-макрофагальная инфильтрация, что соответствует реактивным изменениям на механическое повреждение тканей при инъекциях и слабому местному раздражающему действию в месте введения.

Для оценки токсичности были изучены клинические признаки интоксикации, влияние на динамику массы тела, потребление корма и воды, ЦНС, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы, гематологические и биохимические показатели крови. Проведено также макро- и микроскопическое исследование внутренних органов экспериментальных животных, сравнение массовых коэффициентов внутренних органов. Изучение острой и подострой токсичности двух лекарственных средств не выявило различий по этим показателям.

Планируется проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности НСП и АЛФ у пациентов с первичным и вторичным ОА крупных и мелких суставов в рутинной практике. Это клиническое исследование будет проходить в 24 ревматологических центрах Российской Федерации.

Наблюдательная программа «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ® Био при первичном и вторичном остеоартрите» стартовала в ревматологическом отделении Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова». Подведены итоги 2-го визита после завершения 20-дневного курса лечения у 20 больных. 10 пациентов с ОА коленного сустава получали в/с инъекции нового препарата по 2 мл 2 раза в неделю (всего 6 введений) и внутримышечные инъекции по 1 мл в остальные дни; 10 пациентов с ОА мелких суставов кистей — в/м инъекции по 1 мл в течение 20 дней. В 1-ю группу вошли 2 мужчины и 8 женщин в возрасте $59,3 \pm 2,7$ года с длительностью заболевания $5,8 \pm 2,2$ года, во 2-ю группу — 10 женщин более старшего возраста и с большей давностью болезни: соответственно $67,5 \pm 5,3$ и $15,7 \pm 6,5$ года. В обеих группах преобладали пациенты с избыточной массой тела: средний ИМТ составил 30,6 и 32,6 соответственно. У всех пациентов отмечены II–III рентгенологическая стадия ОА (по Kellgren–Lawrence) и выраженный болевой синдром — 72 и 67 мм по ВАШ. 20% больных 1-й группы и 30% больных 2-й группы регулярно принимали НПВП в стандартных дозах.

Динамику состояния пациентов оценивали по шкалам опросников WOMAC (для 1-й группы) и AUSCAN (для 2-й группы). В 1-й группе констатировано почти двукратное улучшение по всем подшкалам WOMAC: боль — с 25,6 по

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

14,7 балла, скованность — с 10,3 до 5,2 балла, функция — с 92,5 до 58,4 балла и суммарного индекса — с 130,8 до 68,6 балла. Во 2-й группе наблюдалась сходная динамика индекса AUSCAN: боль уменьшилась с 278 до 145, скованность — с 72,5 до 45,3, функция улучшилась до 627 против 275, а суммарный индекс — до 977 против 438. При этом потребность в приеме НПВП существенно уменьшилась — 8 из 10 больных 1-й группы и 9 из 10 больных 2-й группы смогли отказаться от их приема.

Таким образом, в соответствии с рекомендациями OARSI и EULAR хороший эффект лечения достигнут у 90% больных 1-й группы и 70% больных 2-й группы, удовлетво-

рительный — у 10 и 30% пациентов соответственно. Побочное действие отмечено в двух случаях: у одной больной развился синовит, потребовавший приема НПВП (в дальнейшем проводились только в/м инъекции), у другой наблюдалось кратковременное усиление боли в коленном суставе после 1-й и 2-й инъекций с последующим заметным улучшением после 3-й в/с инъекции.

В целом на начальном этапе исследования переносимость препарата можно оценить как вполне удовлетворительную, а эффективность — как хорошую. Исследования препарата продолжаются, их результаты будут представлены в наших следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдеc ШФ. Динамика распространения ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):10-2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Dynamics of the spread of rheumatic diseases, included in the XIII class of ICD-10, in the adult population of the Russian Federation for 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):10-2. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Эрдеc ШФ. Распространённость ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. THE Incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):120-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
3. Фоломеева ОА, Галушко ЕА, Эрдеc ШФ. Распространённость ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OA, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
4. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendations 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.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
6. 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.
7. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
8. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, et al. The european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653
9. Гроппа Л, Мынзату И, Карасева М и др. Эффективность алфлутопа у больных с деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;(3):20-2. [Groppa L, Mynzatu I, Karaseva M, et al. Efficiency of alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20-2. (In Russ.)].
10. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Опыт применения препарата алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 1996;34(4):40-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Experience of using the drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 1996;34(4):40-3. (In Russ.)].
11. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Хондропротективный препарат алфлутоп в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2001;39(2):51-3. [Lukina GV, Sigidin YaA. Chondroprotective drug alflutop in the treatment of osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(2):51-3. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2001-400
12. Коршунов НИ, Марасаев ВВ, Баранова ЕЯ и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия алфлутопа у больных с остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. Русский медицинский журнал. 2003;11(2):13-20. [Korshunov NI, Marasaev VV, Baranova EY, et al. The role of inflammation and evaluation of chondroprotective action of alflutop in patients with osteoarthritis according to magnetic resonance imaging of the knee. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(2):13-20. (In Russ.)].
13. Светлова МС, Игнатова ВК. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2004;82(6):52-5
14. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 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. communication 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
15. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролиру-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

емое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):174-7. [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. Communication 2. evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* =

Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2):174-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177

16. Бондаренко ДА, Дьяченко ИА, Скобцов ДИ и др. N-vivo модели для изучения анальгетической активности. Биомедицина. 2011;1(2):84-9. [Bondarenko DA, D'yachenko IA, Skobtsov DI i dr. N-vivo models for analgesic activity study. *Biomeditsina*. 2011;1(2):84-9. (In Russ.)].

17. Булаев ВМ, Коробов НВ. Методические указания по изучению обезболивающего (морфиноподобного) действия и на- ласоноподобной активности фармаколо-

гических веществ. В кн.: Хабриев РУ, редактор. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва; 2005. С. 338-42. [Bulaev VM, Korobov NV. Methodological guidelines for the study of analgesic (morphine-like) action and naloxone on similar activity of pharmacological substances. In: Khabriev RU, editor. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances] . Moscow; 2005. P. 338-42.]

Поступила 26.04.2018

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.

Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность

Алекберова З.С.¹, Бижанова Д.А.²

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

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119571, Москва, Ленинский проспект, 117

Проблема фертильности и исходов беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) обсуждается как ревматологами, так и акушерами. В настоящей статье нами рассмотрены проблемы репродуктивной функции и исходы беременности у пациенток с болезнью Бехчета (ББ).

Изучение циркулирующего уровня АМГ открыло новую страницу в оценке овариальной функции и фертильности при разных заболеваниях, в том числе при РЗ. Определение АМГ как маркера овариального резерва существенно упростило его оценку и определение вклада самого заболевания в инфертильность пациенток.

Изучение акушерского анамнеза у пациенток с ББ продемонстрировало разные исходы беременности. Наши исследования, посвященные семейной агрегации при ББ, показали, что в определенных этнических группах есть многодетные семьи, что позволяет оценить на основе акушерского анамнеза как репродуктивную функцию, так и исходы беременности, причем не единственной, а нескольких беременностей, что важно при исследовании фертильности.

Сведения о влиянии беременности на ББ и наоборот немногочисленны и противоречивы: описано как обострение ББ в период гестации, так и улучшение симптомов заболевания. Есть данные об обострении ББ в III триместре беременности только у тех женщин, которые имели болезненные язвы гениталий. В то же время в ряде работ не отмечено влияния ни ББ на исход гестации, ни беременности на течение ББ.

Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения фертильности, беременности и ее исходов при ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; репродуктивная функция; овариальный резерв.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова; zalekberova@inbox.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Бижанова ДА. Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность. Современная ревматология. 2018;12(2):103–106.

Behcet's disease: reproductive function and pregnancy

Alekberova Z.S.¹, Bizhanova D.A.²

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

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²117, Leninsky Prospect, Moscow 119571

The problem of fertility and pregnancy outcomes in rheumatic diseases (RDs) is discussed by both rheumatologists and obstetricians. The present paper considers the problems of reproductive function and pregnancy outcomes in patients with Behcet's disease (BD).

The study of the circulating level of anti-Müllerian hormone (AMH) opened a new page in the evaluation of ovarian function and fertility in different diseases, including RDs. The evaluation of AMH as a marker of ovarian reserve substantially simplified its estimate and the determination of the contribution of the disease itself to patients' infertility.

Examination of the obstetric histories of patients with BD demonstrated different pregnancy outcomes. Our studies of familial aggregation in BD showed that there were large families in certain ethnic groups, which allowed us to evaluate, on the basis of obstetric histories, both reproductive function and pregnancy outcomes, and not one pregnancy, but several pregnancies, which is important in the study of fertility.

Data on the impact of pregnancy on BD, and vice versa, are scarce and contradictory; described as both an exacerbation of BD during gestation and improvement of disease symptoms. There is evidence for an exacerbation of BD in the third trimester of pregnancy only in the women who had painful genital ulcers. At the same time, a number of works have not reveal the impact of either BD on the outcome of gestation or that of pregnancy on the course of BD.

It is concluded that there is a need for further investigations of fertility, pregnancy and its outcomes in BD.

Keywords: Behcet's disease; reproductive function; ovarian reserve.

Contact: Zemfira Sadullaevna Alekberova; zalekberova@inbox.ru

For reference: Alekberova ZS, Bizhanova DA. Behcet's disease: reproductive function and pregnancy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12 (2):103–106.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-103-106

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Повышение интереса к проблеме репродуктивного здоровья пациенток с ревматическими заболеваниями (РЗ) связано с обнаружением в крови антимюллерова гормона (АМГ), который стал «краеугольным камнем в изучении бесплодия» [1].

Клиническое значение АМГ до конца не определено и вызывает вопросы:

- является ли гормон предиктором успешного исхода беременности;
- можно ли считать его необходимым атрибутом диагностики или прогноза исхода беременности;
- играет ли он роль в инфертильности пациенток [2]?

А. Khader и соавт. [3] полагают, что АМГ — предиктор исхода беременности. М. Dolleman и соавт. [4] утверждают, что этот гормон ассоциируется с началом менопаузы. J.S. Loh и соавт. [5] не рассматривают АМГ как супермаркер в оценке овариального резерва.

Состояние репродуктивной системы у пациенток с РЗ представлено в единичных работах. В 2004 г. С.Ш. Шабановой и соавт. [6] были опубликованы данные, касающиеся репродуктивной системы у больных системной красной волчанкой (СКВ). Авторы обнаружили гормональный дисбаланс: дефицит прогестерона, андрогенов и в меньшей степени эстрадиола. Нарушение менструального цикла и гормональной регуляции репродуктивной системы ассоциировалось с высокой активностью СКВ и терапией циклофосфаном (ЦФ). Определение АМГ как маркера овариального резерва существенно упростило его оценку и определение вклада самого заболевания в инфертильность пациенток [7].

Одно из крупных совместных исследований АМГ при РЗ проведено авторами из Германии и Арабских Эмиратов [8]. В исследование были включены больные ревматоидным артритом (РА; n=33), спондилоартритом (СпА; n=32) и болезнью Бехчета (ББ; n=30), ранее не получавшие цитостатические препараты (табл. 1).

При сравнении уровня АМГ у больных с РЗ и в контрольной группе оказалось, что при РЗ он был достоверно ниже (табл. 2). В то же время не обнаружено отрицательной ассоциации между ревматоидным фактором, антителами к циклическому цитруллинированному пептиду и длительностью болезни (>2 лет).

Существует ли связь генетических факторов с овариальным резервом пациенток, остается неясным. Установлено, что HLA-B27 достоверно ассоциируется со сниже-

нием уровня АМГ, вместе с тем аналогичная связь между АМГ и HLA-B51 у больных ББ не найдена. Авторы рекомендуют больным, получающим цитотоксическую терапию (например, при СКВ), осуществлять защиту яичников [9].

Накапливаются сведения об исследованиях АМГ при других РЗ. Ученые из Китая оценили овариальный резерв у двух групп пациенток с СКВ [10, 11]. Больные 1-й группы (n=23) не получали цитостатические препараты, пациентки 2-й группы (n=19) на момент исследования или ранее лечились ЦФ, контрольную группу составили здоровые женщины (n=21). Результаты исследования показали, что уровень Е2 был высоким, а АМГ — достоверно низким у больных СКВ как на фоне терапии ЦФ, так и без нее по сравнению с показателями контрольной группы. Следовательно, у больных СКВ, не получающих алкилирующую терапию, даже при небольшой давности болезни наблюдается снижение овариального резерва.

Овариальный резерв у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (АФС) оценила группа авторов из Бразилии [12]. Из 85 женщин с АФС в возрасте 18–40 лет (средний возраст — 30,4±7,0 лет) 67 были исключены из исследования, поскольку имели другие аутоиммунные заболевания. Авторы использовали следующие градации уровня АМГ: сниженный — <1,0 нг/мл, низкий — <0,5 пг/мл, очень низкий — 0,2 нг/мл. Достоверно более низкий уровень АМГ (<1,0 нг/мл) выявлен у 56% больных первичным АФС против 22% в контроле.

Таким образом, изучение циркулирующего уровня АМГ открыло новую страницу в оценке овариальной функции и фертильности при разных заболеваниях, включая РЗ. Снижение уровня этого гормона в крови позволяет своевременно откорректировать терапевтическую тактику и выбрать для каждой нозологии базисные препараты с минимальным негативным влиянием на фертильность.

Проблема беременности и ее исход при РЗ изучены недостаточно, в последние 15 лет исследования в этом направлении проводились в основном при СКВ и РА [13–15]. Работ, касающихся репродуктивной функции, мало, это связано с тем, что в семьях больных СКВ, как правило, один ребенок, редко два. Изучение акушерского анамнеза у пациенток с ББ продемонстрировало разные исходы беременности. Наши исследования, посвященные семейной агрегации при ББ, показали, что в определенных этнических группах есть многодетные семьи, что позволяет оценить на основе акушерского анамнеза как репродуктивную функцию, так и исходы беременности, причем не единственной (как это имеет место при СКВ), а нескольких беременностей, что важно при оценке фертильности.

Сведения о влиянии беременности на ББ и наоборот немногочисленны и противоречивы. Если в одних публикациях описано обострение ББ в период гестации [16], то в других, напротив, — улучшение симптомов заболевания [17]. Есть данные об обострении ББ в III триместре беременности только у тех женщин, которые

Таблица 1. Общая характеристика больных с РЗ

Показатель	РА (n=33)	СпА (n=32)	ББ (n=30)
Средний возраст, годы	26 (19–38)	28,5 (18–40)	33 (18–40)
Средняя длительность болезни, годы	6 (0,3–30)	5,9 (0,5–22)	6 (0,3–30)

Таблица 2. Сравнение уровня АМГ у больных с РЗ и в контрольной группе

РЗ	больные с РЗ	АМГ, нг/мл контрольная группа	p
РА	1,8	2,4	0,009
СпА	1,5	2,3	0,013
ББ	1,1	1,9	0,007

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

имели болезненные язвы гениталий [18]. В то же время в ряде работ не отмечено влияния ни ББ на исход гестации, ни беременности на течение ББ [19]. Так, у 18 из 27 пациенток D. Bang и соавт. [20] наблюдали обострение ББ в I триместре беременности, проявившееся афтозным стоматитом и язвенным поражением гениталий. Другие авторы подчеркивают, что само заболевание не индуцировало ни преждевременных родов, ни спонтанных аборт. В некоторых случаях уже после родоразрешения возникало обострение ББ, главным образом афтозного стоматита.

По данным, опубликованным в 2003 г. S. Uzun и соавт. [21], ремиссию ББ имели 52,3% из 23 беременных, обострение — 23,3% из 12 беременных, у 9 беременных не наблюдалось ухудшения симптомов ББ.

Имеются единичные сообщения о новорожденных от матерей с ББ [22]. По-видимому, необходимо накопление большего числа наблюдений для окончательного суждения о «взаимоотношениях» беременности и ББ.

Согласно наблюдениям J. Jadaon и соавт. [23], во время беременности и в послеродовом периоде ремиссия ББ сохраняется достоверно чаще, чем обострения.

В более поздних работах указывается, что ББ в целом не влияет на исход беременности [24]. Описаны лишь единичные случаи тромботических эпизодов во время беременности и в послеродовом периоде. Тромбозы чаще формируются в венозных синусах и внутричерепных полостях [25].

J. Jadaon и соавт. [23] сообщают о случаях разрешения беременности у женщин с ББ путем кесарева сечения и исходах в виде выкидыша, однако в других публикациях этот факт не нашел подтверждения [26].

В 2014 г. вышла в свет книга Lorezo Emmi «Behcets syndrome», в которой отдельная глава посвящена беременности и ее влиянию на обострение или ремиссию заболевания [27].

Мы проанализировали сведения об исходах беременности у пациенток с ББ, которые наблюдаются в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Нащоковой». Из 8 беременностей в 4 случаях зафиксирована «замершая беременность». Этот факт подтверждает необходимость дальнейшего изучения фертильности, беременности и ее исходов при ББ.

ЛИТЕРАТУРА

- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006 Jan; 131(1):1-9.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):747-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.011. Epub 2010 Nov 13.
- Khader A, Lloyd SM, McConnachie A. External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *J Ovarian Res*. 2013 Jan 7;6(1):3. doi: 10.1186/1757-2215-6-3.
- Dolleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, et al. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1946-53. doi: 10.1210/jc.2012-4228. Epub 2013 Mar 18.
- Loh JS, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone — is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum Reprod*. 2011 Nov; 26(11):2925-32. doi: 10.1093/humrep/der271. Epub 2011 Aug 16.
- Шабанова СШ, Алекберова ЗС, Гузов ИИ и др. Овариальная функция у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):4-9. [Shabanova SSH, Alekberova ZS, Guзов II, et al. Ovarian function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1469
- Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1534-8. doi: 10.1002/acr.22013.
- Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behr's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1709-12. doi: 10.1093/rheumatology/kev124. Epub 2015 May 8.
- Henes M, Henes JC, Neunhoffer E, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus*. 2012 Aug; 21(9):953-8. doi: 10.1177/0961203312442753. Epub 2012 Mar 21.
- Ma W, Zhan Z, Liang X, et al. Subclinical impairment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with normal menstruation not using alkylating therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Dec;22(12):1023-7. doi: 10.1089/jwh.2013.4255.
- Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus*. 2011 Oct;20(11):1193-7. doi: 10.1177/0961203311409272. Epub 2011 Jul 18.
- Yamakami LY, Serafini PC, de Araujo DB, et al. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014 Aug;23(9):862-7. doi: 10.1177/0961203314529468. Epub 2014 Mar 25.
- Кошелева НМ, Хузмиева СИ, Алекберова ЗС. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности. *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(2):52-9. [Kosheleva NM, Khuzmиеva SI, Alekberova ZS. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. II. Effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):52-9. (In Russ.)].
- Кошелева НМ, Матянова ЕВ. Ревматоидный артрит и беременность. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):589-99. [Kosheleva NM, Mat'yanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):589-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-589-599
- Лила АМ, Трофимов ЕА, Лила ВА. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. *Современная ревматология*. 2015; 9(3):43-7. [Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):43-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-43-47
- Har H, Cha D, Kim D. A case of Behcet's syndrome associated with pregnancy. *New Med.J.* 1983;27:45-8
- Ferrano G, Lo Meo C, Moscarelli G, et al. A case of pregnancy in patients suffering from the Behcet's syndrome. *Acta Eur Fertil*.

1984 Jan-Feb;15(1):67-70.

18. Hamza M, Ellench M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 1988 Apr;47(4):350.

19. Marsal S, Falga C, Simejn P, et al. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol*. 1997 Feb;36(2):234-8.

20. Bang D, Sun Chun I, Yaam I. The influence of Pregnancy on Behcet's disease, Textbook and Atlas. Springer; 2001. P. 87-192

21. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, et al. The clinical course of BehHet's disease in

pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol*. 2003 Jul;30(7):499-502.

22. Fam A, Siminovitch K, Carette S. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis*. 1981 Oct;40(5):509-12.

23. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, et al. BehHet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Oct;84(10):939-44.

24. Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. BehHet's disease and pregnancy. *Arthritis*

Rheum. 2013 Sep;65(9):2450-6. doi: 10.1002/art.38052.

25. Komaba H, Takeda Y, Fukagawa M. Extensive deep vein thrombosis in a postpartum woman with BehHet's disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):6.

26. Marshall SE. BehHet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Jun;18(3):291-311.

27. Lorenzo Emmi. Behcet's syndrome. Springer Verlag; 2014. P. 159-64.

Поступила 3.04.2018

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.