

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лила, 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. Karatееv, 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, № 3

Современная
ревматология.
2018;12(3):1–123

Подписано в печать
15.09.2018
Отпечатано
в типографии
«Print-House»
Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаяева Т.В.,
Круглова Л.С., Кохан М.М., Лиля А.М., Хайрутдинов В.Р., Халиф И.Л., Хобейш М.М.*

Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона)	4
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

ОБЗОРЫ

Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В.

Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему	19
-------------------------------------------------------------------------------	----

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

Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты	29
-------------------------------------------------------	----

Лиля В.А., Мазуров В.И., Лапин С.В., Мазинг А.В., Мошникова А.Н.

Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки	34
-----------------------------------------------------------------------------	----

Каратеев А.Е., Погужева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С.

Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно?	40
-------------------------------------------------------------------------------	----

Олюнин Ю.А.

Боль в области позвоночника: причины и тактика лечения	53
--------------------------------------------------------------	----

Федоров Е.С., Салугина С.О.

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема	61
---------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Петрова М.С., Мусийчук М.М., Мазуров В.И.

Актуальная стратегия лечения подагрического артрита	70
-----------------------------------------------------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л.

Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия»	76
-------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В., Чикина М.Н., Желябина О.В.,
Ильиных Е.В., Жолинский А.В., Додонов С.В., Лиля А.М., Насонов Е.Л.*

Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений	82
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Макаров М.А., Роскидайло А.А., Пантелеев М.В.

Ревверсивное эндопротезирование плечевого сустава при ревматоидном артрите: среднесрочные результаты у 37 пациентов	89
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Бичурина Д.М., Гайдукова И.З., Патрикеева Д.А., Ребров А.П.

Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника	94
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В.,
Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Афонина Е.Ю.*

Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита	98
-----------------------------------------------------------------------------	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Логинова Е.Ю., Коротаяева Т.В.

Опыт клинического применения апремиласта при псориазическом артрите	103
---------------------------------------------------------------------------	-----

Роскидайло А.А.

Гигантская киста локтевой ямки у пациентки с ревматоидным артритом (случай из практики)	109
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-----

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Лиля А.М., Древаль Р.О., Шипицын В.В.

Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации	112
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А.

Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом	120
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

C O N T E N T S

CLINICAL GUIDELINES

Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenskaya L.F., Korotaeva T.V., Kruglova L.S., Kokhan M.M., Lila A.M., Khairutdinov V.R., Khalif I.L., Khobeish M.M.

Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)	4
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

REVIEWS

Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Dubinina T.V.

Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem	19
---------------------------------------------------------------------------	----

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

Chikungunya fever: rheumatological aspects	29
--------------------------------------------------	----

Lila V.A., Mazurov V.I., Lapin S.V., Mazing A.V., Moshnikova A.N.

Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus	34
---------------------------------------------------------------------------------	----

Karateev A.E., Pogožheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S.

Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us?	40
-------------------------------------------------------------------------------------------	----

Olyunin Yu.A.

Spinal pain: causes and treatment policy	53
------------------------------------------------	----

Fedorov E.S., Salugina S.O.

Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem	61
----------------------------------------------------------------------------------	----

Petrova M.S., Musiychuk M.M., Mazurov V.I.

The current treatment strategy for gouty arthritis	70
----------------------------------------------------------	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Nikitinskaya O.A., Toropectsova N.V., Nasonov E.L.

Risk factors for osteoporosis in men aged 40 years or older: the results of the program «Osteoscreening-Russia»	76
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Eliseev M.S., Vykhodets I.T., Kruglova I.V., Chikina M.N., Zhelyabina O.V.,

Ilyinykh E.V., Zholinsky A.V., Dodonov S.V., Lila A.M., Nasonov E.L.

Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances	82
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Makarov M.A., Roskidailo A.A., Panteleev M.V.

Reverse shoulder joint replacement in rheumatoid arthritis: medium-term results in 37 patients	89
------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Bichurina D.M., Gaydukova I.Z., Patrikeeva D.A., Rebrov A.P.

Repeated short cycles of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney injury in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases	94
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Zholobova E.S., Nikolaeva M.N., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V.,

Loskutova O.Yu., Galstyan L.A., Afonina E.Yu.

Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis	98
--------------------------------------------------------------------------------	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis	103
-------------------------------------------------------------------	-----

Roskidailo A.A.

Giant cyst of the antecubital fossa in a female patient with rheumatoid arthritis (A case report)	109
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

PHARMACOECONOMICS

Lila A.M., Dreval R.O., Shipitsyn V.V.

Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation	112
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

PHARMACOVIGILANCE

Muravyev Yu.V., Muravyeva L.A.

The problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in patients with rheumatoid arthritis	120
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона)

Абдулганиева Д.И.¹, Бакулев А.Л.², Белоусова Е.А.³, Знаменская Л.Ф.⁴, Коротаева Т.В.⁵, Круглова Л.С.⁶,
Кохан М.М.⁷, Лила А.М.⁸, Хайрутдинов В.Р.⁸, Халиф И.Л.⁹, Хобейш М.М.¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁶ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁷ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ³129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ⁴107076, Москва, ул. Короленко, 3; ⁵115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁶121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ⁷620076, Екатеринбург, ул. Щербаклова, 8; ⁸191044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А; ⁹123423, Москва, ул. Саляма Адила, 2; ¹⁰197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

В связи с высоким риском развития у одного пациента нескольких иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, псориатический артрит – ПсА и болезнь Крона – БК) крайне актуальными являются их ранняя диагностика и адекватная терапия. Междисциплинарной рабочей группой, в которую вошли эксперты ревматологи, гастроэнтерологи и дерматологи, разработан проект рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией – псориазом, ПсА, БК.

В соответствии с решением Совета экспертов и результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации будут предприняты дальнейшие шаги для валидации рекомендаций.

Ключевые слова: междисциплинарные рекомендации; псориаз; псориатический артрит; болезнь Крона.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com; Марианна Михайловна Хобейш; mkhobeyshe@yandex.ru; Елена Александровна Белоусова; eabelous@yandex.ru

Для ссылки: Абдулганиева ДИ, Бакулев АЛ, Белоусова ЕА и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.

Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease)

Abdulganieva D.I.¹, Bakulev A.L.², Belousova E.A.³, Znamenskaya L.F.⁴, Korotaeva T.V.⁵, Kruglova L.S.⁶, Kokhan M.M.⁷, Lila A.M.⁸,
Khairutdinov V.R.⁸, Khalif I.L.⁹, Khibeish M.M.¹⁰

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴State Research Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁶Central State Medical Academy, Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia; ⁷Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Moscow, Russia; ⁸S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁹A.N. Ryzhikh State Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ¹⁰Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan 420012; ²112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ³61/2, Shchepkin St., Moscow 129110; ⁴3, Korolenko St., Moscow 107076; ⁵34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁶19, Marshal Timoshenko, Build. 1A, Moscow 121359; ⁷8, Shcherbakov St., Yekaterinburg 620076; ⁸6A, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 191044; ⁹2, Salyam Adil St., Moscow 123423; ¹⁰6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Due to that one patient may be at high risk for developing several immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis (PsA), and Crohn's disease (CD)), their early diagnosis and adequate therapy are extremely relevant. The Interdisciplinary Working Group that includes experts in rheumatology, gastroenterology and dermatology has developed draft guidelines for early diagnosis, methods for activity assessments and for indications for the use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, PsA, and CD).

In accordance with the decision adopted by the Council of Experts and with the results of a discussion with experts from different regions of the Russian Federation, further steps will be undertaken to validate the guidelines.

Keywords: *interdisciplinary guidelines; psoriasis; psoriatic arthritis; Crohn's disease.*

Contacts: *Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com; Marianna Mikhailovna Khobeish; mkhobeish@yandex.ru; Elena Aleksandrovna Belousova; eabelous@yandex.ru*

For reference: *Abdulganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):4–18.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2018-3-4-18*

1. Предпосылки для создания рекомендаций

Псориаз, псориатический артрит (ПсА) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к многофакторным хроническим иммуновоспалительным потенциально инвалидизирующим заболеваниям, при которых выявляют сходные генетические и иммунологические факторы развития, в частности генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, определяющий сигнальный ИЛ12/23-путь иммунопатогенеза [1–6].

В связи с высоким риском развития у одного пациента нескольких иммуновоспалительных заболеваний, крайне актуальными являются их ранняя диагностика и адекватная терапия [7–11]. По данным разных авторов, у 30% пациентов с псориазом диагностируется ПсА [12]. Отмечено, что позднее выявление ПсА – фактор риска развития деструкции суставов и снижения качества жизни больных [13]. Псориаз и ПсА ассоциируются с повышенным риском возникновения широкого спектра коморбидных иммуновоспалительных заболеваний, включая ВЗК [10]. Датское когортное исследование продемонстрировало повышение риска ВЗК, особенно язвенного колита, у пациентов с псориазом по сравнению с общей популяцией [14]. По данным регистра PSOLAR, у пациентов с псориазом и ПсА общая распространенность ВЗК составила 2,3% [15]. Когортное исследование пациентов с ВЗК показало, что активная стадия болезни Крона (БК) ассоциирована со следующими иммуновоспалительными заболеваниями, частота которых составила: периферический артрит – 33%, афтозный стоматит – 10%, увеит – 6%, анкилозирующий спондилоартрит – 6%, псориаз – 2% [16]. По данным двух баз данных США, при ВЗК повышен риск развития псориаза (в 1,5 раза), ПсА (почти в 2,5 раза) и всех мышечно-скелетных иммуновоспалительных заболеваний (более чем в 3 раза), особенно высок риск возникновения этих заболеваний при БК [17].

Было принято решение сформировать междисциплинарную Рабочую группу для создания совместных рекомендаций по диагностике и лечению иммуновоспалительных заболеваний – псориаза, ПсА, БК.

2. Основные цели Рабочей группы

Основной целью была разработка проекта междисциплинарных рекомендаций по ранней диагностике, методам оценки активности и показаниям к применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, БК).

3. Процесс формирования междисциплинарных рекомендаций

В Экспертный совет были включены ведущие специалисты в области дерматовенерологии, ревматологии, гастроэнтерологии. Доказательная база и проект рекомендаций были подготовлены инициативной группой, в которую вошли: Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова, Л.Ф. Знаменская, Т.В. Коротаева, Л.С. Круглова, М.М. Кохан, А.М. Лиля, В.Р. Хайрутдинов, И.Л. Халиф, М.М. Хобейш.

Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете (30 октября 2017 г., Москва) и принимался простым большинством голосов при открытом голосовании на Вторых всероссийских дебатах «Дерматология, Ревматология, Гастроэнтерология. Фокус на междисциплинарные взаимодействия» с международным участием (12–13 декабря 2017 г., Москва) при поддержке Ассоциации ревматологов России (АРР), Российского общества дерматологов и косметологов (РОДVK), Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России, компании «Янссен» (фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»). После заседания Экспертного совета инициативная группа отредактировала проект заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный проект заключения был согласован со всеми членами Экспертного совета.

4. Разработка универсального междисциплинарного опросника для выявления клинических признаков иммуновоспалительных заболеваний (псориаз, ПсА, ВЗК)

На Экспертном совете и в ходе дебатов с региональными экспертами были определены основные вопросы, необходимые для включения в междисциплинарный опросник по выявлению симптомов псориаза, ПсА, БК для использования врачами-специалистами.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

В ходе обсуждений на Совете экспертов и в рамках Вторых всероссийских дебатов с региональными экспертами принят следующий вариант универсального опросника (табл. 1).

Учитывая, что применение опросника потенциально улучшит диагностику псориаза, ПсА и ВЗК в клинической практике, эксперты всех уровней понимают, что это отразится на процедуре выбора терапии у данной категории пациентов в пользу персонифицированного лечения, в первую очередь ГИБП.

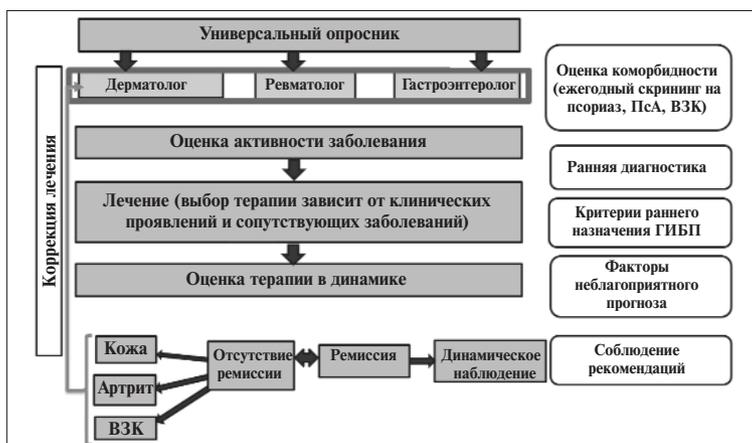
Таблица 1. *Универсальный опросник для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний – псориаз, ПсА, ВЗК (БК, ЯК)*

Терапевтическая область	Да	Нет
Дерматовенерология		
1. Бывают ли у вас длительно существующие высыпания на коже с элементами шелушения?		
2. Есть ли у вас шелушение и высыпания на коже волосистой части головы?		
3. Был ли вам когда-либо поставлен диагноз псориаз? Имеется ли псориаз у родственников?		
4. Имеются ли у вас изменения ногтей?		
Направление на консультацию к дерматовенерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии высыпаний на коже, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении кожного поражения или через 1 год		
Ревматология		
1. Отмечались ли у вас когда-либо боль, и/или припухлость, и/или утренняя скованность суставов?		
2. Наблюдались ли у вас когда-либо покраснение, боль, припухлость всего пальца кисти руки и/или стопы?		
3. Испытывали ли вы когда-либо боль в пятках при ходьбе?		
4. Отмечались ли у вас когда-либо боль и/или скованность в любом отделе позвоночника ночью или утром?		
Направление на консультацию к ревматологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на любой из четырех вопросов. При отсутствии признаков поражения костно-суставной системы, но подтвержденном диагнозе псориаза и/или ВЗК – повторный скрининг при появлении жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата или через 1 год		
Гастроэнтерология		
<i>Основные вопросы</i>		
1. Бывают/были ли у вас повторяющиеся боли в животе?		
2. Отмечается ли у вас периодически жидкий стул?		
3. Бывает ли у вас примесь крови в стуле?		
<i>Дополнительные вопросы</i>		
1. Отмечается ли у вас снижение массы тела без видимой причины?		
2. Бывает ли у вас повышение температуры тела без видимой причины?		
3. Был ли у вас парапроктит?		
4. Наблюдается ли у вас анемия (снижение уровня гемоглобина) без видимой причины?		
Направление на консультацию к гастроэнтерологу (для уточнения диагноза, согласования плана обследования и определения тяжести процесса, выбора и назначения адекватной терапии) при положительном ответе на один основной и один дополнительный вопросы. При отсутствии признаков поражения ЖКТ, но подтвержденном диагнозе ПсА и/или псориаза – повторный скрининг на псориаз в случае появления жалоб со стороны ЖКТ или через 1 год		

Примечание. ЯК – язвенный колит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Алгоритм взаимодействия дерматовенерологов, ревматологов и гастроэнтерологов по оптимальному ведению пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, ВЗК) представлен на рисунке.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Алгоритм оптимального ведения пациента с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, ПсА, ВЗК)

5. Практические вопросы применения ГИБП у пациентов с сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориаз, ПсА, БК), обсуждавшиеся на Экспертном совете и Вторых всероссийских дебатах

1. Цели терапии иммуновоспалительных заболеваний, согласно концепции «Лечение до достижения цели – Treat to Target, T2T» (псориаз, ПсА, БК).
2. Критерии оценки активности и тяжести псориаза, ПсА, БК.
3. Показания к назначению ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
4. Факторы, влияющие на выбор ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА, БК.
6. Показания к смене ГИБП при первичной или вторичной неэффективности терапии.

5.1. Цели терапии, согласно концепции «Лечение до достижения цели – T2T» (псориаз, ПсА, БК; табл. 2)

Концепция «Лечение до достижения цели – T2T» направлена на достижение клинической ремиссии или низкой/минимальной (МАЗ) активности заболевания, а в случае БК – не только клинической, но и эндоскопической ремиссии. При этом данная стратегия подразумевает разработку врачом такого плана ведения пациента, который позволит безопасно достичь указанных целей [18–19]. В связи с этим принципиальной является разработка единых подходов к оценке активности и ответа на терапию при псориазе, ПсА и БК.

Таблица 2. Цели терапии в соответствии с концепцией «Лечение до достижения цели – T2T» (псориаз, ПсА, БК)

Заболевание	Цели терапии
Псориаз [20–22]	Уменьшение тяжести и распространенности псориаза до состояния чистой или почти чистой кожи (PASI ≤3, BSA ≤1 или достижение ответа PASI75 по сравнению с началом терапии). Улучшение качества жизни больных (DLQI≤5)
ПсА [23–25]	Достижение ремиссии или МАЗ. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических симптомов ПсА – артрита, энтезита, спондилита, дактилита, внесуставных проявлений и лабораторных признаков воспаления. Ремиссия соответствует DAPSA ≤4. МАЗ считается наличие любых 5 из 7 нижеследующих критериев: ЧБС (из 68) ≤1; ЧПС (из 66) ≤1; PASI ≤1 балла или BSA≤3%; ОБП ≤15 мм; ОЗП ≤20 мм; HAQ ≤0,5; число воспаленных энтезисов ≤1
БК [26–28]	Достижение клинической ремиссии: оценивается каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии: отсутствие симптомов, сообщаемых пациентом (PRO), в том числе нормализация стула, исчезновение абдоминальной боли; отсутствие клинических симптомов, оцениваемых врачом. Достижение эндоскопической ремиссии: заживление слизистой оболочки кишки (отсутствие язв по данным илеоколоноскопии). Оценивается через 6–9 мес после начала терапии: отсутствие признаков воспаления по данным КТ/ МРТ; гистологическая ремиссия не является основной целью. Биомаркеры: СРБ и фекальный кальпротектин – дополнительные маркеры оценки воспаления (на настоящем этапе не являются основной целью)

Примечание. PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс распространенности и тяжести псориаза; BSA (Body Surface Area) – общая площадь поражения при псориазе; DLQI (Dermatology Life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни; DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОБП – оценка боли пациентом по визуальной аналоговой шкале; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – функциональный индекс качества жизни; PRO – patient reported outcomes; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

5.2. Критерии оценки активности псориаза, ПсА и БК (табл. 3)

Таблица 3. Критерии оценки активности псориаза, ПсА, БК

Псориаз [21, 29, 30]	ПсА [31–33]	БК [34]
<ul style="list-style-type: none"> • PASI • BSA • DLQI • NAPSI 	<ul style="list-style-type: none"> • DAS • DAS28-СОЭ • DAS28-СРБ • DAPSA • BASDAI • Модифицированный индекс LEI • Число дактилитов • HAQ 	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI

Примечание. Эксперты отнесли индекс DAPSA к наиболее выполнимым в клинической практике. NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) – индекс для оценки состояния ногтевых пластин; DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – индекс активности анкилозирующего спондилита; LEI (Leeds Enthesitis Index) – энтезиальный индекс; CDAI – Crohn’s Disease Activity Index – индекс активности БК. Индексы представлены в *Приложении 1*.

5.3. Показания к назначению генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при псориазе, ПсА, БК (табл. 4)

Таблица 4. Показания к назначению ГИБТ

Псориаз	ПсА	БК
Средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA >10 или PASI >10 и DLQI >10) при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии (ЦС, ацитретин, МТ и ПУВА-терапия) в адекватной терапевтической дозе в течение ≥3 мес либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению	Умеренная или высокая активность ПсА , сохраняющаяся на фоне терапии МТ либо другими БПВП и/или тсБПВП в адекватной терапевтической дозе на протяжении ≥3 мес, или непереносимость этих препаратов, а также наличие эрозий суставов, значительных нарушений функциональных индексов качества жизни (HAQ)	Активная БК любой локализации, тяжелое или среднетяжелое течение с формированием стероидозависимости или стероидорезистентности либо при неэффективности иммуносупрессоров (тиопуринов или МТ) и в случаях развития рецидива через 3–6 мес после отмены ГК на фоне АЗА/6-МП или без них. БК с любыми внекишечными проявлениями, включая псориаз, ПсА.
Проблемная локализация резистентных к терапии псориатических высыпаний (на открытых участках кожи, в области гениталий, ладоней и подошв, волосистой части головы), наличие сопутствующего активного прогрессирующего ПсА	Активный спондилит (BASDAI >4) и/или наличие функциональных нарушений при отсутствии эффекта двух НПВП в адекватных дозах в течение 4 нед	Перианальная БК: для поддержания ремиссии Перианальная БК: сложные свищи
Сопутствующий активный прогрессирующий ПсА	Наличие множественных энтезопатий или энтезитов пяточных областей с ограничением функции и отсутствием эффекта НПВП, всГК	Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК
Тяжелая степень псориатической ониходистрофии	Упорные множественные дактилиты с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, всГК, БПВП, тсБПВП	
Развитие рецидива псориаза в течение 3 мес после отмены БПВП или ПУВА-терапии	Большим без предшествующего опыта применения БПВП при наличии ПсА высокой степени активности, факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, суставные эрозии, повышение СОЭ/уровня СРБ, предшествующий прием ГК), клинически значимого псориаза, по оценке дерматовенеролога, ГИБП назначают одновременно с БПВП (в первую очередь с МТ)*	
Факторы неблагоприятного прогноза: выраженная псориатическая ониходистрофия, проблемная локализация высыпаний на коже	Факторы неблагоприятного прогноза: полиартрит (≥5 ЧБС/ЧПС), наличие эрозий на рентгенограмме, повышение СОЭ/уровня СРБ, дактилит, функциональные нарушения	Факторы неблагоприятного прогноза: возраст <40 лет, перианальное поражение, стенозирующая форма, вовлечение верхних отделов ЖКТ, потребность в ГК в дебюте болезни, отсутствие заживления сли-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Псориаз	ПсА	БК
		зистой оболочки после достижения клинической ремиссии, курение, наличие эпителиоидных гранулем, сопутствующих аутоиммунных заболеваний

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты; тБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ЦС – циклоспорин; МТ – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды; всГК – глюкокортикоиды, вводимые внутрисуставно; АЗА/6-МП – азатиоприн/6-меркаптопурин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. * – градации клинической активности псориаза, ПсА и БК представлены в *Приложении 2*.

5.4. Факторы, влияющие на выбор ГИБП

1. Клиническая форма заболевания.
2. Наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит).
3. Наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов ЖКТ, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.).
4. Наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.).
5. Режим дозирования, способ введения препарата.
6. Иммуногенность.
7. Возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП.
8. Возможность длительного применения препарата (потенциальная «выживаемость» или ожидаемая устойчивость эффекта терапии).
9. Скорость наступления терапевтического эффекта.
10. Планирование беременности.
11. Стоимость.
12. Доступность.
13. Предпочтения пациента.

Соотношение риск/польза, связанное с применением того или иного ГИБП, определяет лечащий врач исходя из клинической ситуации.

По мнению экспертов, также необходимо учитывать следующие факторы: потенциальный риск развития побочных эффектов на фоне использования БПВП, инфекционные осложнения, туберкулез, вирусные гепатиты В и С в активной стадии, комбинированная или монотерапия ГИБП.

5.5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА и БК (табл. 5)

Таблица 5. Критерии оценки эффективности ГИБП при псориазе, ПсА и БК

Псориаз	ПсА	БК
Достижение PASI75 и DLQI ≤5 в качестве минимально приемлемых целей терапии. PASI ≥50 и <75 как промежуточный результат терапии, DLQI ≤5. Отсутствие улучшения кожного процесса ≥50% по сравнению с исходным состоянием (не достигнут PASI50) или отсутствие уменьшения DLQI <5 после лечения определяет смену выбранного препарата	Ответ по критериям PsARC: улучшение 2 из следующих 4 показателей, один из которых ЧБС или ЧПС: 1. ОЗП (по шкале Likert: отлично – 0, хорошо – 1, удовлетворительно – 2, плохо – 3, очень плохо – 4); 2. ОЗВ (по шкале Likert); 3. ЧБС (из 68) – улучшение на >30%; 4. ЧПС (из 66) – улучшение на >30%; обязательным является уменьшение ЧБС/ЧПС ≥30%, при этом не должно быть ухудшения какого-либо критерия	Достижение клинической ремиссии: CDAI <150
Оценка DLQI является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI >3 и/или PGA >0/1. Значения абсолютного PASI лучше коррелируют с DLQI, чем относительное улучшение PASI	Уменьшение BASDAI на 50% (BASDAI50)	Достижение эндоскопической ремиссии. Заживление слизистой оболочки кишки (по данным илеоколоноскопии). Индекс SES-CD <3. Отсутствие воспаления слизистой оболочки кишки по данным КТ/МРТ (если илеоколоноскопия не может быть выполнена)
Снижение индекса NAPSI ≥50	Изменение счета энтезитов (баллов) по индексу LEI по сравнению с исходным. Уменьшение числа пальцев с дактилитом. Результаты HAQ: умеренное клиническое	

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Псориаз	ПсА	БК
	улучшение (0,36 < НАQ < 0,8 балла); выраженное клиническое улучшение (НАQ > 0,80 балла)	

Псориаз/ПсА: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется проводить через 3–6 мес после начала лечения.
БК: оценку эффективности терапии ГИБП рекомендуется осуществлять каждые 3 мес до момента исчезновения симптомов, затем каждые 6–12 мес после наступления клинической ремиссии*.
Эндоскопическая ремиссия оценивается через 6–9 мес после начала терапии. При отсутствии эффекта состояние рассматривается как первичная неэффективность терапии, следует принять решение о смене ГИБП с учетом показаний

Примечание. PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) – критерии ответа на терапию при ПсА; ОЗВ – общая оценка активности заболевания врачом; PGA (Physician Global Assessment) – глобальная оценка псориаза врачом; SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) – эндоскопический индекс активности БК [34]. * – в настоящее время имеются ограниченные данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований о сроках наступления ремиссии и ее длительности при отмене ГИБП. В связи с этим эксперты рекомендуют принимать персонализированные решения с учетом активности и тяжести псориаза, ПсА, БК.

Псориаз

При длительном применении ГИБП, в случае эффективного лечения и хорошей переносимости, терапию следует продолжать в той же дозе и по той же схеме. Прекращение приема ГИБП не рекомендовано. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, ПсА высок риск развития рецидива при прекращении терапии. При возобновлении ГИБП прежняя эффективность достигается с большим трудом. При прерывистом лечении ГИБП возрастает риск образования нейтрализующих антител.

ПсА

Если лечение эффективно, его следует продолжать, при достижении стойкого ответа в течение не менее 6 мес возможно изменение дозы и режимов введения ГИБП. Вопрос о том, как долго можно применять ГИБП, в ревматологии окончательно не решен.

БК

При достижении клинической и эндоскопической ремиссии рекомендован переход на длительное (многолетнее) поддерживающее лечение ГИБП.

6. Условия перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ [35]**Общие вопросы**

- Рекомендации по переводу пациента на ГИБП отличаются в зависимости от причины смены терапии по медицинским и немедицинским показаниям.
- При необходимости перехода на ГИБП вследствие небезопасности дальнейшего продолжения системной терапии/БПВП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- При недостаточной эффективности системной терапии/БПВП перевод на ГИБП может быть осуществлен без перерыва или с периодом одновременного назначения двух видов терапии.
- При переходе с системной терапии/БПВП на ГИБТ индукционные дозы должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

6.1. Показания для перехода с системной терапии/БПВП на ГИБТ (табл. 6)

- Отсутствие достижения конечных целей (в соответствии с динамикой индексов тяжести процесса) при назначении системных базисных препаратов/БПВП в виде монотерапии или комбинации препаратов.
- Необходимость использования высоких доз БПВП (риск развития побочных эффектов из-за токсичности).
- Непереносимость системных базисных препаратов/БПВП.
- Наличие у пациента сопутствующих заболеваний, которые являются противопоказаниями для назначения БПВП.

Таблица 6. Рекомендации по переводу пациента с системной терапии на ГИБТ

Псориаз	ПсА	БК
После назначения ГИБТ в течение 12–16 нед постепенно отменить или уменьшить дозу БПВП. В ряде случаев системная терапия отменяется перед назначением ГИБТ	Системная терапия/БПВП не отменяется при назначении ГИБТ. БПВП отменяют только при наличии противопоказаний	При переводе на ГИБП одной из основных целей является отмена ГК и достижение бесстероидной ремиссии. Системные ГК следует отменять постепенно, в среднем в течение 12 нед. Эффективность лечения при назначении ИНФ выше при сочетании с АЗА. Для других ингибиторов ФНО и ведолизумаба более высокая эффективность комбинированной терапии с АЗА не доказана, но такая терапия может быть назначена по индивидуальным показаниям на усмотрение лечащего врача

Переключение с ацитретина:

может быть выполнено без «отмывочного» периода.

Переключение с ЦС:

может быть проведено без «отмывочного» периода.

Короткий период совместного применения с ГИБП (на протяжении 2–8 нед) может рассматриваться для уменьшения риска рецидива у пациентов с недостаточным ответом на препарат; но этот период должен быть максимально коротким, а дозу ЦС следует снизить.

Переключение с МТ:

может быть осуществлено без «отмывочного» периода

Примечание. ИНФ – инфликсимаб.

7. Условия перехода с одного ГИБП на другой

Общие вопросы

- Перевод пациента с одного ГИБП на другой осуществляется при отсутствии эффективности препарата в конце индукционной фазы (первичная неэффективность) или снижении эффективности с течением времени (вторичная неэффективность).
- При необходимости перевода вследствие небезопасности продолжения терапии ГИБП рекомендуется «отмывочный» период до нормализации нарушенных параметров.
- При недостаточной эффективности ГИБП перевод пациента на другой ГИБП может быть осуществлен без перерыва во время запланированного введения предыдущего ГИБП.
- Дозы индукционного и поддерживающего периодов терапии должны использоваться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Расширение и уточнение представлений об иммунопатогенезе псориаза, ПсА способствовало созданию новых ГИБП. Подтверждение ведущей роли регуляторных цитокинов (ИЛ12 и ИЛ23) в патогенезе псориаза и ПсА привело к созданию устекинумаба (УСТ). Генетические предпосылки для возникновения псориаза обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют общую субъединицу р40 в цитокинах (ИЛ12β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ23. В международных РКИ и когортных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике (RWE studies), было показано, что УСТ эффективен у пациентов со среднетяжелым, тяжелым бляшечным псориазом, в том числе с проблемными локализациями. Одновременно препарат действует на основные признаки ПсА (артрит, дактилит, спондилит, энтезит), а также сдерживает рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Данные клинических исследований III фазы УСТ демонстрируют его эффективность в индукции и поддержании ремиссии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БК¹ [36]. Низкая иммуногенность и благоприятный профиль безопасности отличают УСТ от ГИБП других классов. По данным международных регистров, УСТ характеризуется самым высоким показателем «выживаемости» терапии среди всех ГИБП [37–41].

8. Профиль пациента, которому ингибитор ИЛ12/23 (УСТ) может назначаться в качестве первой линии биологической терапии при неэффективности/непереносимости первого системного БПВП при псориазе, ПсА

- Тяжелый псориаз (PASI >20, BSA >20%).
- Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и/или подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориагическая ониходистрофия).
- Умеренно выраженный активный ПсА в сочетании с тяжелым псориазом.

¹Это показание пока не зарегистрировано на территории Российской Федерации.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП и локальное введение ГК.
- Случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБТ с МТ.
- Ассоциация псориаза со значимыми для общего прогноза коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, ВЗК, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом.

Заключение

В соответствии с решением Совета экспертов и результатами обсуждения со специалистами из разных регионов Российской Федерации будут предприняты дальнейшие шаги для валидации опросника и внедрения его в клинические рекомендации по ведению пациентов с псориазом, ПсА и БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin C. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016 Jun;3(1):91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z. Epub 2016 Feb 29.
2. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Современная ревматология*. 2017;11(1):19-22. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22.
3. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010 Jul;130(7):1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103. Epub 2010 May 6.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):118-26. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152.
5. Oliveira MF, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
6. Benson J, Peritt D, Scallon B, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011 Nov-Dec;3(6):535-45. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815. Epub 2011 Nov 17.
7. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):694-709. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.013. Epub 2013 Sep 7.
8. Canadian Dermatology Association. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf
9. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, et al. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):500-12.
10. Shah K, Paris M, Mellars L, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017 Dec 28;3(2):e000588. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000588. eCollection 2017.
11. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-1253. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
12. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
13. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):407-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201972. Epub 2013 Jan 25.
14. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):487-92. doi: 10.1111/bjd.14528. Epub 2016 Jun 20.
15. Loftus E, Augustin M, Bissonnette R, et al. P626 Prevalence of inflammatory bowel disease amongst patients with psoriasis and incidence of serious infections in this subset: results from the PSOLAR Registry. Poster Presentation at European Crohn's and Colitis Annual Meeting 2016 <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2016/item/p626-prevalence-of-inflammatory-bowel-disease-amongst-patients-with-psoriasis-and-incidence-of-serious-infections-in-this-subset-results-from-the-psolar-registry.html>
16. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
17. Cohen R, Robinson DJ, Paramore C, et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jun;14(6):738-43. doi: 10.1002/ibd.20406.
18. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5. Epub 2015 Oct 1.
19. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):640-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208617. Epub 2015 Dec 15.
20. Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, et al. Think beyond the skin: 2014 Canadian expert opinion paper on treating to target in plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015 Jan-Feb;19(1):22-7. doi: 10.2310/7750.2014.13151. Epub 2015 Jan 1.
21. Клинические рекомендации Псориаз 2016 г. [Clinical guidelines for Psoriasis 2016] <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=866#/text>
22. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat*. 2018 Jun;29(4):334-346. doi: 10.1080/09546634.2017.1395794. Epub 2017 Nov 21.
23. Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
24. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449. Epub 2017 Nov 15.
25. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Достижение минимальной активности болезни и динамика рентгенологических изменений при раннем псориазическом артрите через год лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (предварительные результаты исследования

- РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2017;55 (6):610-5. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Achievement of minimal disease activity and progression of radiographic changes in early psoriatic arthritis one year after initiation of treatment in «treat to target» strategy (preliminary results of the REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55 (6):610-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-610-615
26. Allen PB, Olivera P, Emery P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8): 1058-1072. doi: 10.1111/apt.13995. Epub 2017 Mar 1.
27. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9): 1324-38. doi: 10.1038/ajg.2015.233. Epub 2015 Aug 25.
28. Colombel J, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):351-361.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.046. Epub 2016 Oct 5.
29. Chandran V, Gottlieb A, Cook RJ, et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1235-42. doi: 10.1002/art.24562.
30. Walsh JA, McFadden M, Woodcock J, et al. Product of the Physician Global Assessment and body surface area: a simple static measure of psoriasis severity in a longitudinal cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6):931-7. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.040. Epub 2013 Sep 17.
31. Gladman D, Poulin Y, Adams K, et al. Treating Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Position Paper on Applying the Treat-to-target Concept to Canadian Daily Practice. *J Rheumatol*. 2017 Apr;44(4):519-534. doi: 10.3899/jrheum.161473.
32. Chandran V, Maharaj A. Assessing disease activity in psoriasis and psoriatic arthritis: impact on management and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):573-82. doi: 10.1586/1744666X.2016.1146133. Epub 2016 Feb 19.
33. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Коротаева ТВ и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах – определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):10-5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Korotaeva TV, et al. Remission in axial spondyloarthritis: definition and evaluation tools (recommendations of the spondyloarthritis study group of experts, all-russian public organization «The Association of Rheumatology of Russia»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(1):10-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
34. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;(2):7-29. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya*. 2017;(2): 7-29. (In Russ.)].
35. Kerdel A, Zaiac M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatol Ther*. 2015 Nov-Dec;28(6):390-403. doi: 10.1111/dth.12267. Epub 2015 Aug 10.
36. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
37. Amin M., No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb; 19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара®. [Instructions for use of the drug for medical use Stelara®].
39. Kim BS, Lee WK, Pak K, et al. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar 17. pii: S0190-9622(18)30461-4. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.011. [Epub ahead of print].
40. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017 Nov 10;1-7. doi: 10.1080/09546634.2017.1398393. [Epub ahead of print].
41. Egeberg A. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 Feb;178(2):509-519. doi: 10.1111/bjd.16102. Epub 2018 Jan 9
42. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12.

Поступила 20.05.2018

Данный проект не имел 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.

I. BASDAI

Индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI определяют с помощью опросника. Для ответа на вопросы используется визуальная аналоговая шкала (ВАШ) 10 см или числовая рейтинговая шкала (0–10 см).

Для подсчета индекса BASDAI сначала определяют среднее значение для вопросов 5 и 6, к которому прибавляют сумму значений для вопросов 1–4. Полученный результат делят на 5. Величина индекса колеблется от 0 до 10.

BASDAI <4 без нарушения функции соответствует низкой активности псориатического спондилита; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции – умеренной активности; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции – высокой активности.

BASDAI включает 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно:

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

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

2. Как вы оцениваете 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 вы оцениваете интенсивность боли/степень опухания суставов (помимо шеи, спины, тазобедренных суставов)?

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

4. Как вы оцениваете 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 вы в целом оцениваете выраженность утренней скованности, которую испытывали с момента пробуждения за последнюю неделю?

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

6. Как долго продолжалось 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
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

II. DAS

Индекс активности болезни DAS 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 индекс Ричи, ЧПС – число припухших суставов из 66, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), ОЗП – общая оценка активности ПсА пациентом (ВАШ, мм).

Высокой активности заболевания соответствует $DAS >3,7$, умеренной – $2,4 < DAS \leq 3,7$, низкой – $DAS < 2,4$, ремиссии – $DAS < 1,6$.

$$DAS28\text{-COЭ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС28}} + 0,70 \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \text{ОЗП};$$

$$DAS28\text{-СРБ} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС28}} + 0,36 \ln(\text{СРБ}+1) + 0,014 \text{ОЗП}+0,96,$$

где ЧБС28 – число болезненных суставов из 28, ЧПС28 – число припухших суставов из 28, СРБ – С-реактивный белок, ln – натуральный логарифм, СОЭ определяют по Вестергрену.

Активность и эффективность лечения ПсА оценивают в соответствии с рекомендациями EULAR (табл. 1).

Таблица 1. Оценка активности и эффективности лечения ПсА согласно рекомендациям EULAR

DAS	Активность	DAS28	Улучшение по DAS или DAS28 в сравнении 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	Отсутствует
Высокая >3,7		Высокая >5,1	Умеренный эффект	Отсутствует	Отсутствует

Величины DAS, DAS28 влияют на выбор терапии. Наличие высокой активности в сочетании с эрозиями, например на фоне терапии ингибиторами ФНОα, отсутствие снижения индекса DAS28 ≥1,2 и/или DAS28 >3,2 через 12–14 нед после начала терапии являются одними из показаний к изменению назначенного лечения.

III. Индекс LEI

Энтезиальный индекс LEI вычисляют простым суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 3 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмышечок плечевой кости, медиальный мышечок бедренной кости. Градации: нет боли – 0, есть боль – 1, максимально – 6 баллов.

IV. Индекс PASI

Индекс PASI предназначен для оценки распространенности и тяжести кожного поражения при псориазе (табл. 2).

Элементы индекса:

1. Область тела (% от общей поверхности тела).
2. Распространенность поражения определенной области.
3. Степень псориатических изменений (эритема, инфильтрация, шелушение).

В дополнение к PASI для принятия терапевтических решений могут использоваться показатели индекса качества жизни (DLQI) и площади поражения (BSA).

Таблица 2. Система баллов PASI

Клинический признак	Степень изменений при ПсА				
	0-я (отсутствие)	1-я (легкая)	2-я (умеренная)	3-я (тяжелая)	4-я (очень тяжелая)
Эритема					
Инфильтрация					
Шелушение					
	Оценка, баллы				
	Г	ВК	Т	НК	
Эритема					
Инфильтрация					
Шелушение					
Сумма баллов					
Площадь (X)	X 0,1 =	X 0,2 =	X 0,3 =	X 0,4 =	

Примечание. Для определения PASI тело пациента условно разделяют на 4 области, присвоив им коэффициент: нижние конечности (НК) – 0,4; туловище (Т, грудь, живот, спина) – 0,3; верхние конечности (ВК, руки) – 0,2 и голова (Г) – 0,1. Каждая из этих областей оценивается отдельно от 0 до 6 баллов в зависимости от площади поражения. Далее для каждой области определяют интенсивность (0–4 балла) каждого из трех клинических признаков – эритемы, шелушения и инфильтрации. После этого для каждой области рассчитывают индекс по формуле: (Эритема + Шелушение + Инфильтрация) × Степень поражения × Весовой коэффициент области. PASI = (Г) + (ВК) + (Т) + (НК). Полученные для каждой области показатели суммируют и определяют общий суммарный индекс PASI (0–72 балла).

V. Индекс BSA

Для определения площади поражения кожи используют индекс BSA. При его расчете можно применять правило «девятка», в соответствии с которым площадь ладони пациента составляет примерно 1% всей площади кожного покрова. При BSA < 3 диагностируют легкую степень тяжести псориаза, при 3 < BSA < 10 – среднюю, при BSA > 10 – тяжелую (табл. 3).

Таблица 3. Определение площади поражения кожи при псориазе (BSA)

Область	Площадь поражения, % от общего BSA	Передняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней)	Задняя поверхность области, % от общего BSA (число ладоней)	Общий показатель, %
Голова	10		+	
Туловище	30		+	
Верхние конечности	20		+	
Нижние конечности	40		+	
Всего	100		+	

VI. DLQI

Дерматологический индекс оценки качества жизни больных DLQI включает следующие вопросы:

1.	Доставляли ли вам дискомфорт (болезненность, зуд) высыпания за последний месяц?
2.	Насколько неуверенно вы чувствовали себя из-за поражения кожи за последний месяц?
3.	Насколько сильно состояние кожи мешало вам при совершении покупок, работе по хозяйству за последний месяц?
4.	Насколько сильно состояние кожи влияло на ваш выбор одежды (обуви) за последний месяц?
5.	Насколько сильно состояние кожи помешало вашим контактам с окружающими, активному отдыху за последний месяц?
6.	Насколько сильно состояние кожи ограничивало занятия физкультурой и спортом за последний месяц?
7.	Помешало ли состояние кожи вашей работе или учебе за последний месяц?
8.	Влияло ли состояние кожи на ваши отношения с друзьями, близкими, родственниками, партнерами за последний месяц?
9.	Насколько сильно состояние кожи затрудняло ваши интимные отношения за последний месяц?
10.	Насколько сильно состояние кожи изменило привычный распорядок вашей жизни?

Каждый вопрос оценивается по 3-балльной системе: очень сильно (очень часто) – 3 балла, сильно (часто) – 2 балла, несильно – 1 балл, совсем нет или затрудняюсь ответить – 0 баллов. При положительном ответе на вопрос 7 присваивается 3 балла, при отрицательном ответе – 0 баллов. Подсчет индекса осуществляется простым суммированием всех баллов: минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 30 баллов. Чем больше показатель, тем более негативное воздействие оказывало заболевание на качество жизни.

VII. NAPSИ

Оценку состояния ногтевых пластинок проводят с помощью индекса NAPSИ. Ногтевая пластинка визуально разделяется центральной продольной и поперечной линиями на четыре равных сектора, в каждом из которых степень выраженности патологического признака оценивается от 0 до 4 баллов, суммарное значение для всех ногтей на пальцах одной руки составляет 0–80 баллов. Расчет NAPSИ проводится для каждой кисти и стопы (табл. 4).

Таблица 4. *Определение NAPSИ для кистей и стоп (в баллах)*

Патологические клинические признаки	Пальцы					Всего баллов
	I	II	III	IV	V	
Продольные, поперечные борозды	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Точечные углубления	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Онихолизис, онихомадезис	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Белые пятна (лейконихия)	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
Истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти	0–4	0–4	0–4	0–4	0–4	0–20
NAPSИ						0–80

Оцениваются следующие клинические признаки псориатической ониходистрофии:

- продольные, поперечные борозды;
- расслаивание ногтевой пластинки по свободному краю (онихолизис, онихомадезис);
- точечные углубления (наперстковидная истыканность);
- отслоение ногтевой пластинки с дистального края (онихолизис), с проксимального края (онихомадезис);
- наличие белых пятен на ногтях (лейконихия);
- утолщение, увеличение, искривление ногтевой пластинки;
- истончение, размягчение ногтевой пластинки, ложкообразные ногти.

Оценка в баллах: нет патологических признаков – 0; присутствуют на $\frac{1}{4}$ ногтя – 1; наблюдаются на $\frac{2}{4}$ ногтя – 2; на $\frac{3}{4}$ ногтя – 3; на $\frac{4}{4}$ ногтя – 4. Подсчет индекса NAPSИ проводится для каждой конечности (правая и левая кисть, правая и левая стопа). Минимальное значение – 0 баллов, максимальное – 80 баллов.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

VIII. CDAI (табл. 5)

Таблица 5. Определение тяжести атаки БК по индексу активности БК (CDAI)

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	× 2	
Боль в животе: отсутствует – 0 слабая – 1 умеренная – 2 сильная – 3	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 5	
Общее самочувствие: хорошее – 0 удовлетворительное – 1 плохое – 2 очень плохое – 3 ужасное – 4	Учитывается сумма баллов за 7 дней	× 7	
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения): артрит или артралгия ирит или увеит узловая эритема гангренозная пиодермия афтозный стоматит анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) другие свищи	Наличие каждого из перечисленных осложнений добавляет 1 балл	× 20	
Лихорадка $\geq 37,5$ °C	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	× 20	
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи: нет – 0 да – 1		× 30	
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат): отсутствует – 0 сомнительно – 2 отчетливо – 5	Оценка проводится однократно в момент осмотра	× 10	
Гематокрит: 47 минус показатель больного (для мужчин) 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	× 6	
Масса тела, кг	1 – (фактическая масса : идеальная масса)	× 100	
Итого			Общее число баллов

Примечание. <150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия); 150–300 баллов – легкая атака; 301–450 баллов – среднетяжелая атака; >450 – тяжелая атака.

IX. SES-CD

Простой эндоскопический индекс активности БК SES-CD основан на оценке выраженности четырех эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в пяти илеотолстокишечных сегментах. Подсчитывается сумма баллов в каждом из пяти обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечная ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), окончательный расчет проводится по формуле:

SES-CD = сумма баллов – 1,4 × (количество пораженных участков) [42].

Оценка клинической активности псориаза, ПСА представлена в таблице.

Градации клинической активности псориаза, ПСА

Клиническая категория	Низкая	Умеренная	Высокая
Периферический артрит	<5 ЧБС или ЧПС, отсутствуют рентгенологическая деструкция и функциональные нарушения, минимальные изменения качества жизни	≥5 ЧБС или ЧПС. Единичные проявления рентгенологической деструкции, умеренные функциональные нарушения, умеренное ухудшение качества жизни	≥5 ЧБС или ЧПС, распространенная рентгенологическая деструкция и выраженные функциональные нарушения, значительное ухудшение качества жизни, отсутствие ответа на стандартную терапию
Псориаз	BSA <5, PASI <5, отсутствие симптомов, DIQL <10	Отсутствие ответа на наружную терапию, DIQL <10, PASI <10, BSA <10	BSA >10, DIQL >10, PASI >10
Поражение позвоночника	Слабая боль в позвоночнике, отсутствуют функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI >4, функциональные нарушения	Выраженная боль в позвоночнике, BASDAI >4, отсутствие ответа на стандартную терапию
Энтезит	Вовлечены 1–2 точки энтезисов. Нет ухудшения функции	Вовлечены >2 точек энтезисов или ухудшение функции	Вовлечены >2 точек энтезисов или ухудшение функции и отсутствие ответа на стандартную терапию
Дактилит	Незначительная боль или ее отсутствие, нормальная функция	Эрозии суставов или ухудшение функции	Эрозии суставов, отсутствие ответа на стандартную терапию

Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему

Кричевская О.А., Гандалоева З.М., Дубинина Т.В.

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

Анкилозирующий спондилит (АС) чаще развивается в 3–4-м десятилетии жизни, когда многие женщины задумываются о материнстве. Сегодня пересмотрено господствовавшее с середины XX в. мнение об АС как о мужской болезни: соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, приближается к 1 : 1, что обуславливает актуальность изучения проблемы беременности при АС.

В обзоре приведены данные литературы о фертильности при АС, взаимовлиянии АС и беременности, лекарственной терапии при гестации. Обосновано проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение течения АС, оптимизацию оценки его активности и функционального состояния больных, выявление маркеров обострения заболевания во время беременности и после родов, стандартизацию лекарственной терапии как на этапе подготовки к беременности, так и на ее фоне.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; беременность; исходы; фертильность; лекарственная терапия.

Контакты: Ольга Аркадьевна Кричевская; o.krichevskaya@mail.ru

Для ссылки: Кричевская ОА, Гандалоева ЗМ, Дубинина ТВ. Анкилозирующий спондилит и беременность: современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2018;12(3):19–28.

Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem

Krichevskaya O.A., Gandaloeva Z.M., Dubinina T.V.

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

Ankylosing spondylitis (AS) more often develops in the 3rd and 4th decade of life when many women think about motherhood. Today, the view which has prevailed since the middle of the 20th century on AS as a male disease has been revised; the male to female ratio for this disease is approaching 1:1, which makes it urgent to study the problem of pregnancy in AS.

The review gives the data available in the literature on fertility in AS, the interaction of the latter and pregnancy, and drug therapy during gestation. There is evidence for further investigations to clarify the course of AS, to optimize the assessment of its activity and patients' functional status, to identify markers for an exacerbation of the disease during pregnancy and after childbirth, and to standardize drug therapy when preparing for pregnancy and during the latter.

Keywords: ankylosing spondylitis; pregnancy; outcomes; fertility; drug therapy.

Contact: Olga Arkadyevna Krichevskaya; o.krichevskaya@mail.ru

For reference: Krichevskaya OA, Gandaloeva ZM, Dubinina TV. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a current view on the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):19–28.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-19-28

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Господствовавшее с середины 50-х годов прошлого века мнение о том, что АС является мужской болезнью, в настоящее время пересмотрено: к началу XXI в. соотношение мужчин и женщин, страдающих АС, составляло уже 2–3 : 1, а через 15 лет по мере совершенствования знаний о СпА и выделения нерентгенологической стадии болезни этот показатель все больше приближается к 1 : 1 [1]. АС чаще развивается в 3–4-м десятилетии жизни, средний возраст дебюта – 27,6±10,6 года, что совпадает со

средним возрастом вступления в брак и рождения первого ребенка в Российской Федерации (27,6 и 26,1 года соответственно) [2].

В настоящее время в связи с внедрением в практику новых методов лечения ревматических заболеваний (РЗ), улучшением прогноза и качества жизни все больше больных задумываются о создании семьи и материнстве [3]. Так, по данным Норвежского медицинского регистра родов (The Medical Birth Registry of Norway) [4], в первом десятилетии XXI в. по сравнению с 70-ми годами прошлого столетия увеличилось количество родов у женщин с воспалительными заболеваниями суставов (ВЗС): 274 и 63 случая в год соответственно, или 0,5 и 0,08% общего числа родов в эти временные интервалы. Из 2736 женщин, родивших в период с 2000 по 2009 г. и страдавших такими ВЗС, как ревматоид-

ный артрит (РА), АС, псориатический артрит (ПсА), ювенильный артрит, 32,0% были пациентки с АС. Несмотря на очевидную актуальность вопросов взаимовлияния АС и беременности, исходов беременности при АС, особенностей терапии на фоне гестации, данные литературы, посвященной этим проблемам, крайне скудны и противоречивы. Большинство исследований носят ретроспективный характер, основываются на небольшом числе наблюдений, не включают объективных методов оценки активности АС и функциональных нарушений. Практически во всех работах проанализировано течение беременности у женщин с развернутой стадией АС, при этом исследования выполнены до широкого внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

По современной классификации иммуноопосредованных болезней, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных РЗ, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит сложное сочетание генетически детерминированных дефектов и дефектов активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [5, 6]. Ключевыми патогенетическими маркерами и терапевтическими мишенями при АС являются провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины (ИЛ) 23 и 17 [7]. Нарушение сбалансированного взаимодействия Т-эффекторных клеток (Th1, Th2, Th17) с повышением их активности и регуляторных клеток (T_{рег}), определяющих иммунную толерантность к ауто- и аллоантигенам, проявляется снижением числа и активности последних. Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием патологически вырабатываемых ИЛ12 и ИЛ23, причем ИЛ23 «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и индуцирует синтез провоспалительных агентов, включая ИЛ17, что вызывает разнообразные клинические проявления АС [8]. Существенную роль в функционировании Th17-клеток могут играть и T_{рег}-клетки, которые под влиянием провоспалительных цитокинов способны сами трансформироваться в Th17-клетки. Поляризация иммунного ответа в направлении образования субпопуляции Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе АС. У здоровых женщин при физиологически протекающей беременности T_{рег}-клетки преобладают над Th17-клетками. В недавнем исследовании A.S. Figueiredo и A. Schumacher [9] было показано, что смещение иммунного ответа в сторону Th17 коррелирует с преждевременными родами, преэклампсией и другими необъяснимыми причинами привычных потерь беременности.

Эволюция взглядов на иммунологические механизмы при беременности прошла путь от иммуносупрессии до иммунотолерантности [10]. И хотя не вызывает сомнений теория, согласно которой иммунная система матери при нормальной беременности сдвигается от потенциально повреждающего Th1-воспалительного ответа в сторону Th2-типа иммунного ответа, появились данные, указывающие на необходимость провоспалительного микроокружения для реализации нормального процесса имплантации и инвазии трофобласта. В случае недостаточной продукции Th1-цитокинов может происходить избыточная инвазия трофобласта, ассоциирующаяся с пузырным заносом, приращением плаценты и хориокарциномой. При преобладании противовоспалительных Th2-цитокинов имеется тенденция к ранним

потерям беременности, недостаточному внедрению трофобласта в материнские сосуды, ассоциации с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития плода. Отсутствие оптимального соотношения Th1- и Th2-цитокинов в фетоплацентарной области на ранних сроках гестации приводит и к поздним осложнениям беременности. Сотрудники Йельского университета G. Mog и соавт. [11] выделили варианты иммунного статуса в зависимости от сроков беременности: I триместр – активация Th1-иммунного ответа; II триместр – середина III триместра – Th2-иммунный ответ; конец III триместра и роды – активация Th1-иммунного ответа.

Одним из важнейших условий нормального развития беременности является индукция толерантности материнской иммунной системы к плоду. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли T_{рег}-клеток с поверхностным генотипом CD4+CD25+ и экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, ответственного за их регуляторную активность, в развитии и поддержании иммунной толерантности [12]. Механизм супрессии CD4+CD25+ FoxP3 T_{рег}-клеток обеспечивается предотвращением миграции эффекторных иммунных клеток в орган-мишень и ингибированием их взаимодействия с антиген-презентирующими клетками. Показано, что при беременности количество T_{рег}-клеток в периферической крови увеличивается до 8,0% и в децидуальной ткани – до 20,0% всех CD4+ T-лимфоцитов [10]. У женщин с бесплодием или повторяющимися потерями беременности число T_{рег}-клеток снижено по сравнению с фертильными беременными и небеременными. Количественные и функциональные изменения CD4+CD25+ T_{рег}-клеток были изучены F. Forger и соавт. [13] у пациенток с АС в III триместре беременности и через 8 нед после родов. В исследование было включено 10 беременных с АС (медиана Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI в III триместре – 2,2, через 8 нед после родов – 5,5) и 5 небеременных женщин с АС (медиана BASDAI – 5,1). В контрольную группу вошли 14 беременных и 4 небеременных здоровых женщин. Уровень CD4+CD25+ T_{рег}-клеток в III триместре беременности как у пациенток с АС (медиана – 4,4%), так и у здоровых беременных (медиана – 4,6%) был достоверно выше по сравнению с их содержанием после родов и у небеременных женщин. Не выявлено различий в количестве T_{рег}-клеток у беременных с АС и здоровых беременных. Их количество при АС и в контроле также не различалось в периоды до беременности и после родов. Однако функциональная активность CD4+CD25+ T_{рег}-клеток при АС была ниже, чем у здоровых женщин контрольной группы. У женщин с АС по сравнению со здоровыми как в III триместре, так и после родов достоверно реже выявлялась экспрессия транскрипционного фактора FoxP3, и CD4+CD25+ T_{рег}-клетки обладали меньшей способностью подавлять пролиферацию Т-эффекторных клеток и выработку ими ФНО α и интерферона γ , что частично может объяснять персистирование активности заболевания при гестации. Кроме того, T_{рег}-клетки у беременных с АС секретируют достоверно меньшее количество ИЛ10 по сравнению с таковым у здоровых беременных.

M. Ostensen и соавт. [14] исследовали цитокиновый профиль у беременных с АС в сравнении с небеременными женщинами с АС и здоровыми женщинами контрольной группы. Было прослежено 10 беременностей у пациенток с АС, у 2 из них на протяжении всей беременности сохраня-

лась низкая активность заболевания, у 8 регистрировалась высокая активность АС, причем в 4 случаях отмечено уменьшение активности АС в III триместре. После родов усиление активности выявлено у 8 женщин. Уровень растворимых рецепторов ФНО (sTNFR-75) был выше у беременных с АС, чем у небеременных пациенток, и не отличался от значений у здоровых беременных. В течение беременности концентрация sTNFR-75 у пациенток с АС не изменялась, однако имело место достоверное ее снижение через 6 нед после родов. При этом корреляции между уровнем sTNFR-75 и активностью АС по BASDAI не выявлено. Концентрация антагониста рецептора ИЛ1 (IL1Ra) у беременных с АС не отличалась от таковой у небеременных с АС и была ниже, чем у здоровых контрольной группы. Уровень IL1Ra достоверно повышался к III триместру беременности и уже не изменялся до конца наблюдения (24 нед после родов). Связь концентрации IL1Ra с клиническими симптомами и активностью АС по BASDAI не выявлена. Авторы сделали вывод, что улучшение течения АС в III триместре или послеродовое обострение заболевания нельзя объяснить только динамикой уровня цитокинов.

АС и фертильность

В настоящее время, несмотря на немногочисленность исследований, касающихся фертильности при АС, считается, что способность производить жизнеспособное потомство у этих женщин такая же, как в общей популяции [15]. По данным ретроспективного исследования, опубликованного в 1998 г. и основанного на изучении 939 анкет больных АС из США, Канады и ряда европейских стран [16], среднее число беременностей на 1 женщину с АС, имевшую хотя бы 1 беременность, составило 2,4, причем после дебюта заболевания этот показатель снижается до 1,4. В российском пилотном исследовании взаимовлияния АС и беременности [17], в котором оценивали данные анкетирования 204 женщин с АС, получены аналогичные значения: 2,1 и 1,5 соответственно. Однако при пересчете на общее количество респондентов, участвовавших в исследовании, среднее число беременностей (1,2 и 0,5 – после дебюта АС) было значительно меньше, чем в общей популяции (2,6). Тем не менее необходимо проявлять осторожность при сравнении данных, полученных в этой выборке, с популяционными показателями, так как почти в половине случаев отсутствие беременности было связано с опасением, что ребенок унаследует АС и/или само заболевание либо принимаемые препараты окажут неблагоприятное влияние на его здоровье. В 7,0% случаев отсутствие беременности было связано с женским бесплодием, что соответствует распространенности первичного и вторичного бесплодия в общей популяции [18].

Причиной снижения фертильности при АС, помимо высокой активности самого заболевания, может быть и лекарственная терапия, в которой основное место занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они обратимо воздействуют на фертильность, подавляя нормальную овуляцию вследствие ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и образования простагландинов, вызывая синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [19, 20]. S. Salman и соавт. [21] проанализировали наступление овуляции у 39 женщин, получавших различные НПВП по поводу боли в спине (диклофенак 100 мг, напроксен 1000 мг, этикоксиб 90 мг) в течение 10 дней с первого дня менстру-

ального цикла. У женщин, принимавших НПВП, по сравнению с контролем достоверно чаще овуляция отсутствовала (причем при приеме диклофенака чаще, чем при приеме других НПВП), а уровень прогестерона к концу терапии был ниже. Кроме того, НПВП могут нарушать функцию ресничек фаллопиевых труб и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки. Женщинам с проблемами фертильности рекомендуется перед зачатием временно отменить НПВП [3], что при АС не всегда возможно.

Течение и исходы беременности при АС

Данные литературы о влиянии АС на течение беременности, материнские и неонатальные исходы малочисленны, неоднородны и в ряде случаев недостаточно убедительны [19]. В части работ выводы делались на основании данных гетерогенной группы больных с различными РЗ, Спа, недифференцированным артритом, а результаты обобщались. Так, в Норвегии была выполнена серия исследований, в которых оценивали исходы беременности при РЗ. J.F. Skomsvoll и соавт. [22], проанализировав данные норвежского регистра родов с 1967 по 1995 г., пришли к заключению, что у женщин с РЗ (n=3403) по сравнению с общей популяцией чаще встречается преэклампсия и выполняется кесарево сечение (КС). Через 2 года эти же авторы в новой работе подтвердили повышенный риск рецидивов преэклампсии, преждевременных родов, низкой массы тела новорожденных и КС при повторных беременностях у женщин с РЗ при наличии этих осложнений во время первой беременности [23]. В 2011 г. M. Wallenius и соавт. [24] также на основании норвежского регистра родов показали, что первенцы матерей с хроническими артритами чаще при родах в срок имеют меньшую массу тела по сравнению с первенцами здоровых матерей. Кроме того, при РЗ повышен риск преждевременных родов, перинатальной смертности и КС, причем при первых родах до развития заболевания частота этих осложнений беременности такая же, как в общей популяции. В 2016 г. при анализе данных норвежского регистра родов с 1967 г. по 2009 г. исследователи пришли к выводу, что в настоящее время масса тела новорожденных у матерей с ВЗС не отличается от таковой в общей популяции, однако риск преждевременных родов у этих женщин сохраняется (отношение шансов, ОШ – 1,3) [4]. Необходимо иметь в виду, что во всех приведенных исследованиях, основанных на данных норвежского регистра родов, группы больных были очень разнородны по диагнозам, а женщины с АС составляли незначительную долю этой выборки.

В единичных работах, посвященных анализу исходов беременности у пациенток с АС, превалирует мнение, что АС не оказывает отрицательного влияния на исходы беременности [15, 16, 25, 26]. В обзоре M. Ostensen [25] впервые были суммированы результаты предыдущих исследований, касавшихся АС и беременности, и указано, что течение беременности у больных АС и здоровых женщин не различается, а роды проходят без осложнений. По данным H. Timur и соавт. [26], описавших в 2016 г. 20 беременностей у пациенток с АС, неблагоприятных исходов не выявлено.

Самопроизвольный выкидыш – самое частое осложнение гестации в общей популяции, которое встречается в 10–15% всех клинически диагностированных беременностей [10]. По данным M. Ostensen и H. Ostensen [16], 15% беременностей у больных АС закончились самопроизвольны-

ми выкидышами. По данным З.М. Гандалоевой и соавт. [17], частота неблагоприятных материнских исходов, включающих неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и аборт по медицинским показаниям, на фоне АС составила 16% и не отличалась от таковой до дебюта АС и в общей популяции.

Частота преждевременных родов (от 22 до 37 полных недель гестации) в общей популяции составляет 5,9–6,6% [27]. В исследовании G.L. Jakobsson и соавт. [28], основанном на ретроспективном анализе исходов 338 беременностей у больных АС и 1082 беременностей у здоровых женщин, по данным шведских национальных регистров, частота преждевременных родов при АС была достоверно выше по сравнению с контролем (9,0 и 4,9% соответственно; ОШ – 1,9). По нашим данным [17], роды до 38-й недели гестации имели место у 13,0% женщин с АС.

В литературе приводятся неоднозначные показатели выполнения КС беременным с АС. В одних исследованиях установлено увеличение частоты КС с 29,0% [28] до 58,0% [16], в других отмечено, что КС проводится больным с АС не чаще, чем в общей популяции [25, 29, 30]. Результаты исследования G.L. Jakobsson и соавт. [28] свидетельствуют о том, что экстренное (16,5%) и плановое (9,8%) КС выполнялось женщинам с АС значительно чаще, чем в популяционном контроле (в 6,5 и 6,9% случаев; ОШ – 3,0 и 1,7 соответственно). По нашим данным [17], частота КС на фоне заболевания была достоверно выше, чем до его развития (44,0 и 28,0%). Для части акушеров-гинекологов уже сам факт наличия у пациентки АС или сакроилиита, независимо от его стадии и, главное, активности, является причиной для проведения оперативных родов. Между тем основными показаниями для КС считаются неконтролируемая активность АС с поражением внутренних органов, нарушение функции тазобедренных суставов (при активном коксите, остеоэкротозе), гестационные/неонатальные осложнения [7].

Влияние АС на неонатальные исходы изучено недостаточно. Сведения о взаимосвязи активности АС, терапии во время беременности и неонатальных исходов очень скудны. Тем не менее в большинстве работ показано, что дети у матерей с АС рождаются с нормальной массой тела (в среднем от 3130 до 3551 г) и при сроке беременности от 38 нед [15, 16, 25, 29]. Однако, по данным шведских исследователей [28], новорожденные у матерей с АС чаще имеют более низкую массу тела для своего гестационного возраста (3,1%) по сравнению с популяционным контролем (1,5%; ОШ – 2,1), что связано как с активностью заболевания, так и с интенсивностью проводимой во время беременности терапии.

Течение АС на фоне беременности

Данные литературы о влиянии беременности на течение АС противоречивы. Исследования чаще содержат ретроспективный анализ, проспективные работы включают небольшое число пациенток, не учитывают стадию и длительность АС, в единичных исследованиях используются объективные методы оценки активности и функциональных нарушений, оценивается связь клинических проявлений с лабораторной активностью и терапией. В настоящее время преобладает мнение, что активность АС, главным образом за счет боли в спине, персистирует или увеличивается во II триместре, также усиливаются функциональные нарушения [15, 25, 30–32]. Однако, учитывая возможное присое-

единение во второй половине беременности боли в нижней части спины, связанной как с гормональным влиянием (повышение уровня релаксина способствует слабости связочного аппарата), так и с изменением осанки и смещением центра тяжести, необходимо четко дифференцировать характер боли для правильного определения активности АС, что особенно важно в III триместре, когда терапевтические возможности ограничены [30].

Одна из первых работ, посвященных беременности при АС, вышла в 1982 г. и содержала данные о 87 беременностях у 50 больных АС [29]. Ремиссия АС отмечалась в 21,0% случаев, усиление симптомов – в 24,0%, а отсутствие динамики состояния – в 55,0%. Авторы сделали заключение, что беременность чаще не влияет на течение АС. Через 10 лет, обобщив результаты предыдущих ретроспективных и проспективных исследований, М. Ostensen [25] пришла к выводу, что беременность в основном ухудшает или не изменяет активность АС: у 80,0% женщин выраженность симптомов усиливалась или оставалась без изменений, у 20,0% пациенток с улучшением состояния на фоне беременности имелись периферический артрит или псориаз, что подтвердило полученные ранее данные об уменьшении активности АС у беременных с этими внеаксиальными и внескелетными проявлениями [15]. В следующем крупном ретроспективном исследовании эти же авторы [16] показали, что доля женщин с усилением, уменьшением или отсутствием изменения активности АС при беременности практически не различалась (34,0; 32,0 и 34,0% соответственно), а уменьшение активности АС коррелировало с наличием артрита. К сожалению, в этой работе не представлена динамика отдельных симптомов АС.

Несмотря на небольшое число пациенток (9 женщин, 10 беременностей), представляет интерес проспективное исследование, выполненное в университете Берна [30]. Для оценки активности использовались BASDAI, уровень ночной боли, шкала общей оценки состояния здоровья пациента; лабораторная активность определялась по уровню СРБ. Средний возраст пациенток составил 31 год, продолжительность болезни – 9 лет. В 1 наблюдении на сроке 24 нед имело место мертворождение (причина не установлена); 10 беременностей закончились родами в среднем на 39-й неделе; средняя масса тела новорожденных – 3130 г. У 2 женщин на протяжении всей беременности сохранялась низкая активность АС, у 8 – она увеличилась во II триместре и уменьшилась в III триместре. Уровни боли в спине и утренней скованности (2-й и 5-й вопросы BASDAI), общая оценка состояния здоровья были достоверно выше во II триместре. Средний уровень утренней скованности в III триместре был равен 0. Ночная боль на протяжении беременности присутствовала эпизодически. Повышенный уровень СРБ был выявлен лишь у 3 беременных с высокой активностью АС. Авторы делают вывод о волнообразном течении АС при гестации с усилением активности во II триместре, активность болезни в I триместре рассматривается как предиктор персистирования активности в течение всей беременности. Поскольку BASDAI показал высокую и умеренную корреляцию с клиническими проявлениями АС, он был рекомендован для оценки активности у таких больных во время беременности. Кроме того, авторы обращают внимание на трудность проведения дифференциальной диагностики характера боли в спине в III триместре беременности, когда такие маркеры воспаления, как СРБ и утренняя скованность, отсутствуют.

Похожие результаты были получены К. Ursin и соавт. [33, 34], проанализировавшими течение 181 беременности у женщин с аксиальным СпА с 2006 по 2016 г. (данные норвежского национального регистра RevNatus): наблюдалась четкая тенденция к повышению активности по BASDAI во II триместре по сравнению с I триместром и через 6 нед после родов (4,0; 3,4 и 3,5, соответственно; $p=0,005$). Функциональный статус ухудшался к III триместру, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) в III триместре был выше, чем после родов (3,6 и 2,6, соответственно; $p<0,001$).

Другие тенденции в активности АС на фоне гестации выявлены N.L. Lui и соавт. [35]: 51,0% из 35 пациенток отмечали усиление боли в спине, причем преимущественно в I триместре. Наряду с этим боль усиливалась значительно сильнее, чем скованность. В III триместре как здоровые женщины контрольной группы, так и пациентки с АС указали на повышение интенсивности боли, что, наиболее вероятно, имело механический генез.

По данным Н. Timur и соавт. [26], использовавших для оценки активности АС интегральный индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), который считается наиболее объективным, у 70,0% из 20 беременных активность АС в течение гестации уменьшалась и у 30,0% оставалась неизменной. Безусловно, такие противоречивые данные требуют дальнейших проспективных наблюдений для уточнения влияния беременности на симптомы АС и определения предикторов различных вариантов течения заболевания во время гестации.

Вопрос о наличии послеродового обострения также остается дискуссионным. Ряд авторов не выявил послеродового усиления симптомов АС [33, 35] и считает, что в течение года после родов активность заболевания и интенсивность боли возвращаются к уровням, имевшим место до зачатия. Вместе с тем в литературе наблюдается большой разброс данных, касающихся как частоты, так и сроков послеродового обострения АС: от 30 до 90,0% пациенток отмечают ухудшение самочувствия в течение первых 3–6 мес после родоразрешения [16, 25, 26, 29]. На сегодняшний день отсутствует теоретическое обоснование послеродового обострения при АС, неясны его предикторы и связь с лактацией (лишь в одной работе 1998 г. показана связь обострения АС после родов и активности заболевания на момент зачатия [16]).

Терапия

Терапия АС при беременности по-прежнему является одной из основных проблем для ревматологов. Влияние лекарственных препаратов (ЛП) на течение и исход беременности недостаточно изучено, а данные об эмбриофетотоксичности, функциональном тератогенном эффекте и отсроченном действии на здоровье ребенка ряда ЛП противоречивы. Это обусловлено несколькими причинами [36]. В частности, информация о безопасности ЛП в период беременности ограничивается данными предрегистрационных доклинических исследований, которые могут использоваться лишь для прогнозирования возможного риска у человека и при этом давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Беременных по этическим соображениям не включают в программу предрегистрационных исследований. Кроме того, изменения при беременности уровня стероидных гормонов, влияющих на активность печеночных ферментов, появление плацентарного круга кро-

вообращения могут оказывать влияние на фармакокинетику ЛП, приводя к ослаблению или усилению их эффекта. В настоящее время изучение безопасности ЛП при беременности является одним из приоритетных направлений как клинической фармакологии, так и фармаконадзора.

Отсутствие убедительных доказательств безопасности ряда ЛП при планировании беременности и на разных ее сроках, недостаточная информированность врачей, а также традиционное представление о несовместимости ЛП и гестации, подчас основанное на стандартной фразе в инструкции о том, что прием препарата возможен, если «польза для матери превышает риск для плода» [36], приводят к необоснованным отменам лекарственной терапии у беременных и делают ее назначение сложным решением как для врачей, так и для пациенток. Т. Naoum и соавт. [37] в результате анкетирования 250 женщин с суставным синдромом установили, что около 50,0% из них отменили прием ЛП при беременности самостоятельно или по рекомендации врача, при этом некоторые беременные продолжали страдать от активности заболевания. По данным S. Panchal и соавт. [38], в Великобритании менее 2/3 ревматологов рекомендуют женщинам с различными РЗ во время беременности продолжать прием ЛП, в том числе сульфасалазина (СУЛЬФ), терапию которым не отменяют лишь 59,0% врачей. Наиболее интересным представляется исследование R.J. Desai и соавт. [39], проанализировавших тенденции в назначении ЛП за 3 мес до зачатия и в течение беременности пациенткам с различными РЗ в США за 12-летний период, начиная с 2001 г. Больные с АС и ПсА были объединены в одну группу и составили 14,0% общей когорты пациенток ($n=363$). Наиболее часто за 3 мес до зачатия назначали глюкокортикоиды (ГК, 73,0%) и этанерцепт (ЭТЦ, 16,0%). Однако во время беременности число женщин, продолжавших терапию, значительно уменьшилось. ГК использовали в I триместре 11,6% пациенток, во II – 8,8%, в III – 2,2%; ЭТЦ – 5,2; 5,5 и 1,9% соответственно. СУЛЬФ принимали лишь 1,7% женщин до беременности и 0,6% в III триместре. Адалimumаб (АДА) также назначали в единичных случаях. Метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб (ИНФ) не использовались. 61,0% женщин с АС или ПсА, включенных в исследование, не продолжили терапию основного заболевания при наступлении беременности. В общей группе женщин с различными РЗ с 2001 по 2012 г. отмечалась тенденция к снижению назначений ГК при беременности с 54,0 до 42,0%, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – с 15,0 до 8,0% и увеличению назначений ГИБП с 5,1 до 17,0%. К сожалению, данные об НПВП в исследовании отсутствуют.

Традиционно (с 1979 г.) риск ЛП при беременности определяли в соответствии с классификацией, разработанной американским Агентством по контролю и безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Классификация предусматривает 5 категорий риска, основанных на данных исследований на животных и у человека [40, 41]. На практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA [36]: А – риск отсутствует; В – нет доказательств риска; С – риск не исключен; D – риск доказан; X – противопоказано при беременности. Однако в декабре 2014 г. FDA, учитывая слишком схематичный характер пятибуквенной системы, опубликовало новые требования к содержанию разделов 8.1 (беременность), 8.2 (лактация) и 8.3 (репродуктивное здо-

ровые) инструкции по медицинскому применению ЛП [42]. С 30 июня 2015 г. производитель обязан указывать в инструкции обобщение всей имеющейся информации о клинических исследованиях, оценках риска и данных регистров беременностей.

Принципы назначения ЛП беременным с РЗ, влияние ЛП на фертильность, исходы беременности, потенциальные мутагенные и тератогенные эффекты ЛП подробно описаны Н.М. Кошелевой [3, 41]. В данной статье мы остановимся лишь на особенностях терапии АС. Следует уточнить, что нам удалось найти результаты только одного исследования, в котором анализировалась терапия конкретно у беременных с аксиальным СпА [43], однако приведенные ниже данные общей популяции или когорты больных с различными РЗ без конкретизации диагноза могут быть экстраполированы и на пациенток с АС.

НПВП являются препаратами первой линии при лечении АС, их длительный прием патогенетически обоснован и не имеет альтернативы, за исключением терапии ингибиторами ФНО α (иФНО α) [44]. Безусловно, не все беременные или женщины, планирующие беременность, находятся в состоянии ремиссии или низкой активности АС и могут перейти на прием НПВП в режиме «по требованию». Часть больных во время гестации продолжают нуждаться в регулярном приеме НПВП. В работе S. van den Brandt и соавт. [43], основанной на проспективном наблюдении 61 пациентки с аксиальным СпА, показано, что на момент зачатия НПВП принимали 55,7% женщин, а во время беременности — 68,9% (увеличение потребности в НПВП, наиболее вероятно, связано с отменой в ряде случаев терапии ГИБП и повышением активности заболевания на фоне гестации).

Наиболее безопасными НПВП в первых двух триместрах беременности считаются ибупрофен и диклофенак, которые по классификации FDA в этих триместрах беременности относятся к категории В [45]. Однако начиная с 30-й недели гестации, данные препараты, как и все НПВП, следует отменить из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, возникновения олигогидрамниона у плода и нарушения функции почек у новорожденного [46]. Возникновение нежелательных реакций связано с подавлением синтеза простагландинов. В артериальном протоке это приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению его функции, что в свою очередь может вызвать легочную гипертензию у плода/новорожденного.

Учитывая роль простагландинов в имплантации плодного яйца и поддержании перфузии плаценты, дискуссионной остается способность НПВП приводить к прерыванию беременности. В двух когортных популяционных исследованиях 2001 и 2003 гг. была показана связь между приемом НПВП за 30 дней до зачатия и в течение всей беременности со спонтанными выкидышами (анализировались все случаи приема НПВП независимо от диагноза, в одном из этих исследований — в дозе, эквивалентной 400–600 мг ибупрофена), причем связь с неблагоприятным исходом беременности была выше при приеме НПВП в месяц зачатия и длительности лечения более 7 дней [47, 48]. Дозонезависимое влияние различных НПВП на частоту спонтанных аборт было выявлено и в более поздней работе Н.Р. Nakhai-Pour и соавт. [49]: риск спонтанных абортов увеличивался при приеме всех НПВП, в частности, при терапии диклофенаком ОШ составило 3,1, ибупрофеном — 2,2, целекоксибом — 2,2.

Обсуждается вопрос о повышенном риске возникновения малых аномалий развития сердца на фоне приема ибупрофена на ранних сроках беременности. Однако в обзоре литературы 2012 г., посвященном безопасности терапии у беременных с различными РЗ, включая АС, указывается, что в двух исследованиях подтвержден риск развития пороков сердца у новорожденных при приеме их матерями в I триместре беременности НПВП; связь с каким-либо конкретным препаратом из этой группы не выявлена [50]. Также противоречивы данные о риске возникновения гастрошизиса при приеме ибупрофена на ранних сроках беременности: в одной работе показано 4-кратное повышение риска этой врожденной аномалии [51], в других исследованиях эта связь не подтвердилась [52, 53]. В недавно проведенных в Норвегии когортных исследованиях [54, 55] выявлено, что прием ибупрофена в I триместре беременности ассоциируется с небольшим снижением массы тела новорожденных, а терапия ибупрофеном и диклофенаком во II и III триместрах — с повышенным риском кровотечения в родах и развития астмы у детей в возрасте до 18 мес, при этом связь с пороками развития, в том числе сердца, не обнаружена.

Тем не менее в обновленных рекомендациях EULAR по применению ЛП при планировании и наступлении беременности [56] и в российских клинических рекомендациях [3] указано, что прием неселективных НПВП при необходимости контролировать активность РЗ возможен при планировании и в I–III триместрах беременности с обязательной их отменой не позднее 32-й недели гестации. При приеме этих ЛП в I триместре необходимо соблюдать осторожность. В связи с отсутствием данных о фармакологической безопасности селективных ингибиторов ЦОГ2 их прием в период планирования беременности и гестации не разрешен. А. Bergard и соавт. [57] показали, что на фоне терапии целекоксибом в III триместре беременности риск преждевременных родов повышается более чем в 3 раза.

В настоящее время проблема терапии НПВП у беременных с АС до конца не решена. В частности, требует изучения влияние различных режимов приема (постоянный, «по требованию» или исключительно «минимизированный», к которому стремятся многие беременные из-за опасения негативного воздействия препарата на плод) и дозы ЛП как на течение АС при беременности, так и на ее исходы. Кроме того, большая часть пациенток с АС до беременности принимают селективные ЦОГ2 НПВП, которые еще на этапе планирования беременности необходимо заменить неселективными НПВП. А при проблемах с фертильностью, учитывая способность НПВП подавлять овуляцию, возможно, потребуются временная отмена любых НПВП перед зачатием [3]. Все это, особенно если до момента зачатия пройдет несколько месяцев, может привести к повышению активности АС еще до наступления беременности.

У больных АС с 32-й недели беременности после отмены НПВП в качестве симптоматической терапии допускается использование парацетамола. Парацетамол как слабый ингибитор ЦОГ не приводит к нежелательным эффектам, характерным для НПВП, включая преждевременное закрытие артериального протока у плода, в связи с чем разрешен к применению на поздних сроках беременности. По классификации FDA во всех триместрах парацетамол относится к категории В, однако при длительном лечении, в том числе в III триместре, отмечено небольшое повышение риска раз-

вития астмы у детей (ОШ — 1,13, по данным систематического обзора и метаанализа) [58].

Системное применение ГК у больных АС ввиду их недостаточной эффективности при аксиальной форме рекомендовано лишь при наличии периферического артрита и внескелетных проявлений в виде локальных инъекций [44]. Однако на практике при беременности в связи с ограничением другой терапии (противопоказание к назначению НПВП в эффективных дозах, недостаточный опыт применения ГИБП) ГК включают в схему лечения. ГК короткого действия в низких дозах могут применяться в течение всей беременности, стрессовые дозы ГК при родах рекомендованы пациенткам, длительно получавшим терапию ГК [3, 56]. S. van den Brandt и соавт. [43] показали, что на момент зачатия ГК принимали 5 (4,9%) пациенток с аксиальным СпА, а в течение беременности — 15 (24,6%). ГК были рекомендованы в связи с высокой активностью АС, причем 4 пациенткам ГК были назначены в I триместре беременности, 7 — во II триместре, еще 4 — в III триместре. Несмотря на терапию ГК, высокая активность СпА по ASDAS (Me — 3,1) с повышением уровня СРБ сохранялась до конца беременности.

Пациенткам с внеаксиальными проявлениями АС (главным образом периферическим артритом) показано назначение СУЛЬФ. Препарат является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы, а использование во время беременности антагонистов фолиевой кислоты увеличивает риск формирования пороков нервной трубки, сердечно-сосудистых аномалий, орофациальных расщелин и дефектов конечностей [59]. Однако популяционные контролируемые исследования не продемонстрировали значимого увеличения врожденных пороков у детей, матери которых принимали СУЛЬФ во время беременности [41]. При беременности возможен прием СУЛЬФ во всех триместрах в дозе ≤ 2 г/сут (для предупреждения нейтропении у новорожденного) в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг/сут [3, 56]. По данным S. van den Brandt и соавт. [43], в группе из 61 беременной со СпА 8,2% пациенток принимали СУЛЬФ на момент зачатия, все они продолжили прием препарата в течение беременности.

При стойкой высокой активности АС и резистентности к терапии НПВП, СУЛЬФ и внутрисуставным инъекциям ГК показано назначение иФНО α , которые подразделяют на три структурные категории: 1) моноклональные антитела (МАТ), состоящие из Fab- и Fc-фрагментов IgG1 — ИНФ, АДА, голимумаб (ГЛМ); 2) пегилированный Fab-фрагмент МАТ — цертолизумаба пэгол (ЦЗП); 3) модифицированный ФНО-рецептор типа II, соединенный с Fc-фрагментом IgG1 — ЭТЦ. Активный трансплацентарный перенос IgG обеспечивается Fc-рецепторами (FcRn) на трофобластах. FcRn начинают экспрессироваться на трофобластах с 14-й недели беременности, в связи с чем в I триместре МАТ практически не проходят через плацентарный барьер [60]. Лечение ИНФ может быть продолжено до 16-й недели беременности в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [3] и до 20-й недели по рекомендациям EULAR [18], АДА — до 27-й и 20-й недели гестации соответственно, однако в инструкциях к этим препаратам беременность рассматривается как противопоказание к использованию. По данным U. Mahadevan и соавт. [61], изучавших концентрацию различных иФНО α у 31 беременной с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и их детей,

концентрация ИНФ в пупочной вене новорожденного составила 160% таковой в крови матери и продолжала определяться в крови ребенка в течение 2–7 мес после рождения, концентрация АДА — 153% и сохранялась на протяжении 11 нед. ЭТЦ в силу своего строения имеет меньшую по сравнению с МАТ способность к трансплацентарному переносу, его концентрация в пупочной вене составляет 4–7% таковой в материнской крови [62]. Терапия ЭТЦ возможна до 27-й недели беременности по российским рекомендациям и до 30–32-й недели беременности по рекомендациям EULAR (в инструкции к препарату беременность является противопоказанием к применению). Если по каким-либо причинам терапия ИНФ, АДА и ЭТЦ продолжается позднее указанных сроков, то вакцинация детей живыми вакцинами должна быть отсрочена до 7-месячного возраста [3, 56].

ЦЗП в связи с отсутствием Fc-фрагмента практически не транспортируется через плацентарный барьер, концентрация в пупочной вене составляет лишь 3,9% его уровня в крови матери. ЦЗП можно применять в течение всей беременности [3, 56], по классификации FDA препарат относится к категории В. Как указано в инструкции к препарату, его не следует назначать во время беременности, за исключением случаев явной необходимости.

ГЛМ в связи с недостаточностью данных в настоящее время не рекомендован во время беременности [56].

Предполагается, что терапия иФНО α не влияет на материнские и неонатальные исходы беременности. По данным систематического обзора и метаанализа, проведенного в 2017 г. F. Komaki и соавт. [63], частота преждевременных родов, спонтанных аборт и рождения детей с низкой массой тела у женщин, получавших терапию иФНО α в течение беременности по поводу различных заболеваний, выше, чем в общей популяции, но не отличается от таковой в группе женщин с теми же нозологиями, не использовавших иФНО α при гестации. Риск врожденных аномалий не был повышен ни в одной из групп.

G. Broms и соавт. [64] на основании датского (2004–2012) и шведского (2006–2012) регистров здравоохранения оценивали риск врожденных аномалий развития у детей, матери которых, страдающие хроническими воспалительными заболеваниями (ВЗК, РА, АС, ПсА, псориаз), в первой половине беременности получали различные иФНО α . В исследование вошли сведения о 1 272 424 новорожденных, среди них было 21 549 детей от матерей с хроническими воспалительными заболеваниями, не получавших иФНО α во время гестации, и 683 ребенка, матери которых использовали эту терапию. Имелась тенденция к увеличению частоты врожденных аномалий у младенцев, чьи матери страдали хроническими воспалительными заболеваниями, независимо от терапии иФНО α (4,8%), по сравнению с общей популяцией (4,2%), и у детей, матери которых использовали иФНО α (6,3%), по сравнению с детьми, матери которых не получали эти препараты (4,7%), однако различия были статистически недостоверны. Примечательно, что применение иФНО α на ранних сроках беременности не увеличивает неблагоприятные исходы беременности, что можно было бы предположить, учитывая иммунные изменения при гестации.

Как показала оценка исходов 339 беременностей у пациенток с болезнью Крона и РЗ, включая АС, получавших терапию ЦЗП, риск врожденных аномалий развития (3,5%,

О Б З О Р Ы

без четкого профиля врожденных дефектов) и невынашивания беременности (9,3–15,0%) был сравним с таковым в общей популяции (3–5,0 и 6–20,0% соответственно) [65].

Также не выявлен повышенный риск серьезных инфекционных осложнений у беременных с РА, ПсА, АС, ВЗК (всего 4961 пациентка) на фоне терапии иФНОα (n=776) по сравнению с женщинами, получавшими терапию ГК (n=2598) и БПВП (n=1587) [66].

В последнее время в литературе достаточно широко обсуждается клинический опыт использования у беременных различных иФНОα при ПсА, ВЗК, РА с описанием эффективности такой терапии и ее схем. Однако данные литературы, касающиеся пациенток с АС, очень скудные. В цитируемое выше исследование S. van den Brandt и соавт. [43], которые выявляли факторы риска обострения заболевания при беременности и оценивали эффективность терапии при обострении на фоне гестации, были включены пациентки с аксиальным СпА (n=61), 24 из которых в течение 5 мес до зачатия получали терапию иФНОα и отменили эти препараты, как только узнали о беременности («ФНО-позитивные») – 1-я группа. Во 2-ю группу вошли больные, не использовавшие иФНОα («ФНО-негативные», n=37). На момент зачатия активность АС по ASDAS_{CRP} в группах не различались, однако уровень СРБ был выше у «ФНО-позитивных» беременных: у 24,6% всех женщин была высокая активность заболевания (ASDAS_{CRP}>2,1). На фоне беременности обострение заболевания, рассматриваемое как повышение значения ASDAS_{CRP} более чем на 0,6 пункта с обязательным увеличением уровня СРБ, было выявлено у 41,7% «ФНО-позитивных» пациенток и чаще наблюдалось во второй половине беременности (в I триместре – у 1, во II триместре – у 5 и в III триместре – у 4 женщин) с максимальным повышением уровня СРБ во II триместре (в среднем через 17 нед после отмены иФНОα). Медиана ASDAS_{CRP} в 1-й группе в течение беременности варьировала от 2,4 до 2,8. Во 2-й группе обострение АС было отмечено у 13,5% больных, медиана ASDAS_{CRP} составляла 2,2–2,7, однако уровень СРБ на протяжении всей беременности был достоверно ниже, чем в 1-й группе (медиана значений СРБ не выходила за пределы нормы). Возобновление или инициация терапии во время гестации потребовалась 15 (62,5%) «ФНО-позитивным» пациенткам: 10 (41,7%) из них назначены иФНОα (ЦЗП или ЭТЦ), в том

числе 7 в комбинации с ГК; всего ГК были получали 12 (50,0%) женщин. Во 2-й группе иФНОα были назначены лишь в 1 (2,7%) случае, ГК – в 3 (8,1%). Длительность использования иФНОα авторами не уточняется. Под влиянием терапии иФНОα отмечалось достоверное снижение уровня СРБ с 18,5 до 12 мг/л, при этом значение ASDAS_{CRP} не уменьшилось. Авторы рассматривают повышенный уровень СРБ и прекращение терапии иФНОα в начале беременности как факторы риска обострения СпА (относительный риск – 0,23 и 3,1, соответственно; p<0,05 в обоих случаях), а отсутствие положительной динамики ASDAS_{CRP} при уменьшении лабораторной активности как показатель необходимости модификации индексов для определения активности СпА при беременности.

G. Genest и соавт. [67] проследили 13 беременностей у женщин с РА, ювенильным РА, АС, ПсА, ВЗК, прекративших терапию иФНОα во время гестации, и 29 беременностей у пациенток с теми же нозологиями, которые получали иФНОα в течение всей гестации. В 1-й группе обострение заболевания во время беременности или после родов было выявлено в 77,0% случаев, во 2-й – в 13,7%. Врожденных пороков развития и инфекционных осложнений у детей в обеих группах не зафиксировано. Развитие 2 случаев HELLP-синдрома на фоне высокой активности основного заболевания у пациенток 2-й группы, потребовавшее проведения КС, авторы не связывают с продолжающейся терапией.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования как безопасности терапии иФНОα, так и оптимизации ее схем при беременности.

В заключение еще раз отметим, что в настоящее время практическое здравоохранение остро нуждается в решении ряда вопросов:

- определение маркеров обострения АС на фоне беременности и после родов;
- уточнение материнских и неонатальных исходов беременности при различных вариантах течения болезни и схемах терапии;
- стандартизация терапии в период, непосредственно предшествующий зачатию;
- оптимизация взаимодействия ревматологов, акушеров-гинекологов и неонатологов, создание консультативных кабинетов (ревматолог и акушер-гинеколог).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной клинической практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА 2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abduganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(S1):10-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14

2. Браки и разводы в Российской Федерации, Федеральная служба государствен-

ной статистики [Marriages and divorces in the Russian Federation, Federal state statistics service] www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/prez_love0707.pdf

3. Кошелева НМ. Планирование беременности и наблюдение за беременными с ревматическими заболеваниями. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 380-9. [Kosheleva NM. Pregnancy planning and monitoring of pregnant women with rheumatic diseases. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 380-9.]

4. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, et

al. Reproductive trends in females with inflammatory joint disease. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 May 31;16(1):123. doi: 10.1186/s12884-016-0919-7.

5. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e297. doi: 10.1397/journal.pmed.0030297

6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects for researches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-7. (In Russ.)].

О Б З О Р Ы

- doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
7. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):96-103. [Aleksandrova EN, Novikov AA. Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):96-103. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-96-103
8. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307. [Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
9. Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*. 2016 May;148(1):13-21. doi: 10.1111/imm.12595.
10. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 2012;(1):128-36. [Sukhikh GT, Van'ko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(1):128-36. (In Russ.)].
11. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Mar;1221:80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
12. Степанова ЕО, Николаева МА, Бабаян АА и др. Роль регуляторных Т-клеток в формировании иммунной толерантности при беременности. Акушерство и гинекология. 2013;(2):24-8. [Stepanova EO, Nikolaeva MA, Babayan AA, et al. The role of regulatory T-cells in the formation of immune tolerance in pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(2):24-8. (In Russ.)].
13. Forger F, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy in patients with ankylosing spondylitis: do regulatory T cells play a role? *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):279-83. doi: 10.1002/art.24161.
14. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, et al. Pregnancy in patients with rheumatic disease: antiinflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):839-44. Epub 2004 Nov 11. doi: 10.1136/ard.2004.029538
15. Ostensen M, Husby G. Ankylosing spondylitis and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 May;15(2):241-54.
16. Ostensen M, Ostensen H. Ankylosing spondylitis — the female aspect. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):120-4.
17. Гандалоева ЗМ, Кричевская ОА, Дубинина ТВ и др. Анкилозирующий спондилит и беременность: данные пилотного исследования, основанного на анкетировании пациенток. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):208-14. [Gandaloeva ZM, Krichevskaya OA, Dubinina TV, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: data from a pilot study based on a questionnaire survey of patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):208-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-208-214
18. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356. Epub 2012 Dec 18.
19. Giannopoulos E, Gkadaris G, Kapetanakis S, et al. Ankylosing spondylitis and pregnancy: a literature review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):162-169. doi: 10.2174/1573397113666170317114857.
20. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf*. 2002;25(8):545-51.
21. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. Effects of some non steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis*. 2015; S2:117. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1062
22. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, et al. Pregnancy complications and delivery practice in women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Jun;79(6):490-5.
23. Skomsvoll JF, Baste V, Irgens LM, et al. The recurrence risk of adverse outcome in the second pregnancy in women with rheumatic disease. *Obstet Gynecol*. 2002 Dec;100(6):1196-202.
24. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritis with a specific focus on first birth. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1534-42. doi: 10.1002/art.30210.
25. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol*. 1992 Oct-Dec;28(3-4):235-7.
26. Timur H, Tokmak A, Türkmen GG, et al. Pregnancy outcome in patients with ankylosing spondylitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(15):2470-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1089432. Epub 2015 Sep 28.
27. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;(2):4-10. [Save'eva GM, Shalina RI, Kurtser MA. Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;(2):4-10. (In Russ.)].
28. Jakobsson GL, Stephansson O, Askling J, et al. Pregnancy outcomes in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide register study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1838-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207992. Epub 2015 Dec 23.
29. Ostensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum*. 1982 Feb;25(2):140-3. doi:10.1002/art.1780250204
30. Ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1212-7.
31. Marker-Hermann E, Fischer-Betz R. Rheumatic diseases and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;22(6):458-65. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283404d67.
32. Gran JT, Ostensen M. Spondylarthritis in females. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 Nov;12(4):695-715.
33. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1039.2-1039. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1604
34. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll J, et al. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1064-1071. doi: 10.1093/rheumatology/key047.
35. Lui NL, Haroon N, Carty A, et al. Effect of pregnancy on ankylosing spondylitis: a case-control study. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2442-4. doi: 10.3899/jrheum.101174. Epub 2011 Aug 15.
36. Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Чухарева НА. Проблема безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. Акушерство и гинекология. 2011;(2):4-7. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Chukhareva NA. The problem of safety of the use of drugs during pregnancy and breast-feeding. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(2):4-7. (In Russ.)].
37. Haroun T, Eudy AM, Jayasundara M, et al. Tough Choices: Understanding the medication decision-making process for women with inflammatory arthritis during pregnancy and lactation. Presented at: ACR/ARHP Annual Meeting; November 3-8, 2017; San Diego, CA. Abstract 1298
38. Panchal S, Khare M, Moorthy A, et al. Catch me if you can: a national survey of rheumatologists and obstetricians on the use of DMARDs during pregnancy. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):347-53. doi: 10.1007/s00296-012-2418-0. Epub 2012 Mar 27.
39. Desai RJ, Huybrechts KF, Bateman BT, et al. Patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatologic conditions. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1183-9. doi: 10.1002/art.39521.
40. U.S. Food and Drug Administration, Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information, 2015-01-22, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm431132.pdf>
41. Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Лекарств-

О Б З О Р Ы

- венная терапия больных ревматическими заболеваниями при беременности и лактации. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):47-63. [Kosheleva NM, Nasonov EL. Drug therapy in patients with rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):47-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-62
42. U.S. Food and Drug Administration, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Content and Format, Guidance for Industry; <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm425398.pdf>
43. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 20;19(1):64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1.
44. Эрдеc ШФ. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 75-9. [Erdes ShF. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 75-9.]
45. Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА и др. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Акушерство и гинекология. 2011;(5):82-7. [Tkacheva ON, Bevez AYU, Ushkalova EA, et al. The use of antipyretic and analgesic drugs during pregnancy: the results of the first all-Russian pharmacoepidemiological study "Epidemiology of the use of drugs in pregnant women". *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(5):82-7. (In Russ.)].
46. Иванова АА, Колбин АС. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений. Педиатрическая фармакология. 2011;8(3):58-64. [Ivanova AA, Kolbin AS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnant women: risk of adverse events. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(3):58-64. (In Russ.)].
47. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
48. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
49. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, BOard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011 Oct 18;183(15):1713-20. doi: 10.1503/cmaj.110454. Epub 2011 Sep 6
50. Adams K, Bombardier C, van der Heijde DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:59-61. doi: 10.3899/jrheum.120344.
51. Torfs CP, Katz EA, Baterson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1996 Aug;54(2):84-92.
52. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology*. 1992 Apr;45(4):353-60.
53. Werler MM, Sheeman JE, Mitchel AA. Maternal medication use and risk of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 1;155(1):26-31.
54. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013 Jul;120(8):948-59. doi: 10.1111/1471-0528.12192. Epub 2013 Mar 14.
55. Nezvalova-Henriksen K, Wood M, Spigset O, et al. Association of prenatal ibuprofen exposure with birth weight and gestational age: a population-based sibling study. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0166971. doi: 10.1371/journal.pone.0166971. eCollection 2016.
56. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17.
57. Berard A, Sheehy O, Girard S, et al. Risk of preterm birth following late pregnancy exposure to NSAIDs or COX – 2 inhibitors. *Pain*. 2018 Jan 18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001163
58. Fan G, Wang B, Liu C, et al. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov-Dec;45(6):528-533. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.014. Epub 2017 Feb 22.
59. Решетько ОВ, Луцевич КА, Клименченко НИ. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств. Педиатрическая фармакология. 2016;13(2):105-15. [Reshet'ko OV, Lutsевич KA, Klimenchenko NI. Pharmacological safety in pregnancy: principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(2):105-15. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v13i2.1551
60. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1377-85. doi: 10.1093/rheumatology/ket409. Epub 2013 Dec 17.
61. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;11(3):293-4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.030. Epub 2012 Dec 12.
62. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Jun;13(3):470-5. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.004. Epub 2013 Mar 20.
63. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor- α use in females with immune mediated disease; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:38-52. doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.004. Epub 2016 Nov 30.
64. Broms G, Granath F, Ekblom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):234-41.e1-5. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.039. Epub 2015 Sep 12.
65. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2270-8. doi: 10.3899/jrheum.140189. Epub 2015 Nov 1.
66. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ*. 2017 Mar 6;356:j895. doi: 10.1136/bmj.j895.
67. Genest G, Spitzer K, Laskin C. Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/maternal-and-fetal-outcomes-in-a-cohort-of-patients-exposed-to-tumor-necrosis-factor-inhibitors-throughout-pregnancy/>. Accessed April 10, 2018.

Поступила 10.06.2018

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.

Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты

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

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

Лихорадка чикунгунья (ЛЧ) представляет собой природно-очаговое вирусное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи комарами семейства *Aedes*. Все увеличивающиеся миграционные потоки привели к заносу инфекции в новые регионы и, следовательно, к расширению ареала болезни, включая европейские страны. Для ревматологов ЛЧ представляет несомненный интерес, в первую очередь в связи с развитием выраженного суставного синдрома (артралгии/артриты), развивающегося на всех стадиях болезни. В настоящем обзоре представлены данные об этиологии, патогенезе и эпидемиологии ЛЧ. Подробно изложена клиническая картина, методы диагностики и дифференциальная диагностика, а также основные подходы к терапии этого заболевания.

Ключевые слова: лихорадка чикунгунья; арбовирусные инфекции; артралгии; вирусный артрит; диагностика; лечение.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты. Современная ревматология. 2018;12(3):29–33.

Chikungunya fever: rheumatological aspects

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

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

Chikungunya fever (CF) is a feral nidal viral disease with the mechanism of transmission by Aedes mosquitoes. All increasing migration flows have carried brought the infection to new regions and, consequently, expanded the disease area, including European countries. CF is of undoubted interest for rheumatologists primarily due to the development of severe joint syndrome (arthralgia/arthritis) developing at all stages of the disease. This review gives data on the etiology, pathogenesis, and epidemiology of CF. It describes in detail the clinical presentations of this disease, methods for its diagnosis and differential diagnosis, as well as main approaches to its therapy.

Keywords: *chikungunya fever; arbovirus infections; arthralgia; viral arthritis; diagnosis; treatment.*

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Chikungunya fever: rheumatological aspects. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):29–33.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-29-33

Ушедший в историю XX в. ознаменовался беспрецедентно активной борьбой с инфекционными заболеваниями и серией блестящих открытий и достижений в этой области. Однако в наступившем XXI в. по-прежнему сохраняется медицинское и социальное значение инфекционных болезней. По данным ВОЗ, 25% всех летальных исходов в мире обусловлены инфекционными и паразитарными заболеваниями. С учетом роли инфекций в неинфекционной клинике этот показатель достигает 35%. Возрастающее число вновь открываемых инфекционных болезней, возрождение ликвидированных нозологических форм, установление инфекционной природы ряда заболеваний — все это стало предметом повседневного внимания врачей различных специальностей, в том числе ревматологов. В процессе эволюции инфекционной патологии возникают новые аспекты данной проблемы, требующие иных подходов к диагностике, лечению и профилактике.

Показательным примером так называемых вновь возратившихся арбовирусных инфекций, обладающих высоким артритогенным потенциалом, является лихорадка чикунгунья (ЛЧ), обусловленная одноименным вирусом, выделенным из крови лихорадящего больного во время эпиде-

мической вспышки заболевания (1952–1953 гг.) в Танзании. Название болезни произошло от слова *kungunyala*, что в переводе с языка маконде, распространенного в юго-восточной Танзании и северном Мозамбике, означает «то, что искривляет или ломает кости» и отражает внешний вид человека, страдающего от острой, мучительной боли в суставах при движении.

Этиология и эпидемиология

Возбудитель заболевания — вирус чикунгунья (ВЧ) относится к РНК-содержащим вирусам рода *Alphavirus* семейства *Togaviridae*. В результате филогенетических исследований выделены несколько геновариантов возбудителя: западно-африканский, восточно-центрально-южно-африканский и индокитайский (линия Индийского океана). Переносчики ВЧ — комары рода *Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* и др.). Основные природные очаги возбудителя находятся в субтропических регионах Африки, на островах Индийского океана и в Индокитае. Однако возрастающие объемы миграционных потоков приводят к заносу инфекции в новые регионы и, следовательно, к расширению ареала болезни. Это подтверждают многочисленные случаи заноса ВЧ на

Таблица 1. Основные «атипичные» клинические проявления ЛЧ [9]

Органы/системы	Клинические проявления
Кожа	Гиперпигментация, афтозные изъязвления, транзиторная эритема носа, генерализованная эритема, везикулярно-буллезные поражения, десквамация кожи ладоней, лихеноидные высыпания
Почки	Почечная недостаточность (может возникать или утяжеляться при назначении НПВП), нефрит
Легкие	Пневмония, дыхательная недостаточность
Желудочно-кишечный тракт	Диарея, рвота, острый гепатит (возникающий в связи с ВЧ, алкоголизмом или применением парацетамола)
Сердце	Сердечная недостаточность, аритмия, перикардит, ишемическая болезнь сердца
Нервная система	Энцефалит, менингоэнцефалит, менингеальный синдром, синдром Гийена–Барре, мозжечковый синдром, инсульт, спутанность сознания, судороги
Органы зрения	Конъюнктивит, оптический неврит, иридоциклит, эписклерит, ретинит, передний увеит
Система кровотока	Тромбоцитопения, шейная/генерализованная лимфаденопатия

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

территорию Франции, Дании, Норвегии, Чехии, Италии лицами, посетившими эндемичные по ЛЧ регионы. В России описаны 9 завозных случаев ВЧ из Индонезии, Сингапура, Индии, острова Реюньон и Мальдивских островов [1, 2]. В связи с интенсификацией международных связей, пассажирских и транспортных потоков возможно возрастание числа таких случаев. При этом органы здравоохранения могут столкнуться не только со спорадическими случаями ЛЧ у туристов или мигрантов, но и с эпидемическими вспышками заболевания, как это недавно случилось в Италии и Франции [3, 4].

Патогенез

После укуса комара происходит проникновение вируса в макроорганизм с развитием краткосрочной первичной вирусемии. В дальнейшем вирус распространяется по организму с инфицированием макрофагов, фибробластов или эндотелиальных клеток. Репликация вируса в указанных клетках ведет к лизису последних и развитию высокой вторичной вирусемии, совпадающей с длительностью лихорадочного синдрома (до 5–7 дней). Под влиянием вирусной инфекции запускается процесс иммунного ответа, сопровождающийся активацией и пролиферацией CD8+ Т-лимфоцитов, продукцией интерферонов I типа и высвобождением провоспалительных цитокинов. Примерно к 7–8-му дню формируется гуморальный ответ, обеспечивающий элиминацию вируса из крови. Однако в ряде случаев наблюдается хронизация процесса с развитием продолжительного суставного синдрома, что может быть обусловлено триггерной ролью вируса в развитии стойкого иммунного ответа. Определенное значение для поддержания воспалительного процесса имеет персистентная репликация вируса в синовиальной ткани. Ряд авторов отмечает общность клеточных и гуморальных факторов, вовлеченных в патогенез поражения суставов при ЛЧ и ревматоидном артрите (РА) [5, 6].

Клиническая картина

Инкубационный период болезни составляет от 3 до 7 дней, варьируя от 1 до 12 дней. В зависимости от длительности симптомов выделяют острую (до 14 дней), подострую (до 3 мес) и хроническую (более 3 мес) формы заболевания. В 5–25% случаев болезнь протекает асимптомно [7].

При острой форме клиническая манифестация наблюдается в 80–97% случаев с развитием классической триады – внезапно появляющейся высокой лихорадки, артралгий/артритов и кожной сыпи. Поражение суставов обычно носит симметричный и полиартикулярный (>75%) характер, развиваются скованность (91%) и синовит (70%). Чаще в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, а также лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. В 50–75% случаев наблюдается макулопапулезная сыпь, часто протекающая с зудом и преимущественной локализацией на туловище и конечностях, в отдельных

случаях возможно поражение кожи лица, ладоней и/или подошв. Другие неспецифические признаки включают генерализованные миалгии (79%), боль в спине (67%), головную боль (62%), выраженную слабость (37%) [8]. При наличии факторов риска (пожилой возраст, алкоголизм, фондовая респираторная или сердечно-сосудистая патология) возможно тяжелое течение заболевания с развитием так называемых атипичных для ЛЧ симптомов и синдромов (табл. 1).

В целом летальность при ЛЧ низкая (около 0,1%), но в тяжелых случаях она может достигать 11% [10, 11].

При *подострой* форме болезни костно-суставная система поражается у 50% больных, инфицированных ВЧ. Клинические проявления включают стойкие артралгии/артриты, бурситы, теносиновиты, утреннюю скованность и астению.

Частота *хронических* форм суставной патологии при инфицировании ВЧ колеблется от 14,4 до 87,2% [9]. Факторы риска хронизации суставного синдрома: женский пол, возраст старше 40 лет, клинически манифестная патология при острой форме (полиартрит, теносиновит), фоновые заболевания суставов (остеоартрит) и сахарный диабет. На этой стадии, как правило, отмечаются стойкие (20–40%) или рецидивирующие (60–80%) симметричные олиго- или полиартралгии различной интенсивности с преимущественным вовлечением суставов кистей, голеностопных и коленных суставов. Наблюдаются синовит (16–63%), утренняя скованность (71–89%), утомляемость (93%), астения (77–85%). Возможно развитие теносиновита, плантарного фасциита и туннельных синдромов. При обострении заболевания поражаются, как правило, одни и те же суставы. Интервал между рецидивами может составлять от 1 нед до нескольких лет. Стойкость и интенсивность симптоматики существенно влияют на качество жизни пациентов, способствуя ограничению физической активности, снижению трудоспособности и развитию депрессии [8, 9].

Диагностика

В острой стадии процесса у большинства больных отмечаются высокие показатели СОЭ и СРБ. Возможны лейкопения, лимфопения, гипокальциемия, повышение уровней креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, а также отклонения показателей, характеризующих функцию печени и почек. В отличие от лихорадки Денге (ЛД) показатели коагуляции не изменены. По данным французских авторов, у инфицированных ВЧ больных с суставной патологией криоглобулинемия встречалась в 94% случаев [12].

Подтверждение ВЧ-инфекции на ранней стадии болезни (4–7 дней) проводят с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, который позволяет выявить вирусную РНК. В последнее время для диагностики этой инфекции широкое распространение получил метод обратного-транскриптазной изотермической амплификации промежуточного цикла (RT-LAMP) высококонсервативной области гена *E1*, кодирующего оболочечный иммунодоминантный белок E1 ВЧ. По чувствительности, простоте и скорости выполнения он не только не уступает ПЦР, но и значительно превосходит ее. Также вирус может быть выделен на культурах клеток млекопитающих (Vero, С6/36) [13].

На более поздних стадиях ВЧ-инфекции чувствительность молекулярных методов снижается по причине выраженного иммунного ответа макроорганизма и, как следствие, уменьшения вирусной нагрузки. В этот период более информативным считают определение содержания IgM-антител методом иммуноферментного анализа (ELISA). Обычно IgM-антитела выявляются начиная с 5-го дня болезни и далее в течение нескольких недель вплоть до 3 мес. IgG-антитела определяют на 7–10-й день болезни и могут персистировать в течение нескольких лет. Подтверждает диагноз ЛЧ и 4-кратное нарастание титров IgG-антител в образцах парных сывороток крови, взятых как минимум с 3-недельным интервалом.

В соответствии с представленным ниже алгоритмом (табл. 2) предполагаемый диагноз ЛЧ основывается на типичной клинической картине (внезапно возникшая лихорадка с острым суставным синдромом) в сочетании с эпидемиологическими данными. Для верификации диагноза,

включая случаи атипичного течения, необходимо выполнение соответствующих лабораторных исследований.

Дифференциальная диагностика

Симптомы, типичные для острой стадии ЛЧ (лихорадка, суставной синдром, экзантема), могут наблюдаться и при других вирусных инфекциях, в частности при ЛД. В отличие от ЛЧ при ЛД лихорадка выражена в меньшей степени, кожная сыпь появляется позже (на 5–7-й день болезни), значительно чаще отмечаются одинофагия (боль в пищеводе при глотании), ретроорбитальная головная боль, кашель, рвота, диарея, абдоминальная боль, анорексия, тахикардия, нейтропения и тромбоцитопения. При инфекции, вызванной вирусом Зика, лихорадочный и суставной синдромы протекают легче, гиперемия конъюнктивы и кожная сыпь с зудом возникают чаще. Развитие такой клинической картины может быть обусловлено не только арбовирусами, но и другими вирусами (аденовирус, энтеровирус, парвовирус В19), а также бактериальными инфекциями (лептоспироз) и паразитарными заболеваниями (малярия).

Для ревматолога весьма важно разграничивать острую форму ЛЧ и системные аутоиммунные заболевания. В частности, высокая лихорадка, экзантема, артралгии/артриты, повышение уровня трансаминаз входят в симптомокомплекс болезни Стилла. По мнению экспертов Бразильского общества ревматологов, наличие лихорадочного синдрома в сочетании с поражением суставов, кожи, почек, легких, нервной системы и лимфопенией требует проведения дифференциальной диагностики между осложненной формой ВЧ-инфекции и системной красной волчанкой [9].

При подострой и хронической формах ЛЧ клиническая симптоматика также может быть аналогична таковой при ряде хронических воспалительных ревматических заболеваний. Так, при ЛЧ симметричное поражение суставов кистей, коленных и голеностопных суставов в сочетании с утренней скованностью ставит ревматолога перед необходимостью исключения ревматоидного артрита (РА). По имеющимся данным, 5–36% больных с ЛЧ и суставным синдромом удовлетворяли критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) для РА спустя 10–27 мес после возникновения инфекции [14, 15]. Дифференциальная диагности-

Таблица 2. *Диагностика ЛЧ [9]*

Критерии диагностики ЛЧ
Клинические: внезапная лихорадка >38,5 °С и острые интенсивные артралгии или артриты, не объясняемые иными причинами
Эпидемиологические: проживание в эндемичной или эпидемической зоне или посещение такой зоны за 15 дней до появления симптомов <i>либо</i> эпидемиологическая связь с подтвержденным случаем ЛЧ
Лабораторные: выделение ВЧ в культуре клеток определение ВЧ-РНК с помощью ПЦР в реальном времени определение анти-ВЧ IgM-антител 4-кратное нарастание титров анти-ВЧ IgG-антител в парных сыворотках, взятых как минимум с 10–14-дневным интервалом определение анти-ВЧ-нейтрализующих антител в сыворотке путем реакции нейтрализации бляшкообразования
Дефиниции: <i>предполагаемый случай</i> – пациент удовлетворяет клиническим и эпидемиологическим критериям <i>подтвержденный случай</i> – предполагаемый случай + один из лабораторных критериев <i>атипичный случай</i> – лабораторный критерий у больного с иными клиническими симптомами (неврологические, кожные, поражение сердца, глаз, почек, органов дыхания и т. д.; см. табл. 1)

ка осложняется возможностью обнаружения у пациентов с ЛЧ ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). При этом, несмотря на низкую частоту выявления АЦЦП, в большинстве случаев течение болезни было тяжелым [16]. Примечательно, что содержание РФ, повышенное при острой и хронической формах ЛЧ, может нормализоваться после разрешения клинической симптоматики этой инфекции.

Рентгенологические признаки поражения суставов (включая костные эрозии) встречаются у 80% лиц с артритом при хронической форме ЛЧ. Также имеются сообщения о развитии спондилоартритов у пациентов с хронической формой ЛЧ [17, 18].

Лечение

Препараты для этиотропной терапии ЛЧ отсутствуют. Лечение в основном направлено на купирование артралгий, артритов и теносиновита. В современной литературе нет данных рандомизированных исследований, позволяющих сделать однозначные выводы о тактике лечения поражения суставов при ЛЧ. Поэтому рекомендации, представленные ниже, основаны на результатах открытых исследований, описаниях серии случаев, а также мнении экспертов [19].

При острой форме заболевания основной целью терапии является ликвидация или значительное уменьшение болевого синдрома, выраженность которого при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 100 мм нередко превышает 70 мм. Препаратом выбора является парацетамол, который назначают в дозе 60 мг/кг в сутки в 4 приема (но не более 4 г/сут). В случае выраженных артралгий, рефрактерных к парацетамолу, возможно дополнительное использование опиоидных анальгетиков (трамадол, кодеин). Учитывая трудности разграничения ЛЧ и ЛД в острой стадии болезни, применение НПВП не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений. Также следует избегать приема салицилатов, так как в период острой вирусной инфекции эти препараты могут спровоцировать развитие синдрома Рея – быстропрогрессирующей угрожающей жизни острой энцефалопатии в сочетании с поражением печени. При наличии признаков невропатической боли (стреляющий, ноющий, жгучий или ледяющий характер в сочетании с зудом, онемением, парестезиями, чувством стягивания) возможно применение трициклических антидепрессантов (амитриптилин) или антиконвульсантов (прегабалин или карбамазепин) в рекомендуемых дозах.

Хотя в эксперименте было продемонстрировано ингибирующее влияние хлорохина на ВЧ-инфекцию в культуре клеток, в клинической практике аминохинолиновые препараты оказались малоэффективны в отношении как вирусной нагрузки, так и болевого синдрома. Применение глюкокортикоидов (ГК) при острой форме также не рекомендуется в связи с отсутствием положительных отдаленных результатов. Более того, при отмене ГК возрастает риск рецидива артрита или теносиновита (rebound-синдром).

Пациентам с подострой формой болезни (15 дней – 3 мес) при неэффективности вышеуказанных анальгетиков рекомендуется назначение НПВП, при этом выбор конкретного препарата лечащий врач осуществляет, исходя из своего опыта и клинического статуса больного.

V. Rosario и соавт. [20] наблюдали 514 больных ЛЧ со средней длительностью болезни 2,5 мес и в большинстве

случаев (89%) отметили хороший эффект различных НПВП (напроксен, целекоксиб, эторикоксиб). Эффективность НПВП оценивают на 7–10-й день терапии. При отсутствии эффекта применяют НПВП другой группы. При клинической эффективности и хорошей переносимости лечение НПВП продолжают несколько недель.

ГК у больных с подострой формой ЛЧ следует применять при выраженном воспалительном суставном синдроме (синовит, теносиновит) либо неэффективности НПВП, а также наличии противопоказаний к приему последних. В соответствии с рекомендациями французских экспертов, применение преднизолона 10 мг/сут в течение 5 дней с последующим снижением дозы вплоть до отмены на протяжении 10 сут показано большинству пациентов с суставным синдромом, рефрактерным к НПВП [17]. В более тяжелых клинических ситуациях начальная доза преднизолона может составлять 0,5 мг/кг/сут, при этом необходимо плавное и длительное ее снижение; общая продолжительность курса лечения не должна превышать 4 нед. После окончания терапии ГК целесообразно вновь назначить НПВП в целях профилактики rebound-синдрома [18].

Эффективность гидроксихлорохина на этой стадии четко не определена и требует дальнейшего изучения в сравнительных клинических исследованиях.

При хронической форме процесса суточная доза ГК может достигать 20 мг, а длительность лечения – 6–8 нед. Кроме того, при стойкой умеренной или выраженной боли в суставах бразильские авторы считают целесообразным применение гидроксихлорохина в дозе 400 мг/сут в течение 6 нед. При безуспешности указанных схем рекомендуется назначение метотрексата (МТ) 10 мг/нед с оценкой эффективности терапии каждые 4 нед. В случае необходимости доза МТ может быть повышена до 25 мг/нед, при этом длительность лечения должна составлять не менее 3 мес. При недостаточном эффекте МТ целесообразно добавление сульфасалазина в дозе 2–3 г/сут. Последний также применяют при плохой переносимости МТ.

Низкая эффективность терапии у больных с хронической формой ЛЧ и стойким артритом позволяет обсуждать вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по тем же схемам, что и при РА. Однако случаи применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у этих пациентов малочисленны, поэтому трудно высказать определенное мнение по этому вопросу.

При развитии ЛЧ у пациента с системным воспалительным ревматическим заболеванием, по поводу которого проводится активная терапия (гормональная, цитостатическая, ГИБП), последнюю нужно отменить на время течения острой формы инфекции и возобновить в дальнейшем.

На всем протяжении ЛЧ рекомендуются разнообразные методы реабилитации: лечебная физкультура, массаж, физиотерапия (исключая тепловые процедуры в острой фазе) и т. д.

Профилактика

Специфическая вакцинопрофилактика в настоящее время не проводится из-за отсутствия лицензированных препаратов. Неспецифическая профилактика эпидемических вспышек включает в себя мониторинг популяции переносчиков и противоэпидемические (санитарно-гигиенические) мероприятия [21].

З а к л ю ч е н и е

В настоящее время в связи с глобализацией, увеличением объемов торговли и миграционных потоков и, как следствие, более широким распространением комаров *Aedes* вероятность возникновения вспышек трансмиссивных инфекций, включая ЛЧ, существенно возрастает во всем мире, включая европейские страны [22]. Следовательно, ревматологи должны проявлять повышенную настороженность в отношении ЛЧ у больных со стойким суставным синдромом,

проживающих в эндемичных регионах или недавно оттуда вернувшихся. Широкий диапазон сходных патогенетических и клинических признаков артрита при ЛЧ и РА заслуживает несомненного внимания и требует дальнейшего изучения [23]. Важным представляется получение новой информации об эффективности и безопасности болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов у больных с хроническим артритом на фоне ЛЧ в сравнительных рандомизированных исследованиях [24].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Шелканов МЮ, Львов ДК, Колобухина ЛВ и др. Изоляция вируса Чикунгунья в Москве от приезжего из Индонезии (сентябрь 2013 г.). Вопросы вирусологии. 2014;(3):28-34. [Shchelkanov MYu, Lvov DK, Kolobukhina LV, et al. Isolation of Chikungunya virus in Moscow from a visitor from Indonesia (September 2013). *Voprosy virusologii*. 2014;(3):28-34. (In Russ.)].
2. Ларичев ВФ, Сайфуллин МА, Акиншин ЮА и др. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012;(1):35-8. [Larichev VF, Saifullin MA, Akinshin YuA, et al. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2012;(1):35-8. (In Russ.)].
3. Rezza G. Chikungunya is back in Italy: 2007-2017. *J Travel Med*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/ta004.
4. Delisle E, Rousseau C, Broche B, et al. Chikungunya outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. *Euro Surveill*. 2015 Apr 30;20(17). pii: 21108.
5. Chow A, Her Z, Ong EK, et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis*. 2011 Jan 15;203(2):149-57. doi: 10.1093/infdis/jiq042.
6. Hogeboom C. Peptide motif analysis predicts alphaviruses as triggers for rheumatoid arthritis. *Mol Immunol*. 2015;68(2 Pt B):465-75. doi: 10.1016/j.molimm.2015.09.010.
7. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol*. 2014 Oct;88(20):11644-7. doi: 10.1128/JVI.01432-14. Epub 2014 Jul 30.
8. Runowska M, Majewski D, Niklas K, Puszczewicz M. Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36(3):494-501. Epub 2018 Mar 2.
9. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 – Diagnosis and special situations. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:421-437. doi: 10.1016/j.rbre.2017.05.006. Epub 2017 Jul 25.
10. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Reunion. *Epidemiol Infect*. 2009 Apr;137(4):534-41. doi: 10.1017/S0950268808001167/
11. Jossieran L, Paquet C, Zehgnoun A, et al. Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec;12(12):1994-5.
12. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e374. doi: 10.1371/journal.pntd.0000374. Epub 2009 Feb 3.
13. Буаро МИ, Буали С, Трофимов НМ и др. Новые и вновь появляющиеся арбовирусные инфекции: лихорадка чикунгунья. Медицинские новости. 2008;(15):12-6. [Buaro MI, Buali S, Trofimov NM, et al. Emerging and re-emerging arbovirus infection: chikungunya fever. *Meditsinskie novosti*. 2008;(15):12-6. (In Russ.)].
14. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritides more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J*. 2013 Aug;89(1054):440-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131477.
15. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Jun;104(6):392-9. doi: 10.1016/j.trstmh.2010.01.011.
16. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Joint Bone Spine*. 2009 Dec;76(6):654-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.08.005.
17. Simon F, Javelle E, Cabie A, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*. 2015 Jul;45(7):243-63. doi: 10.1016/j.medmal.2015.05.007.
18. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, et al. Novel chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1493-9.
19. Marques CDL, Duarte ALBP, Ranzolin A, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:438-451. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.004. Epub 2017 Jul 22.
20. Rosario V, Munoz-Louis R, Valdez T, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol*. 2015 Jul;34(7):1285-7. doi: 10.1007/s10067-015-2979-x.
21. Маркин ВА. Лихорадка чикунгунья. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;(5):36-9. [Markin VA. Chikungunya fever. *Infeksionnyye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015;(5):36-9. (In Russ.)].
22. Региональная рамочная программа по эпиднадзору и борьбе с инвазивными видами комаров-переносчиков и возвращающимися трансмиссивными болезнями 2014–2020. ВОЗ; 2013. 35 с. [Regional framework for surveillance and control of invasive mosquito vectors and re-emerging vector-borne diseases 2014-2020. WHO; 2013. 35 p.]
23. Zaid A, Gerardin P, Taylor A, et al. Chikungunya Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Disease Management. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Apr;70(4):484-495. doi: 10.1002/art.40403. Epub 2018 Mar 23.
24. Miner JJ, Lenschow DJ. Editorial: Lessons Learned From Chikungunya in the Americas. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Apr;70(4):477-479. doi: 10.1002/art.40421. Epub 2018 Mar 13.

Поступила 18.07.2018

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.

Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки

Лила В.А.¹, Мазуров В.И.¹, Лапин С.В.², Мазинг А.В.², Мошникова А.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В обзоре представлены данные литературы о применении теста волчаночной полоски при системной красной волчанке (СКВ). Тест волчаночной полоски (ТВП) — метод прямой иммунофлюоресценции, используемый для обнаружения иммуноглобулинов и факторов комплемента в дермоэпидермальном соединении биоптатов кожи. ТВП может быть использован в качестве одного из диагностических тестов для ранней диагностики СКВ у пациентов без кожных проявлений, а также при «неполной» СКВ. Как и показатели других лабораторных исследований, результаты ТВП могут учитываться при установлении окончательного диагноза только в совокупности с другими клиническими, иммунологическими и инструментальными данными.

Ключевые слова: системная красная волчанка; прямая иммунофлюоресценция; тест волчаночной полоски; диагностика.

Контакты: Виктория Александровна Лила; liu_lo@mail.ru

Для ссылки: Лила ВА, Мазуров ВИ, Лапин СВ и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. Современная ревматология. 2018;12(3):34–39.

Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus

Lila V.A.¹, Mazurov V.I.¹, Lapin S.V.², Mazing A.V.², Moshnikova A.N.²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ²6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

The review presents the data available in the literature on the use of the lupus band test (LBT) for systemic lupus erythematosus (SLE). LBT is a direct immunofluorescence method used to detect immunoglobulins and complement factors in the dermoepidermal junction of skin biopsy specimens. LBT may be applied as one of the diagnostic tests for early diagnosis of SLE in patients without skin manifestations and in those of incomplete SLE. Like the results of other laboratory tests, those of LBT may be taken into account when establishing a final diagnosis only in conjunction with other clinical, immunological and instrumental data.

Keywords: systemic lupus erythematosus; direct immunofluorescence; lupus band test; diagnosis.

Contact: Viktoriya Aleksandrovna Lila; liu_lo@mail.ru

For reference: Lila VA, Mazurov VI, Lapin SV, et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):34–39.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся широким спектром клинических проявлений с поражением различных органов и систем организма [1]. В 90% случаев заболевание развивается у женщин детородного возраста [2, 3]. Многообразие клинических проявлений СКВ связано с гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток и формированием иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов [4]. Заболевание может протекать с поражением слизистых оболочек и кожи (фотосенсибилизация, эритематозная сыпь, дискоидные кожные изменения, алопеция, язвы в полости рта, феномен Рейно), опорно-двигательного аппарата (артралгии, артриты), почек (волчаночный нефрит), сердечно-сосудистой системы (перикардит, миокардит, эндокардит Либмана—Сакса), легких (плеврит, волчаночный пневмонит), центральной нервной системы (головная боль, судорожные приступы, психоз), конституциональными проявле-

ниями (лихорадка, общая слабость, снижение массы тела), гематологическими нарушениями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения) и т. д.

Диагноз СКВ устанавливается на основании классификационных критериев, которые включают клинические симптомы и иммунологические показатели (наличие антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК, ядерному Sm-антигену, антифосфолипидных антител и др.). Однако в связи с гетерогенностью клинической картины СКВ, особенно в ее дебюте, верификация диагноза только на основании этих критериев нередко бывает затруднительна [2]. В качестве дополнительного теста может использоваться биопсия кожно-мышечного лоскута или кожи с последующим гистологическим (иммуногистохимическим) или иммунофлюоресцентным исследованием биоптата (так называемый тест волчаночной полоски — ТВП).

Тест волчаночной полоски

ТВП — метод прямой иммунофлюоресценции, применяемый для обнаружения иммуноглобулинов и факторов ком-

плементы в биоптатах кожи [5–7]. Впервые утолщение базальной мембраны и отложение иммуноглобулинов в дермоэпидермальном слое (ДЭС) пораженной кожи у пациентов с СКВ были описаны Т.К. Burnham и соавт. в 1963 г. [8]. Независимо от них R.H. Comane [9] в 1964 г. сообщил о подобных изменениях, отметив при этом, что отложения иммуноглобулинов могут встречаться и во внешне здоровой коже у пациентов с СКВ. Отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента выявляются в виде светящейся полосы в зоне базальной мембраны, в связи с чем данный метод получил название «тест волчаночной полоски» (lupus band test). При прямой иммунофлюоресценции в ДЭС обнаруживались все основные классы иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также различные компоненты комплемента [10]. Последующие исследования подтвердили эти выводы и показали, что выявление иммуноглобулинов в нормальной коже во многих случаях является важным дифференциально-диагностическим критерием для установления диагноза СКВ и дискоидной красной волчанки.

Патогенез иммунных отложений в коже

Точные механизмы, приводящие к отложению иммуноглобулинов в ДЭС у пациентов с СКВ, неизвестны. В настоящее время рабочими считаются две гипотезы [11–13]. Согласно первой из них, отложения иммунореактантов в коже являются результатом осаждения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – по аналогии с иммунным комплексным поражением почек [13]. Эта теория могла бы объяснить предположение Н.В. Gangaram и соавт. [14] о наличии прямой корреляции между часто встречающимся сочетанием отложений IgG в коже и почках. Так, у 9 из 33 обследованных авторами больных отложения IgG выявлены и в биоптате почки, и в биоптате кожи. Альтернативная гипотеза, предложенная J.N. Gilliam [12], связывает отложение иммуноглобулинов и комплемента в ДЭС с пролиферативной активностью клеток, особенностями кровоснабжения, воздействием УФ-облучения и др.

Источником ядерных (ДНК) и цитоплазматических компонентов клеток эпидермиса могут быть поврежденные под воздействием УФ-облучения кератиноциты, которые в последующем проникают через базальную мембрану и взаимодействуют с циркулирующими антинуклеарными антителами в ДЭС [15]. Таким образом, обнаруживаемые иммуноглобулины не являются собственно антителами к базальной мембране, а представляют собой ЦИК и антитела к компонентам ядра клетки, осажденные в ДЭС. Вместе с тем клеточные компоненты поврежденных УФ-облучением кератиноцитов способны проникать через базальную мембрану и, связываясь с коллагеном IV типа, служить антигенами для образования ЦИК [10, 16].

Некоторые ядерные антигены, имеющие полианионную природу, такие как нативная ДНК, могут дополнительно индуцировать или поддерживать неспецифическое связывание с агрегатами иммуноглобулинов и белками комплемента [13]. Это может объяснять более высокую встречаемость положительного ТВП у пациентов с СКВ при биопсии открытых участков кожи, подверженных солнечному воздействию: по данным ряда исследователей, существенное различие результатов ТВП у одного и того же пациента связано с местом биопсии кожи (одномоментно на открытых и закрытых участках) [14, 17].

Таким образом, представленные теории не носят взаимоисключающего характера, а могут дополнять друг друга из-за разнообразия патогенетических механизмов СКВ.

Техника прямой иммунофлюоресценции

Методика прямой реакции иммунофлюоресценции (пРИФ) впервые подробно описана Е.Н. Veutner и соавт. [7]. Она позволяет выявлять отложения IgG, IgA и IgM, а также компонентов комплемента C1q, C4 и C3 в ДЭС биоптатов кожи больных СКВ. Поскольку интенсивность свечения существенно варьируется в зависимости от места биопсии, давности поражения и предшествующего лечения, то для обеспечения оптимальной оценки и сопоставимости результатов в диагностических и исследовательских целях необходим стандартизированный протокол. Обычно не рекомендуют выполнять биопсию поврежденной кожи лица, так как она подвержена постоянному солнечному воздействию и часто результаты оказываются ложноположительными.

Известно, что частота положительных результатов ТВП увеличивается соответственно давности поражения, поэтому для объективности результатов лучше выполнять биопсию участка кожи со свежими высыпаниями (до 4 нед). Нередко тест оказывается отрицательным при подострой кожной волчанке и СКВ у пациентов, получавших лечение, в том числе локально применявших глюкокортикоиды, поэтому при планировании биопсии рекомендуется приостановить лечение на 3–4 нед [18].

Морфологическая картина, наблюдаемая при ТВП

Отложения иммуноглобулинов в коже, видимые при малом увеличении, обычно описывают как гранулярные, пунктирные (прерывистые), линейные, нитевидные или в виде сплошной однородной полосы [19]. При положительном ТВП могут определяться все классы иммуноглобулинов, включая IgD и IgE, а также компоненты комплемента (C3, C4, C1q), мембраноатакующего комплекса, глобулярный белок пропердин, отложения фибрина [20]. Чаще всего среди иммунных включений встречаются IgM, IgG, C3-компонент комплемента, реже – IgA [21, 22].

При большем увеличении отложения иммуноглобулинов в ДЭС могут быть однородными, прерывистыми, гранулярными, линейными или нитевидными, при этом они должны иметь вид непрерывной полосы. Если полоса выглядит прерванной, то такой ТВП является менее специфичным и может выявляться при других заболеваниях – актиническом (фотохимическом) кератозе, полиморфных высыпаниях после УФ-облучения, розацеа и др.

Гранулярный тип свечения при анализе ТВП наиболее часто встречается в клинически нормальной коже у пациентов с СКВ. У некоторых больных обнаруживаются более вытянутые нитевидные включения. Однородная, хорошо очерченная полоса флюоресценции чаще всего наблюдается при хронических атрофических или гипертрофических поражениях кожи. Нитевидные включения, состоящие из коротких, близкорасположенных нитей или фибрилл, более характерны для острых отечно-эритематозных повреждений кожи [23]. Интерпретация результатов ТВП при СКВ и других заболеваниях представлена в табл. 1.

V.V. Mysorekar и соавт. [24] проводили биопсию пораженной и клинически здоровой кожи у 215 пациентов с СКВ, другими ревматическими заболеваниями, а также

Таблица 1. *Интерпретация результатов ТВП при СКВ и других заболеваниях (клинических состояниях)*

Заболевание/клиническое состояние	Характеристика ТВП
СКВ с положительным ТВП	Гранулярные или близко расположенные вертикально ориентированные отложения в ДЭС или широкая однородная полоса
Здоровая загорелая кожа	ТВП может быть положительным, но при этом полоса обычно менее интенсивная, с очаговым или прерывистым свечением
Флюоресценция коллагена и эластина дермы	Может имитировать положительный результат (артефакты выявляются при более высоком увеличении)
Буллезный пемфигоид	Ярко выраженная тонкая линейная полоса в ДЭС (наличие циркулирующих антител к базальной мембране помогает при диагностике)
Порфирия	Свечение в ДЭС менее интенсивное, чем вокруг кровеносных сосудов дермы, что прямо противоположно изменениям при СКВ
Розацеа	Редко встречаются отложения компонентов комплемента. Полоса менее интенсивная, с очаговым или прерывистым свечением
Полиморфные высыпания	Полоса менее интенсивная, с очаговым или прерывистым свечением

дискоидной красной волчанкой и прочими дерматозами, а затем с помощью ПРИФ определяли фиксированные иммуноглобулины в ДЭС. Морфологическая картина при этих заболеваниях была различной. Авторы выявили три разных типа свечения: гомогенное (в виде полосы), линейное и гранулярное (пунктирное). Гомогенное свечение, или свечение в виде широкой полосы, встречалось только при хронических атрофических или гипертрофических поражениях кожи, в то время как нитевидная полоса — при острых эритематозных высыпаниях и в клинически нормальной коже у пациентов с СКВ. Гранулярный тип свечения был выявлен лишь у пациентов с СКВ, в том числе в непораженной коже. Результаты ТВП, интенсивность окраски в ДЭС, по данным исследователей, зависят от стадии заболевания (обострение или ремиссия), наличия или отсутствия антител к двуспиральной ДНК и уровня комплемента [25]. Результаты наших наблюдений представлены в табл. 2.

В настоящее время предлагаются следующие методы оценки ТВП:

- по интенсивности свечения — оценивается в «крестах» (+) от одного до четырех; субъективная градация степени выраженности реакции зависит от опыта исследователя;
- по характеру свечения — гомогенное (в виде сплошной полосы), в виде прерывистой полосы и гранулярное;
- по виду отложений — IgA, IgM, IgG, C1q- и C3-компоненты комплемента;
- по месту отложения иммунореактантов — по ходу базальной мембраны, в ДЭС, вокруг сосудов, в сосочковом слое дермы.

Таким образом, наличие иммунофлюоресцентных отложений в ДЭС может быть использовано в качестве одного из диагностических тестов для подтверждения диагноза СКВ, в том числе и у пациентов без кожных проявлений [26]. Особую ценность данный метод представляет для диагностики ранних стадий заболевания [8].

Чувствительность и специфичность ТВП

ТВП выполняется с помощью люминесцентного микроскопа. На биоптат предварительно наносится сыворотка с

мечеными флюорохромом антителами (применяются моноспецифические люминесцентно-маркированные антитела для идентификации иммуноглобулинов и факторов комплемента). Чувствительность и специфичность теста зависят от места биопсии и используемых критериев, определяющих тест как положительный. Для правильной интерпретации результатов ТВП необходимо учитывать, из какого участка кожи получен биоптат, т. е. его локализацию (поврежденная или нормальная кожа, с открытых или закрытых участков и др.), вид отложений, морфологические особенности, яркость иммунофлюоресцентной полосы, а также данные серологических тестов и результаты ответа на терапию.

Таким образом, ТВП — это лабораторный тест, который всегда должен оцениваться в совокупности с клиническими и лабораторными (иммунологическими) данными пациента. Согласно результатам исследования R.D. Sontheimer и J.N. Gilliam [27], частота положительного ТВП в пораженной коже коррелирует с титрами антител к ДНК и активностью заболевания.

M.F. Carvalho и R.A. Coelho [28] оценили результаты исследования биоптатов клинически нормальной кожи у 210 пациентов с СКВ, дискоидной красной волчанкой и пациентов без красной волчанки. У пациентов с СКВ и положительным ТВП отмечались высокая лабораторная активность, а также более тяжелое течение заболевания по сравнению с пациентами с отрицательным ТВП: в 3 раза чаще диагностировалось поражение почек, в 3,5 раза чаще — лихорадка, в 2 раза чаще — снижение массы тела. Таким образом, положительный ТВП в клинически нормальной коже является как диагностическим, так и, возможно, прогностическим признаком СКВ, а частота положительного ТВП в пораженной коже коррелирует с титрами антител к ДНК и активностью заболевания, что было подтверждено и другими авторами [24, 27, 29].

В исследовании С. Cardinali и соавт. [21] чувствительность ТВП у пациентов с СКВ (проводилась биопсия участков неповрежденной и защищенной от солнца кожи) варьировала от 10,5 до 78,9%, а специфичность — от 47,8 до 97,8% в зависимости от используемых критериев. Наиболее

часто встречались отложения IgM (в 90% случаев в пораженной коже), реже – включения IgA. В здоровой загорелой коже примерно в 25% случаев определялось слабое прерывистое линейное или гранулярное свечение IgM и C1q-компонента комплемента в ДЭС и только в 5% – отложения IgG, IgA и C3-компонента комплемента [30, 31]. А. Reich и соавт. [19] предлагают считать ТВП положительным, если отложения IgM в поврежденной солнечному воздействию коже выявляются в виде непрерывной полосы умеренного свечения и занимают по крайней мере 50% ширины образца биоптата кожи.

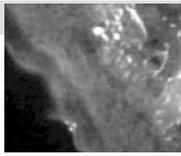
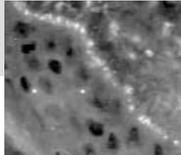
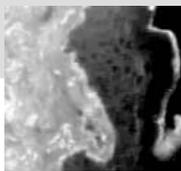
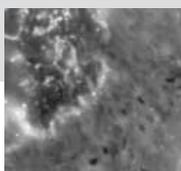
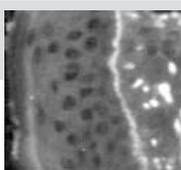
Прогностическая ценность ТВП при СКВ повышалась при обнаружении отложений C4-компонента комплемента (100%), глобулярного белка пропердина (91,3%) и IgA (86,2%) по сравнению с наличием только IgM (59%) [10]. В целом ТВП у пациентов с СКВ является положительным в 70–80% случаев в биоптатах неповрежденной кожи с открытых участков тела и в 55% случаев в биоптатах неповрежденной кожи с закрытых участков тела [14]. У пациентов с дискоидной красной волчанкой при исследовании неповрежденной кожи ТВП обычно отрицательный, а при изучении вовлеченной в патологический процесс кожи – часто положительный [10]. В то же время положительный тест может иметь прогностическое значение у больных СКВ, так как отмечена его корреляция с высокими титрами антител к двуспиральной ДНК с развитием люпус-нефрита [10, 23, 25, 32].

Диагностическое значение ТВП

У пациентов с активной СКВ и кожными проявлениями, не получающих иммуносупрессивные препараты, ТВП будет положительным в 90–100% случаев, в то время как отрицательный ТВП в биоптатах пораженной кожи свидетельствует о маловероятном диагнозе СКВ.

Чтобы оценить результаты ПРИФ, сначала необходимо исключить причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Линейные отложения или пылеобразные частицы, состоящие в основном из IgM и/или C3-компонента комплемента, можно наблюдать вдоль ДЭС в загорелой коже и при различных ревматических заболеваниях – дерматомиозите, системной склеродермии, ревматоидном артрите, а также поздней кожной порфирии, красном плоском лишае, розацеа и др. Ложноотрицательные результаты могут отмечаться при свежих высыпаниях, а также у пациентов, получавших перед выполнением биопсии местную или системную гормональную или иммуносупрессивную терапию [18]. Вероятность положительного резуль-

Таблица 2. Результаты ТВП (собственные данные)

Отрицательный результат ТВП (слева – эпидермис, справа – дерма)	
Отложения C1q-компонента комплемента (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса в неповрежденной коже (пациентка Л., 36 лет, с подтвержденным диагнозом СКВ)	
Отложения IgG (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса в неповрежденной коже (пациентка Л., 36 лет, с подтвержденным диагнозом СКВ)	
Отложения IgM (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса в неповрежденной коже (пациентка Л., 36 лет, с подтвержденным диагнозом СКВ)	
Отложения C1q-компонента комплемента (1+) по ходу базальной мембраны эпидермиса в неповрежденной коже (пациентка Р., 38 лет, с подтвержденным диагнозом СКВ)	
Отложения IgM (2+) по ходу базальной мембраны эпидермиса в неповрежденной коже (пациентка Р., 38 лет, с подтвержденным диагнозом СКВ)	

тата ТВП в неповрежденной, закрытой от солнца коже у пациентов с СКВ составляет от 50 до 90% [33]. Помимо ДЭС, иммунные отложения у пациентов с СКВ могут встречаться и в других зонах – сосочковом слое дермы, вокруг поверхностных кожных кровеносных сосудов и др. [20].

Исследование ТВП у пациентов с пораженной и интактной кожей имеет небольшое значение для дифференциальной диагностики между дискоидной, подострой кожной красной волчанкой и СКВ наряду с определением специфических антинуклеарных антител [11]. Положительный ТВП в коже, взятой из области ягодиц или с внутренней стороны плеча, с определением свечения трех и более компонентов (IgA, IgG, IgM, компоненты комплемента) также высокоспецифичны для СКВ [23].

Вместе с тем положительный ТВП при изучении биопсии нормальной кожи может иметь важное значение для ранней диагностики СКВ у пациентов без кожных проявлений, а также при «неполной» СКВ (<4 критериев SLICC) [23, 28]. Также ТВП может использоваться в качестве дифференциально-диагностического теста СКВ и

других ревматических заболеваний, при которых наблюдается экспрессия антинуклеарных антител: раннего ревматоидного артрита, системной склеродермии, дерматомиозита, смешанного заболевания соединительной ткани и др. [23, 34–36]. Согласно данным ряда исследователей, положительный ТВП имеет и прогностическое значение. Так, отложения IgG в неповрежденной, закрытой от солнца коже коррелируют с титром антител к двуспиральной ДНК, поражением почек, а также снижением выживаемости больных [23, 28, 37]. Результаты исследования R.D. Zescevic и соавт. [38] свидетельствуют о том, что чем выше индекс активности СКВ, тем чаще выявляется положительный ТВП с большим числом отложений иммуноглобулинов. Более того, почти у всех пациентов с люпус-нефритом ТВП был положительным. В то же время у пациентов с отложениями только IgM и антителами к двуспиральной ДНК отмечалось более легкое течение основного заболевания, а обнаружение C1q-компонента комплемента в сочетании с антителами к двуспиральной ДНК в сыворотке крови отражало более высокий индекс активности заболевания [32].

Заключение

Таким образом, ТВП — важный инструмент диагностики ранней СКВ. При этом для корректной интерпретации результатов исследования необходимо учитывать место биопсии (пораженная или интактная кожа, открытые или закрытые от солнечного воздействия участки), характер иммунных отложений, вид и яркость иммунофлуоресцентной полосы, результаты клинико-лабораторного обследования, а также ответ на терапию. Положительный результат теста при биопсии кожи на открытых, но неповрежденных участках кожи — чувствительный и специфичный критерий СКВ. ТВП может быть особо полезен при диагностическом поиске у пациентов с «неполной» СКВ, что в реальной клинической практике очень часто вызывает затруднения даже у опытных клиницистов. Также данный тест может иметь прогностическое значение в отношении поражения почек, активности заболевания и др. Вместе с тем ТВП — это только лабораторный тест, и для постановки правильного диагноза его результаты должны интерпретироваться с учетом данных клинических, лабораторных (иммунологических) и инструментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев СК. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–36. [Solov'ev SK Systemic lupus erythematosus. In: Nasonov EL, editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113–36.]
2. Клюквина НГ, Насонов ЕЛ. Особенности клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки. Современная ревматология. 2012;6(4):40–8. [Klyukvina NG, Nasonov EL. The clinical and laboratory manifestation of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):40–8 (In Russ.). Doi: 10.14412/1996-7012-2012-761]
3. Лиля АМ, Трофимов ЕА, Лиля 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]
4. Мазуров ВИ, редактор. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2009. 192 с. [Mazurov VI, editor. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani: rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse connective tissue diseases: a guide for physicians]. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2009. 192 p.]
5. Лапин СВ, Тотолян АА. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Санкт-Петербург: Человек; 2010. 272 с. [Lapin SV, Totolyan AA. *Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika autoimmunnykh zabolevanii* [Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases]. Saint-Petersburg: Chelovek; 2010. 272 p.]
6. Созина АВ. Клинико-иммунологические взаимосвязи при системной красной волчанке и других болезнях соединительной ткани. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007. 22 с. [Sozina AV. *Kliniko-immunologicheskie vzaimosvyazi pri sistemoi krasnoi volchanke i drugikh boleznyakh soedinitel'noi tkani*. Autoref. diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2007. 22 p.]
7. Beutner EH, Holborow EJ, Johnson GD. A new fluorescent antibody method: Mixed antiglobulin immunofluorescence or labelled antigen indirect immunofluorescence staining. *Nature*. 1965 Oct 23;208(5008):353–5.
8. Burnham TK, Neblett TR, Fine G. Immunofluorescent «band» test for lupus erythematosus. II. Employing skin lesions. *Arch Dermatol*. 1970 Jul;102(1):42–50.
9. Cormane RH. «Bound» globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1964 Mar 7;1(7332):534–5.
10. Crowson AN, Magro CM. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. *Diagn Histopathol*. 2009;15:157–85.
11. Meurer M. Immunopathology of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Springer-Verlag: Berlin; 2005. P.305–10.
12. Gilliam JN. The significance of cutaneous immunoglobulin deposits in lupus erythematosus and NZB/NZW F1 hybrid mice. *J Invest Dermatol*. 1975 Jul;65(1):154–61.
13. Meurer M, Gigli J. Interaction of DNA with the early components of complement. *J Invest Dermatol*. 1978;70:223.
14. Gangaram HB, Kong NC, Phang KS, Suraiya H. Lupus band test in systemic lupus erythematosus. *Med J Malaysia*. 2004 Dec;59(5):638–48.
15. Casciola-Rosen L, Rosen L. Ultraviolet light-induced apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus*. 1997;6(2):175–80.
16. Reich A, Meurer M, Viehweg A, Muller DJ. Narrow-band UVB induced externalization of selected nuclear antigens in keratinocytes: implications for lupus erythematosus pathogenesis. *Photochem Photobiol*. 2009 Jan–Feb;85(1):1–7. doi: 10.1111/j.1751-1097.2008.00480.x. Epub 2008 Dec 8.
17. Ahmed AR, Provost TT. The incidence of a positive lupus band test using sun-exposed and unexposed skin. *Arch Dermatol*. 1979 Feb;115(2):228–9.
18. Dahl MV. Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1983 Dec;119(12):1010–7.
19. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2011 Jan 24;7:27–32. doi: 10.2147/TCRM.S10145.
20. Sontheimer RD, Provost TT. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. P. 569–623.
21. Cardinali C, Caproni M, Fabbri P. The composition of the lupus band test (LBT) on the sun protected non lesional (SPNL) skin in patients with cutaneous lupus erythemato-

О Б З О Р Ы

- sus (CLE). *Lupus*. 1999;8(9):755-60.
22. Wojnarowska F, Bhogal B, Black MM. The significance of an IgM band at the dermo-epidermal junction. *J Cutan Pathol*. 1986 Oct;13(5):359-62.
23. Mehta V, Sarda A, Balachandran C. Lupus band test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 May-Jun;76(3):298-300. doi: 10.4103/0378-6323.62983.
24. Mysorekar VV, Sumathy TK, Shyam Prasad AL. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. *Indian Dermatol Online J*. 2015 May-Jun;6(3):172-80. doi: 10.4103/2229-5178.156386.
25. Provost TT, Andres G, Maddison PJ, Reichlin M. Lupus band test in untreated SLE patients: correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol*. 1980 Jun;74(6):407-12.
26. Burnham TK, Fine G. The immunofluorescent «band» test for lupus erythematosus. I. Morphologic variations of the band of localized immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1969 Apr;99(4):413-20.
27. Sontheimer RD, Gilliam JN. A reappraisal of the relationship between subepidermal immunoglobulin deposits and DNA antibodies in systemic lupus erythematosus: a study using the crithidia lucillae immunofluorescence anti-DNA assay. *J Invest Dermatol*. 1979 Jan;72(1):29-32.
28. Carvalho MF, Coelho RA. Lupus band test: diagnostic value in disseminated lupus erythematosus. *Acta Med Port*. 1991 Sep-Oct;4(5):242-8.
29. Burnham TK, Fine G. The immunofluorescent «band» test for lupus erythematosus. 3. Employing clinically normal skin. *Arch Dermatol*. 1971 Jan;103(1):24-32.
30. Leibold AM, Bennion S, David-Bajar K, Schleve MJ. Occurrence of positive immunofluorescence in the dermoepidermal junction of sun-exposed skin of normal adults. *J Cutan Pathol*. 1994 Jun;21(3):200-6.
31. Fabre VC, Lear S, Reichlin M, et al. Twenty percent of biopsy specimens from sun-exposed skin of normal young adults demonstrate positive immunofluorescence. *Arch Dermatol*. 1991 Jul;127(7):1006-11.
32. Liu T, Liu FR. Prognostic value of lupus band test in unexposed normal skin of patients with systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)*. 1989 Aug;102(8):620-4.
33. Halberg P, Ullman S, Jorgensen F. The lupus band test as a measure of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1982 Aug;118(8):572-6.
34. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol*. 2001 Jan;28(1):1-23.
35. Magro CM, Crowson AN. The immunofluorescent profile of dermatomyositis. A comparative study with lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 1997 Oct;24(9):543-52.
36. Shibeshi D, Blaszczyk M, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Immunopathologic findings in systemic sclerosis patients: clinical and immunopathologic relationships. *Int J Dermatol*. 1989 Dec;28(10):650-6.
37. Davis BM, Gilliam AN. Prognostic significance of subepidermal immune deposits in uninvolved skin of patients with systemic lupus erythematosus: 10 year longitudinal study. *J Invest Dermatol*. 1984 Oct;83(4):242-7.
38. Zecevic RD, Pavlovic MD, Stefanovic D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):358-60.

Поступила 31.07.2018

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.

Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно?

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С.

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

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание суставов, вызывающее стойкую боль, ограничение функции суставов, потерю трудоспособности и социальной активности. Одним из популярных методов лечения ОА являются внутрисуставные (в/с) инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК). Эта методика вошла в клиническую практику в начале 80-х годов прошлого века и получила повсеместное распространение. До настоящего времени не существует единого мнения о терапевтической ценности ГлК. Многие исследования подтверждают эффективность ГлК, причем в качестве не только симптоматического, но и структурно-модифицирующего средства. Вместе в тем в некоторых работах действие ГлК было равным эффекту плацебо (в/с введение физиологического раствора) или лишь ненамного его превосходило.

В обзоре рассмотрены механизм действия и сравнительная эффективность различных препаратов ГлК (низко- и высокомолекулярной), а также безопасность их использования в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты; обогащенная тромбоцитами плазма; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? Современная ревматология. 2018;12(3):40–52.

Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us?

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzhanova V.N., Filatova E.S.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) is a progressive joint disease that causes persistent pain, limited joint function, disability, and loss of social activity. One of the most popular OA treatment options is intra-articular (I/A) hyaluronic acid (HA) injections. This procedure was introduced into clinical practice in the early 1980s and is used universally. To date, there is no consensus on the therapeutic value of HA. Many investigations confirm that HA is effective as not only a symptomatic agent, but also a structure-modifying one. Some works also show that the effect of HA is equal or only slightly superior to that of placebo (I/A saline injection).

The review describes the mechanism of action and comparative efficacy of various (low- and high-molecular weight) HA preparations, as well as the safety of their use in real clinical practice.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid; glucocorticoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; platelet-rich plasma; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis: is it clear to us? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):40–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-40-52

Остеоартрит (ОА) – наиболее частое хроническое заболевание суставов, причина тяжелых страданий, потери трудоспособности и социальной активности сотен миллионов жителей Земли. Развитие ОА является одним из главных факторов, ухудшающих качество жизни людей старшего поколения. Хроническая суставная боль и потеря двигательной активности, связанные с ОА, способствуют прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) и системных метаболических нарушений, существенно повышая риск развития угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф [1–3].

Старение популяции развитых стран приводит к неуклонному росту числа больных ОА. Так, по данным Национального опроса, проведенного в США в 2010–2012 гг. (National Health Interview Survey, NHIS), 52,5 млн жителей

страны имеют диагноз ОА [4]. ОА стал причиной инвалидизации у 22,7 млн американцев [5]. Российские ученые приводят более «скромные» показатели распространенности этого заболевания: официальная статистика сообщает лишь о 4 млн зарегистрированных больных ОА, что составляет примерно 3% общей численности населения. Но, как показывают эпидемиологические исследования, ситуация гораздо серьезнее: ОА страдают не менее 15 млн жителей нашей страны [6, 7].

Из-за огромной распространенности ОА терапия, реабилитация и социальная поддержка таких пациентов превратились в одну из наиболее важных и актуальных проблем современной медицины. Для ее решения проводится активное изучение особенностей течения и фенотипов ОА, создаются новые лекарственные препараты и совершенствуются

уже существующие фармакологические и нефармакологические методы терапии [1–3, 8].

К сожалению, до настоящего времени не существует общепризнанной концепции лечения ОА. Особенно явно это ощущают ревматологи, в распоряжении которых имеются четкие международные и национальные рекомендации по ведению больных с такими распространенными заболеваниями, как ревматоидный артрит, спондилоартриты и подагра.

Одним из главных препятствий на пути разработки рекомендаций по лечению ОА следует признать отсутствие единого мнения ведущих экспертов о терапевтической ценности многих классов фармакологических средств, широко используемых при этом заболевании. До последнего времени не утихает дискуссия о месте при терапии ОА парацетамола, медленнодействующих противовоспалительных средств («хондропротекторов»), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опиоидов и центральных анальгетиков, глюкокортикоидов (ГК), антицитокиновых средств и др. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) [9–11], которым посвящен настоящий обзор.

Впервые препараты ГлК были использованы для лечения ОА у скаковых лошадей [12]. У людей ГлК применяется с конца 1970-х годов [13, 14]. Форма для внутрисуставных (в/с) инъекций представляет собой раствор натриевой соли ГлК – гиалуроната натрия, различного происхождения и различной молекулярной массы. Первый коммерческий препарат ГлК Хеалон (Healon) был создан в 1980 г. шведской компанией Pharmacia AB [12].

В то время препараты ГлК производили (и производят сейчас) из природного сырья. Так, для «легкого» препарата гиалган (500–750 кДа) ГлК получают из куриных гребешков, для препаратов, созданных позже, – из модифицированного животного сырья, другие препараты являются полностью синтетическими (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid, NASHA). Молекулярная масса коммерческих препаратов ГлК существенно различается: у низкомолекулярных препаратов она составляет от 0,5 до 3,5 млн Да, у высокомолекулярных – свыше 6 млн Да (последние для повышения устойчивости имеют дополнительные химические «сшивки» между молекулами) [12].

Эффективность и безопасность ГлК при ОА активно изучались в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в основном при поражении коленных суставов. Казалось бы, благодаря обилию информации должно сложиться ясное представление о достоинствах и недостатках данного метода терапии. Однако этого не произошло. По мере накопления клинического материала мнение экспертов о значении препаратов ГлК для лечения ОА существенно менялось и в настоящее время представляется достаточно противоречивым.

Механизм действия

Естественная ГлК представляет собой гидрофильную макромолекулу – биологический полимер, состоящий из десятков тысяч элементов (D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина), соединенных гликозидными связями. ГлК синтезируется многими клетками человеческого организма и входит в состав экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), выполняя функцию естественного амортизатора и

«смазки», призванной компенсировать механический стресс и обеспечивать подвижность (скольжение) биологических волокон и клеток. ГлК составляет основу синовиальной жидкости и суставного хряща, обеспечивая их взаимосвязь, упругость и устойчивость к нагрузкам. Кроме этого, ГлК – важный регулятор анаболических и иммунных процессов (взаимодействует с рецепторами хондроцитов, фибробластов и макрофагальных клеток) [12, 15].

При ОА продукция естественного гиалуронана нарушается – возникают разволокнение макромолекулы, ее фрагментация и ухудшение гидрофильных свойств. Изменение структуры ГлК связывают с ее недостаточным синтезом из-за снижения числа и метаболической активности хондроцитов, а также с быстрым разрушением на фоне хронического катаболического воспаления, что определяется активацией агрессивных ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (ММП) и гиалуронидазы [15–17].

Создатели искусственной ГлК искали замену натурального гиалуронана, некий «протез», который компенсировал бы утрату естественных вязкоэластических свойств синовиальной жидкости и предотвращал механический стресс, испытываемый пораженным суставом. Именно концепция «поддержки вязкости» (viscosupplementation) стала первым объяснением эффекта препаратов ГлК при ОА [12, 15].

Однако эта теория имеет очевидное слабое место. Действительно, непосредственно после введения ГлК выполняет функцию «протеза синовиальной жидкости», но этот эффект непродолжителен. Как чужеродное вещество искусственная ГлК подвергается биодеградации, темпы которой зависят лишь от размера молекулы и наличия химических «сшивок» между цепочками полимера. Если период «полужизни» низкомолекулярной ГлК исчисляется несколькими днями, то для NASHA он составляет максимум 4 нед, о чем заявляют сами производители этого препарата [18, 19]. Но эффект ГлК не прекращается после этого срока, напротив, он нарастает и сохраняется длительно – до 6–12 мес после курса в/с инъекций [12, 15].

Очевидно, что основное действие препаратов ГлК определяется не механическим замещением функции естественного гиалуронана, а разнообразными биологическими эффектами (рис. 1). В серии исследований, выполненных как на биологических моделях, так и с участием пациентов, была показана способность ГлК оказывать противовоспалительное, «хондропротективное» и анаболическое действие. При этом влияние ГлК на хрящ и синовию опосредуется ее взаимодействием с рядом клеточных рецепторов, таких как гиаладгерин (RHAMM), CD44 (рецептор на поверхности хондроцитов и синовиальных фибробластов), TLR 2 и 4 (toll-подобный рецептор клеток «воспалительного ответа»), а также молекулами адгезии (ICAM1), расположенными на поверхности клеток синовии. Следствием этого становятся стимуляция синтеза структурных элементов белково-полисахаридного комплекса ЭЦМ, замедление хемотаксиса иммунокомпетентных клеток и снижение продукции провоспалительных субстанций, ускорение созревания хондроцитов и подавление дифференциации остеокластов. Так, появление в синовиальной среде множества «обломков» экзогенной ГлК является мощным стимулом для усиления эндогенного синтеза естественного гиалуронана, протеогликанов и гликозаминогликанов. ГлК предотвращает активацию рецептора интерлейкина (ИЛ) 1 β , ключевого цитокина, за-

пускающего провоспалительный каскад, что опосредованно снижает образование ядерного фактора Nf-κB и продукцию фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ17 и ИЛ6, индуцируемой формы окиси азота (iNOS) и экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Важной представляется способность ГЛК снижать экспрессию и активацию агрессивных протеолитических ферментов: ADAMTS4/5, ММП1, 2, 3, 8, 9 и 13. Как видно, действие препаратов ГЛК – комплексное и сложное, она влияет на основные звенья развития ОА и может рассматриваться как важный элемент патогенетической терапии этого заболевания [12, 15, 20–24].

Эффективность препаратов ГЛК прошла строгую проверку в соответствии с принципами доказательной медицины: сравнение с плацебо (физиологический раствор) и другими активными препаратами для системного и локального лечения ОА – НПВП, ГК и обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП).

Сравнение с плацебо

Наибольший интерес для понимания истинного лечебного действия ГЛК, как и любого другого терапевтического средства, имеет сопоставление с плацебо. В 2006 г. был опубликован обзор Cochrane, посвященный оценке эффективности ГК, основанный на данных метаанализа 77 РКИ. В этих работах 17 различных препаратов ГЛК сравнивались с плацебо, приемом НПВП, в/с введением ГК, физиотерапией и иными методами. Согласно полученным данным, после курсового лечения ГЛК уменьшение боли составило 28–54%, а улучшение функции суставов – 9–32%. По заключению авторов, клинический эффект препаратов ГЛК столь же выражен, как у ГК, но сохраняется достоверно дольше. В этой работе сделан важный вывод: симптоматический эффект курсовой терапии ГК сопоставим с таким же длительным применением стандартных доз НПВП [25].

Однако позднее А. Rutjes и соавт. [26] высказали более скептическое мнение о достоинствах этого метода лечения. Авторы оценили результаты 89 исследований (всего 12 667 больных), из которых 68 были выполнены с использованием ложной терапии. В целом применение ГЛК позволяло существенно снизить выраженность боли, хотя в среднем улучшение оказалось относительно небольшим: размер эффекта -0,37 (95% доверительный интервал, ДИ -0,46, -0,28). Однако в ряде работ значимого различия между активной терапией и плацебо не получено. При этом, согласно расчетам авторов метаанализа, на фоне использования ГЛК отмечалось отчетливое повышение риска осложнений: отношение шансов (ОШ) – 1,41 (95% ДИ 1,02–1,97).

Эти выводы подтверждают и результаты метаанализа 74 РКИ, проведенного в том же году S. Colen и соавт. [27]. Они отметили, что серия инъекций ГЛК обеспечивает снижение боли в среднем на 40–50% по сравнению с исходным уровнем. Однако этот эффект достаточно умеренный, учитывая, что в/с введение плацебо уменьшало суставную боль в среднем на 30%.

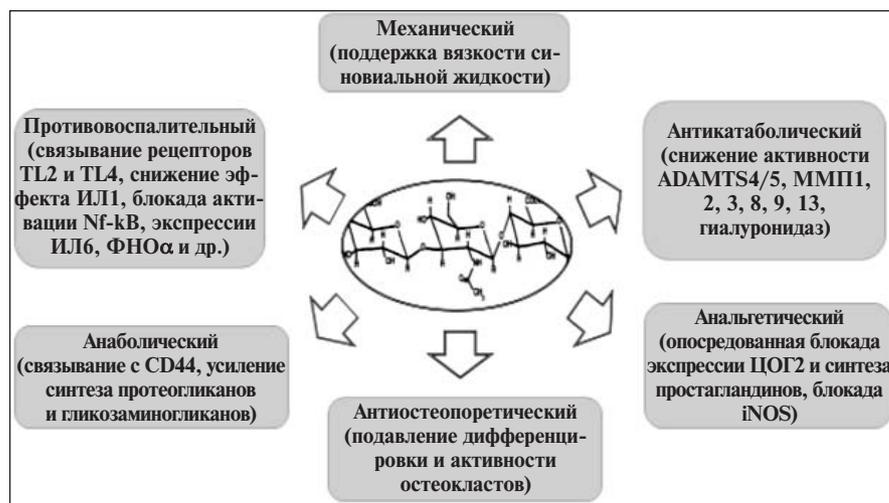


Рис. 1. Механизм действия экзогенной ГЛК

Любопытно, что несколько позже появилась работа L.E. Miller и J.E. Block [28], однозначно указывающая на преимущества препаратов ГЛК. Проведя метаанализ 29 исследований препаратов ГК, одобренных FDA (суммарно 4866 больных), авторы сделали заключение об их очевидном превосходстве над плацебо. При этом безопасность препаратов ГК и плацебо достоверно не различалась.

Недавно опубликован «метаанализ метаанализов», в которых изучалась эффективность ГЛК. К.А. Campbell и соавт. [29] рассмотрели 14 метаанализов, основанных на данных исследований, включавших 20 049 больных. Оцениваемые клинические работы имели различный уровень доказательности (от 1 до 4) и представляли собой как двойные слепые РКИ, так и нерандомизированные наблюдения. В 10 метаанализах сравнивалось действие ГЛК и плацебо; в 5 из них было подтверждено позитивное влияние активной терапии на боль, в 4 – на функцию. В целом авторы сделали вывод о наличии явных доказательств эффективности ГЛК при ОА коленного сустава, сохраняющейся до 26 нед после курса терапии, что подтверждает целесообразность использования этого средства в реальной практике.

К аналогичным выводам пришли и М. Bhandari и соавт. [30], проанализировавшие результаты 8 метаанализов эффективности ГЛК. Оценка величины эффекта зависела от критериев выбора исследований и их числа и колебалась от 0,21 (95% ДИ 0,10–0,32) до 0,43 (95% ДИ 0,26–0,60). По мнению авторов этой работы, действие ГЛК достоверно превосходит таковое плацебо и может считаться клинически значимым.

Тем не менее нельзя не отметить значительные сложности и спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГЛК. Эту проблему хорошо демонстрирует работа D. Jevsevag и соавт. [31], в которой проанализирована серия только РКИ высокого уровня доказательности: двойные слепые рандомизированные, с ясно обозначенными критериями отбора и «конечными точками» и исследуемыми группами, включавшими не менее 30 больных. Принципиальным аспектом оценки эффективности лечения в данной работе было приближение полученного результата к так называемому минимально значимому отличию (МЗО), т. е. различию в уменьшении боли и других проявлений болезни, которое реально ощущает пациент. Так, по данным предше-

ствующих исследований, МЗО для индекса WOMAC (боль, функция и скованность) составляет соответственно 8,3; 8,0 и 10,1, для ВАШ 100 мм –19,9 мм. В качестве РКИ высокого уровня доказательности были отобраны всего 14 работ, выполненных с 1998 по 2012 г., в которых ГЛК сравнивали с плацебо при ОА коленного сустава, срок наблюдения – от 4 до 52 нед. Согласно полученным данным, ГЛК превосходила контроль, но величина эффекта (т. е. отличие между полученной динамикой и МЗО) достигала лишь 29% (-0,29; 95% ДИ от -0,42 до -0,16). Динамика функции была выше, но все же недостаточна: -0,48 (95% ДИ от -0,76 до -0,20). Сделан жесткий вывод: хотя эффективность ГЛК и выше, чем плацебо, она не достигает клинически значимого уровня.

Близкие данные получили С.Е. О'Нанлон и соавт. [32], которые изучали функциональные результаты применения ГК. Проанализированы данные 18 РКИ, в которых ГЛК сопоставляли с плацебо. Суммарно активная терапия была более эффективна: по динамике WOMAC, KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcomes Score) и индекса Ликена к 6-му месяцу после курса в/с инъекций она превосходила ложное лечение. Однако стандартизированная величина эффекта указывает на весьма небольшое отличие от плацебо: -0,23 (95 % ДИ от -0,45 до -0,01).

Сложность оценки эффективности ГЛК демонстрирует одно из наиболее длительных исследований AMELIA, проведенное испанскими учеными F. Navarro-Sarabia и соавт. [33]. Период лечения составил 40 мес: за это время 306 больных с рентгенологически выраженным ОА коленных суставов (II–III стадия по Kellgren и Lawrence), разделенных на две группы, получили по четыре курса ГЛК (препарат с массой 900 кДа, 5 еженедельных инъекций на курс лечения) или плацебо. ГЛК оказалась достоверно эффективнее – число ответивших на терапию по рекомендациям Международного общества по изучению остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) составило 80,5 и 65,8% соответственно ($p=0,004$). В то же время число больных с существенным улучшением (>50% уменьшения боли или улучшения функции) отличалось лишь на 13% (65 и 52% соответственно), причем большинство больных в обеих группах были вынуждены дополнительно принимать анальгетики (71,1 и 71,7%), а существенная часть пациентов выпала из-под наблюдения (26,8 и 38,2%) по разным причинам. Любопытно, что после первого курса лечения (при оценке через 7 мес) эффективность ГЛК и плацебо не различалась: 71,1 и 67,8% ($p=0,525$).

В ряде хорошо организованных исследований, в частности в работе R.D. Altman и соавт. [34], которые сравнивали результат однократного введения NASHA и плацебо у 346 больных ОА коленного сустава, эффект ГЛК вообще оказался неприемлемо низким. При оценке ИТТ (intention-to-treat) число ответивших на терапию (больных, у которых уменьшение показателя WOMAC боль достигло >40%) в группах активной терапии и плацебо через 2 нед составило 29,1 и 36,2%, через 6 нед – 36,6 и 29,9%, через 26 нед – 29,1 и 32,2%.

Сравнение с НПВП

НПВП – надежный и простой в использовании инструмент контроля боли и воспаления при ОА. Однако эти препараты способны вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ССС и почек.

Это ограничивает возможности их применения у многих больных ОА, большинство из которых – лица пожилого возраста с множественной коморбидной патологией.

По данным серии исследований, курс в/с инъекций ГЛК обеспечивает столь же успешный контроль основных симптомов ОА, как и постоянный прием НПВП, при этом, разумеется, не вызывая системных нежелательных явлений (НЯ), характерных для последних. Так, сравнительная оценка действия этих препаратов была проведена R.R. Vannugi и соавт. [35] на основании данных 5 РКИ ($n=712$). Оба метода лечения ОА обеспечили значимое уменьшение боли в сравнении с исходным уровнем. Эффективность ГЛК и НПВП не различалась по влиянию на боль, нарушение функции и скованность через 4 и 12 нед терапии, но использование НПВП приводило к более частым НЯ со стороны ЖКТ.

Сравнению ГЛК и НПВП было посвящено РКИ R. Altman и R. Moskowitz [36]: 495 больных ОА коленного сустава получили курс из 5 инъекций препарата низкомолекулярной ГЛК либо в течение 6 мес непрерывно принимали напроксен 1000 мг/сут или плацебо. План исследования допускал использование парацетамола по требованию в качестве дополнительного обезболивающего средства. Через 26 нед наблюдения хороший клинический эффект (отсутствие боли или слабая боль) наблюдался у 47,6% больных, прошедших курс терапии ГЛК, 36,9% получавших напроксен и 33,1% – плацебо ($p<0,05$ в сравнении с плацебо). Таким образом, курсовое лечение ГЛК не уступало (и даже несколько превосходило) действие НПВП, который использовался на протяжении 6 мес.

Сравнение с ГК

В/с инъекции ГК – одно из наиболее популярных средств лечения ОА в реальной клинической практике. ГК относительно недороги (в сравнении с препаратами ГЛК) и достаточно эффективны: их однократное введение позволяет быстро уменьшить боль и воспаление, что особенно важно при наличии выраженного синовита. Однако действие ГК кратковременно и обычно продолжается ровно столько времени, сколько введенный препарат находится в пораженном суставе.

Показательны данные P. Jüni и соавт. [37], выполнивших метаанализ 13 РКИ ($n=1737$), в которых сравнивался эффект в/с инъекций ГК с плацебо. Согласно полученным результатам, существенное улучшение после однократного введения ГК сохранялось не более 4 нед. Так, через 1–2 нед после в/с инъекции ГК величина эффекта в среднем составляла 0,48, через 4–6 нед – 0,41, через 12 нед – 0,22 (т. е. была незначительной), через 26 нед – 0,07 (эффект отсутствовал). В среднем величина эффекта после применения ГК составила -0,40, (95% ДИ от -0,58 до -0,22). При этом, по мнению ведущих экспертов, повторные инъекции ГК небезопасны и даже вредны, поскольку могут вызывать повреждение связочного аппарата сустава, околосуставной остеопороз и в части случаев асептический некроз участков субхондральной кости. По современным представлениям допускается не более 2–3 инъекций в один сустав в течение года [38].

Негативные последствия длительного применения ГК при ОА демонстрирует недавнее исследование T.E. McAlindon и соавт. [39]. В этой работе 140 больных ОА в течение 2 лет каждые 3 мес получали в/с 40 мг триамцинолона или плацебо. В конце наблюдения динамика боли

(в сравнении с исходным уровнем) была ничтожной и даже более выраженной при использовании плацебо: -2,7 и -7,6 мм (по ВАШ 100 мм). Однако, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая проводилась до и после курса лечения, уменьшение толщины суставного хряща было в 2 раза больше в группе ГК: -0,21 и -0,1 мм ($p < 0,01$).

Актуальной проблемой при использовании ГК остается риск развития редких, но крайне опасных инфекционных осложнений. Так, М. Faгооq и А. Devitt [40], опросив 759 врачей из Великобритании и Ирландии, выявили 68 случаев гнойного артрита после в/с инъекций ГК. Частота этого осложнения, согласно их расчетам, составляет от 1 до 10 случаев на 10 тыс. инъекций.

Имеется ряд исследований, в которых сравнивалось действие в/с инъекций ГлК и ГК. Оценка этих работ носит спорный характер. Так, J. Rap и соавт. [41] провели метаанализ 5 РКИ ($n=1004$), в которых сравнивался эффект в/с инъекций ГлК и метилпреднизолона. Авторы не выявили достоверных различий в действии изучаемых препаратов, причем не только в ранние сроки (4 и 12 нед после введения), но и через 26 нед.

Другие результаты были получены W.W. He и соавт. [42], выполнившими метаанализ 12 РКИ ($n=1794$), в которых оценивался эффект ГлК и в/с введения различных ГК (рис. 2). Показано, что действие ГК более выражено в первые недели, однако затем оно уменьшается и значительно уступает таковому ГлК. Так, при оценке уменьшения боли через 1 мес после курса лечения эффект ГлК был хуже, чем ГК ($p=0,03$), через 3 мес он не различался ($p=0,29$), а через 6 мес был существенно выше после курса терапии ГлК ($p=0,006$).

Хорошим примером сравнения ГлК и ГК является масштабное исследование R. Leighton и соавт. [43], в котором 442 больных ОА коленного сустава получили одну в/с инъекцию NASHA или метилпреднизолона. Критерием оценки являлось число ответивших на лечение (улучшение $>40\%$ по WOMAC). Через 12 нед результат был одинаковым: число ответивших на лечение составило 44,6 и 46,2%. Однако через 26 нед, по мере уменьшения действия ГК, эффект ГлК оказался выше: 43 и 37% соответственно ($p < 0,01$). При этом нельзя не отметить, что эффективность использования NASHA была относительно невысока (улучшение достигнуто менее чем у половина больных) и не нарастала со временем.

Сравнение действия ГлК и ГК не вполне корректно, поскольку в реальной клинической практике эти препараты не являются альтернативой друг другу, а чаще всего используются последовательно или вместе. Комбинированная терапия ОА, включающая быстродействующие противовоспалительные средства и ГлК, более эффективна, чем монотерапия любым из этих препаратов. Целесообразность такой тактики лечения ОА подтверждена в работе T. Eurрау и соавт. [44]. Авторы провели метаанализ 13 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ГлК + ГК с мо-

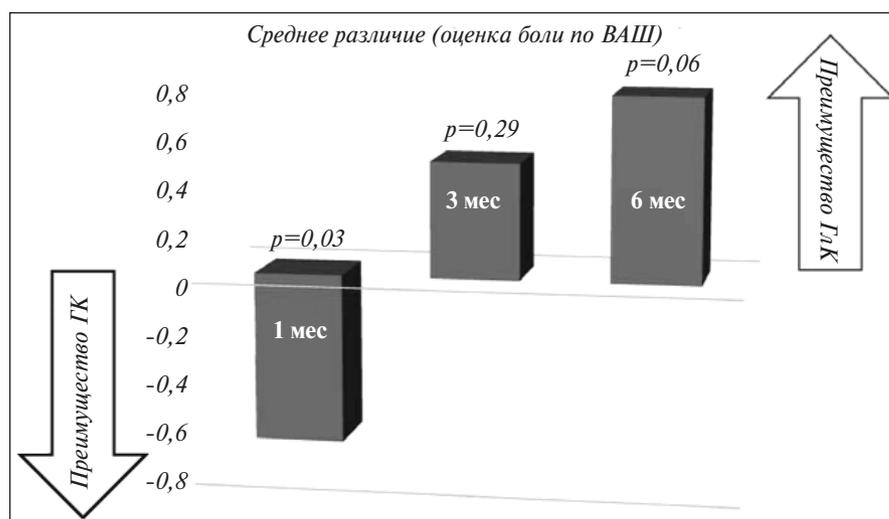


Рис. 2. Различия эффекта ГлК и ГК в зависимости от времени после инъекции: данные метаанализа 12 РКИ ($n=1794$) [42]

нотерапией ГлК. Комбинированная терапия давала лучшие результаты: среднее отличие в уменьшении боли составило через 1 мес -4,24 (95% ДИ от -6,19 до -2,29); через 2–12 мес -1,39 (95% ДИ от -1,95 до -0,82) и более чем через 1 год -1,63 (95% ДИ от -2,19 до -1,08); $p < 0,001$.

Сравнение с ОТП

В настоящее время отмечается усиление интереса к использованию при ОА различных препаратов ОТП, которые получают непосредственно из крови пациента, путем ее центрифугирования и отделения фракции, содержащей более 1 млн кровяных пластинок на 1 мл. Согласно наиболее распространенной теории, эффект ОТП определяется действием различных факторов роста, которые содержатся в тромбоцитах и выделяются при их разрушении. Факторы роста стимулируют пролиферацию хондроцитов, фибробластов и анаболические процессы, что ускоряет естественный процесс репарации поврежденного хряща [1].

Проведена серия РКИ, в которых сравнивалась эффективность в/с введения ОТП и ГлК при ОА коленного сустава. По некоторым данным, препараты ОТП могут обеспечить лучший результат, чем ГлК. Так, С. J. Meheux и соавт. [45] провели метаанализ 6 РКИ ($n=739$), в которых сравнивались эти два средства. В среднем динамика состояния была лучше у получавших ОТП, чем ГлК: если исходно уровень WOMAC боль составлял 52,4 и 52,1, то через 6 мес после курса лечения – уже 28,5 и 43,4, а через 12 мес – 28,8 и 38,1 ($p < 0,01$).

Недавно опубликован еще один метаанализ, выполненный H. F. Zhang и соавт. [46], оценившими результаты сравнения ГлК и ОТП в 13 исследованиях (10 РКИ и 3 нерандомизированных исследования, $n=1524$). Суммарно через 3 и 6 мес различий в уменьшении боли (ВАШ, мм) на фоне терапии ОТП и ГлК практически не отмечалось: -0,98 (95% ДИ от -2,55 до -0,59; $p=0,22$) и -0,82 (95% ДИ от -1,80 до -0,16; $p=0,1$) соответственно. Однако по индексу WOMAC боль разница в эффекте была достоверно больше в группе ОТП при длительном наблюдении – через 6 и 12 мес: -14,18 (95% ДИ от -26,12 до -2,23; $p=0,02$) и -15,25 (95% ДИ от -22,17 до -8,32; $p < 0,01$) соответственно.

Сравнение разных препаратов ГЛК и методов их применения

Большой интерес вызывает наличие различий в эффективности низко- и высокомолекулярных препаратов ГЛК. R.D. Altman и соавт. [47] на основании метаанализа 68 исследований пришли к заключению, что «тяжелые» препараты существенно более эффективны. Так, величина эффекта составила: при использовании ГЛК с молекулярной массой >3 млн Да -0,52 (95% ДИ от -0,56 до -0,48), от 3 до 1,5 млн Да -0,31 (95% ДИ от -0,42 до -0,2), а <1,5 млн Да лишь -0,18 (95% ДИ от -0,19 до -0,17). При этом переносимость высокомолекулярной ГЛК была лучше, чем низкомолекулярной. Близкие данные были получены в упомянутой выше работе A.W. Rutjes и соавт. [26]. По их расчетам, величина эффекта равняется: для препаратов с молекулярной массой ≥6 млн Да 0,58 (95% ДИ 0,36–0,79), <6 млн – <1,5 млн Да 0,55 (95% ДИ 0,30–0,80) и <1,5 млн Да 0,23 (95% ДИ 0,13–0,33).

Однако, по данным нескольких прямых сравнений (head to head) препаратов ГЛК, существенных различий в их эффективности не наблюдается [48, 49]. Например, P. Lee и соавт. [50] сравнили эффективность курса из 5 инъекций низкомолекулярного (750 кДа) и 3 инъекций высокомолекулярного (3 млн Да) препаратов ГЛК у 146 больных ОА коленного сустава. Действие обоих препаратов было сходным: через 12 нед уменьшение боли составило в среднем 26 и 27 мм по ВАШ.

Пожалуй, наиболее крупным исследованием, в котором сравнивали эффективность препаратов ГК, стала работа P. Jüni и соавт. [51]: 660 больных ОА в течение 12 мес получили 2 последовательных курса из 3 в/с инъекций препаратов низко-, средне- и высокомолекулярной ГЛК (последняя с наличием межмолекулярных связей). В итоге существенной разницы в эффективности препаратов не отмечено. При этом использование «тяжелого» препарата сопровождалось большей частотой локальных побочных эффектов, таких как постинъекционный отек или воспаление сустава.

Недавно W.L. Dai и соавт. [52] опубликовали результаты метаанализа 21 РКИ (n=3058), в котором сопоставлялась эффективность высокомолекулярного препарата ГЛК гилана и других препаратов ГЛК. Было показано сходство эффекта гилана и препаратов контроля. Так, суммарное различие составило: в динамике боли по ВАШ лишь -3,04 (95% ДИ от -9,13 до 3,04; p=0,33), по WOMAC боль 0,23 (95% ДИ от -0,25 до 0,7; p=0,35), по WOMAC функция -0,47 (95% ДИ от -6,81 до 5,88; p= 0,88). Аналогично не отмечено значимых различий в динамике боли (ВАШ), а также в показателях WOMAC боль и WOMAC функция в соответствии с МЗО.

Большой интерес представляет оценка действия NASHA, в частности препарата для однократного (на курс) введения, который до недавнего времени был очень популярен у российских врачей. Его эффективность изучена в работе Л.И. Алексеевой и соавт. [53]. В этом исследовании 45 пациентов с ОА коленного (n=21) или тазобедренного (n=24) сустава получили однократную инъекцию NASHA. Значимое уменьшение боли отмечено уже через 2 нед после введения препарата, а через 12 мес улучшение или значительное улучшение зафиксировано у 73,5 и 53,5% больных. Через 3 мес потребность в приеме НПВП сократилась у 65% пациентов, а к концу исследования от них полностью отказались 28% пациентов. Правда, достаточно большое число больных ОА тазобедренного сустава (7) выпали из поля зрения исследователей.

Подтверждением эффективности NASHA служит недавно опубликованный R. Leighton и соавт. [54] обзор 11 работ, в которых эта форма ГЛК сравнивалась с плацебо, другими препаратами ГЛК, ОТП и мезенхимальными клетками (7 РКИ и 4 нерандомизированных исследования). В целом авторы оценили эффективность NASHA как хорошую; в большей части клинических испытаний его эффективность была как минимум не ниже, чем контрольных препаратов. При этом общее число НЯ, наиболее частыми из которых были кратковременная боль и отечность сустава после инъекции, составляло от 5 до 18%.

Тем не менее в ряде РКИ, например в исследованиях R.D. Altman и R. Leighton [34, 43], отмечен невысокий результат NASHA. В РКИ, проведенном N.K. Arden и соавт. [55], 218 больным ОА однократно была выполнена в/с инъекция этого препарата ГЛК или плацебо. Через 6 нед число ответивших на терапию (intention-to-treat анализ, ИТТ) составило 30,6 и 26,4% в основной и контрольной группах соответственно. Правда, если в целом NASHA не превосходил плацебо, в определенных условиях он оказывал существенно лучшее действие. Так, анализ post-hoc показал его значительное преимущество в подгруппе больных, у которых на момент начала исследования не отмечалось признаков синовита («сухой сустав»): в группе активной терапии число ответивших на лечение составило 40,6%, в контрольной группе – лишь 19,7% (p=0,0084). И все же следует обратить внимание на довольно низкую эффективность NASHA, ведь даже в наиболее благоприятных условиях существенное улучшение зарегистрировано менее чем у половины больных.

Вообще при анализе хорошо организованных исследований создается впечатление, что курс ГЛК из нескольких последовательных инъекций дает более значимый и предсказуемый результат, чем однократное введение высокомолекулярных препаратов ГЛК. Трудно сказать, что является причиной этого – биологические свойства препаратов или более продолжительная терапия, которая, возможно, дисциплинирует больных и повышает эффективность комплексного лечения. Данный факт отмечен A. Concoff и соавт. [56], которые показали преимущество курсового использования препаратов ГЛК в сравнении с их однократным введением. Авторы провели метаанализ 30 исследований, в которых действие ГЛК сравнивалось с плацебо. Через 3 и 6 мес после завершения курса, состоявшего из 2–4 инъекций, отмечалось достоверное различие с плацебо в уменьшении суставной боли. При однократном введении ГЛК эта разница была недостоверной. Любопытно, что использование более 5 инъекций ГЛК на курс обеспечивало более выраженный эффект по сравнению с плацебо лишь через 6 мес, при этом существенно нарастало число НЯ.

В то же время очень длительный курс ГЛК может не иметь преимуществ в сравнении с более коротким, на что указывают T.R. Stitik и соавт. [57], оценивавшие результаты применения 3- и 5-недельных курсов низкомолекулярного препарата ГЛК (гиалган) на материале 24 РКИ (n=2168). Согласно результатам анализа, эффект курсов не различался: уменьшение боли (по ВАШ) составило -31,4 (95% ДИ от -45,5 до -17,4) и -32,2 (95% ДИ от -45,6 до -18,7) мм (p=0,916).

Повторные курсы ГЛК позволяют поддерживать и усиливать достигнутый эффект. Так, R. Altman и соавт. [58] оценили результаты повторных курсов ГЛК по данным 17 работ (7 РКИ и 10 когортных исследований). В 11 исследованиях

изучалось действие 2 курсов ГЛК, в 5 — более 2 курсов, в 1 — однократного и повторного применения этого средства. Во всех исследованиях было отмечено значимое улучшение после первого курса, которое сохранялось или нарастало при повторных курсах введения ГЛК. В среднем уменьшение выраженности боли составило около 55% в сравнении с исходным уровнем.

Структурно-модифицирующее действие ГЛК

Препараты ГЛК оказывают не только симптоматический эффект, но и могут замедлять прогрессирование ОА и существенно сдерживать разрушение сустава, что подтверждается рядом клинических исследований. Так, R. Jubb и соавт. [59] у 319 пациентов с ОА коленного сустава сравнивали влияние курсового введения препарата низкомолекулярной ГЛК (курсы по 3 еженедельных инъекции через 4 мес) и плацебо на динамику сужения суставной щели. Через год наблюдения у больных, получавших курсовое лечение ГЛК, отмечалось существенное положительное влияние на рентгенологическое прогрессирование.

Структурно-модифицирующее действие ГЛК подтверждено также I. Pasquali Ronchetti и соавт. [60], которые оценивали эффективность серии из 5 еженедельных в/с инъекций ГЛК и 3 инъекций метилпреднизолона на состояние синовиальной оболочки у 99 больных ОА. Гистологический анализ биопсийного материала, полученного при артроскопии через 6 мес после завершения курса лечения, подтвердил преимущество препарата ГЛК. Так, хотя оба метода терапии уменьшили выраженность локального воспаления, лишь ГЛК обеспечивала значимое снижение дезорганизации синовиоцитов и подавление неоангиогенеза.

Имеются несколько работ, в которых показана способность терапии ГЛК отдалить сроки эндопротезирования пораженных суставов. Так, D.D. Waddell и D.C. Bricker [61] оценивали частоту эндопротезирования у 863 больных гонартрозом, которые были несомненными кандидатами для этого вмешательства (100% имели VI стадию по Kellgren и Lawrence), но при этом получали лечение гиланом. Общее число курсов гилана составило 1978 (в среднем 1,67 курса на 1 пораженное колено). В итоге эндопротезирование было проведено лишь 19% больных. Как показало длительное наблюдение, операция была отложена у подавляющего большинства пациентов в среднем на 3,8 года.

Способность ГЛК замедлить тяжелый функциональный исход ОА продемонстрировали T. Turajane и соавт. [62]. Они наблюдали 183 пациентов с выраженным ОА коленного сустава, которым в течение 2 лет проводились повторные курсы из 3 еженедельных инъекций ГЛК. За этот период лишь 37 (20,2%) больных не ответили на терапию, и им потребовалось хирургическое вмешательство. Сопоставив стоимость эндопротезирования и лечения ГЛК, авторы пришли к выводу, что инъекционная терапия обеспечивает существенное (на 63,3%) снижение затрат на лечение больных ОА.

Итальянские ученые проследили когорту из 224 больных ОА тазобедренного сустава, которые проходили курсовое лечение в/с инъекциями гилана. За время лечения эндопротезирование потребовалось 37,5% больных; тем не менее у 92% пациентов операция была отложена на 1 год, у 75,9% — на 2 года, а у 30,8% — на 5 лет. Конечно, эти данные имеют серьезное ограничение — отсутствие контрольной группы. Однако надо учитывать, что ОА этой локализации с трудом

поддается консервативной терапии и все больные с развернутой клинической картиной рассматриваются как кандидаты для эндопротезирования. Поэтому возможность продлить период без операции на 2–3 года при помощи в/с инъекций ГЛК представляется весьма ценным результатом [63].

Применение ГЛК при разных локализациях ОА

ОА поражает многие суставы, но при всем его клиническом многообразии и особенностях течения развивается в соответствии с едиными патогенетическими закономерностями. Следовательно, терапия, которая оказалась эффективной при лечении ОА коленного сустава, может с успехом применяться при ОА других локализаций. Поэтому ГЛК активно используется при всех возможных вариантах ОА. Техника в/с введения ГЛК разработана практически для всех суставов: кроме крупных (коленные, тазобедренные, плечевые), практикуется введение этой субстанции в межфаланговые, плюснефаланговые, локтевые, височно-нижнечелюстные, крестцово-подвздошные и другие суставы, а также околоуставные структуры [64].

ГЛК также применяется при ОА тазобедренного сустава, хотя такое лечение имеет ограничения, связанные со сложностью точного введения препарата в суставную полость [65].

По данным В. Wu и соавт. [66], которые провели метаанализ 6 РКИ, в/с введение ГЛК в тазобедренный сустав обеспечивало значимое уменьшение боли и улучшение функции в сравнении с исходным уровнем. Правда, статистически значимых различий в действии ГЛК и плацебо не выявлено.

V.F. Leite и соавт. [67] выполнили метаанализ 11 РКИ (n=807), в 4 из которых ГЛК сравнивалась с плацебо, в 3 — с ГК, еще в 3 — с ОТП и в 1 — с местным анестетиком (мепивакаин). В некоторых РКИ предусматривались 3 исследуемые группы (например, ГЛК, ОТП и плацебо). Как показал анализ, ни в одном случае ГЛК не имела достоверных преимуществ перед контролем при сроках наблюдения 1, 3 и 6 мес. Число НЯ при использовании ГЛК, активного контроля и плацебо было сопоставимым. Авторы пришли к выводу о нецелесообразности широкого применения ГЛК при поражении тазобедренного сустава.

В открытых работах эффективность ГЛК при любой локализации процесса оценивается существенно выше, чем в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Например, A. Migliore и соавт. [68] позитивно оценили использование ГЛК при ОА тазобедренного сустава. Они наблюдали 2343 таких пациента, внесенных в национальный регистр, которым последовательно, в течение нескольких лет, проводились инъекции различных препаратов ГЛК в пораженные тазобедренные суставы. Критерием эффективности была потребность в НПВП: в первые 3 мес она снизилась на 48,2%, в дальнейшем отмечалось постепенное и значимое уменьшение приема этих лекарств — через 1 год на 50% и через 2 года на 61,0%.

Суставы кистей — одна из наиболее частых и характерных локализаций ОА. Имеется большой опыт использования инъекций ГЛК при этой форме ОА [69, 70]. Так, F.P. Kroon и соавт. [71] приводят данные РКИ, в 3 (n=196) из которых ГЛК сравнивалась с плацебо и в 6 (n=405) — с ГК при ОА суставов кистей. Показано, что ГЛК не имела преимуществ перед плацебо по купированию боли, наличию уплотнения, скованности и нарушения функции. ГЛК не уступала по эффек-

тивности ГК, однако применение последних давало более быстрый и более выраженный в первые недели результат.

Опубликован метаанализ, посвященный оценке действия ГлК при ОА большого пальца кисти (первый запястно-пястный сустав, *art. carpometacarpea pollicis*). S. Trellu и соавт. [72] проанализировали данные 6 РКИ (n=428), в которых сопоставлялся эффект в/с инъекций ГлК, ГК и плацебо при этой локализации поражения. При сравнении с плацебо в/с введение ГлК не показало достоверного различия в уменьшении боли, но достоверно улучшало функцию. Различия между действием ГлК и ГК не отмечено при оценке через 12 нед, однако через 24 нед эффект ГлК становился более отчетливым – стандартизированный средний «ответ» составил 1,44 (95% ДИ 0,14–2,74).

Препараты ГлК активно используются при ОА плеча, а также при встречающемся гораздо чаще поражении около-суставных мягких тканей (тендинит сухожилий мышц вращающей манжеты).

L. Osti и соавт. [73] изучили результаты 11 РКИ (n=1102), в которых оценивались возможности применения ГлК при боли в плече, связанной с поражением сухожилий ротаторов. Это были весьма разнородные данные: применялись 7 разных препаратов, на курс от 1 до 5 инъекций в/с или субакромиально под контролем УЗИ. Несмотря на это, по мнению авторов, общий анализ подтвердил, что применение ГлК эффективно уменьшает боль и улучшает функцию при боли в плече.

Однако в самом крупном РКИ, в котором изучалась эффективность ГлК при боли в плече, получены спорные результаты [74]. В этом исследовании участвовали 660 пациентов с хронической болью в плече, вызванной ОА и/или поражением связок. Всем больным было выполнено 3 или 5 в/с инъекций низкомолекулярной ГлК либо 5 инъекций плацебо. Суммарно эффект ГлК оказался выше: среднее различие с действием плацебо при 3 инъекциях составило $4,2 \pm 2,0$ мм, при 5 инъекциях – $5,1 \pm 2,0$ мм по ВАШ (в обоих случаях $p < 0,05$). Однако результат отчетливо зависел от характера патологии. Если причиной боли в плече был ОА гленоумерального сустава, то различия были достоверными: $7,5 \pm 2,5$ и $7,8 \pm 2,5$ мм по ВАШ соответственно (в обоих случаях $p < 0,01$). Но если боль была связана с поражением сухожилий ротаторов плеча, то результат практически отсутствовал: $-1,2 \pm 3,4$ и $1,2 \pm 3,2$ мм по ВАШ (нет различий с плацебо).

Имеются данные о возможности использования ГлК при лечении ОА голеностопного сустава [75–77]. Оценка применения ГлК при этой локализации ОА была проведена Т.В. Faleiro и соавт. [78]. Авторы изучили данные 5 РКИ (n=170), в которых сравнивалась эффективность в/с введения ГлК, плацебо и физиотерапии. В целом инъекции ГлК позволяли существенно уменьшить боль и улучшить функцию. Однако в 3 работах, в которых в качестве контроля использовалось плацебо, данные были сомнительны: преимущество ГлК отмечалось лишь по отдельным «конечным точкам» и в отдельные периоды наблюдения (от 2 нед до 6 мес).

ГлК используется и для лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава, которая может рассматриваться как проявление ОА. М.А. Moldez и соавт. [79] представили метаанализ 7 РКИ, посвященных сравнению ГлК с плацебо и ГК. Согласно полученным данным, по эффективности ГлК не отличалась от ГК у таких пациентов. Лишь в одном

исследовании, в котором проводилось сравнение с плацебо, показано преимущество ГлК.

Вопросы безопасности

Препараты ГлК в целом хорошо переносятся. По данным постмаркетинговых исследований низкомолекулярного препарата гиалган (1987–2010 гг.), примерно из 6,5 млн больных, получивших курсовое лечение этим препаратом, лишь у 997 (0,01%) развились побочные эффекты [80]. При этом большинство подобных эпизодов было связано с кратковременными послеинъекционными осложнениями (боль в месте введения, локальный отек и др.), не представлявшими угрозы для здоровья [48].

F. Kempf и соавт. [81] проанализировали частоту осложнений при использовании гиалана у 4253 пациентов (всего 12 699 инъекций, выполненных 840 врачами). Местные НЯ были отмечены у 180 (4,2%) пациентов, наиболее частыми были внутрисуставной выпот (2,4%), отек сустава (1,3%), артралгии (1,2%) и стойкая эритема в области инъекции (0,3%). При этом практически все эти осложнения носили умеренный характер.

Однако встречаются и более серьезные НЯ. В литературе имеется немало сообщений о развитии острого синовита после в/с введения ГлК (псевдосептический артрит). Причиной острой воспалительной реакции, по-видимому, является локальная иммунная реакция на ГлК или продукты ее распада, что сопровождается миграцией макрофагов и нейтрофилов, выбросом провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также активацией компонента. Предполагалось также, что ГлК может стать центром кристаллизации пирофосфата кальция с развитием псевдоподагрической атаки, что, однако, в большинстве случаев не подтверждается пробами синовиальной жидкости [82–89].

Псевдосептический артрит – неприятное, но не угрожающее жизни осложнение. Курс локальной и системной противовоспалительной терапии приводит к разрешению синовита в течение нескольких дней. В некоторых случаях в/с инъекции ГлК могут вызвать развитие опасных НЯ, например септический (гнойный) артрит [90–92]. Хотя это крайне редкая патология, врач не должен забывать о необходимости пунктуального соблюдения правил асептики при проведении в/с инъекций.

Препараты ГлК для в/с инъекций представляют собой вязкую и плотную субстанцию. Эти инъекции должен выполнять лишь хорошо обученный, опытный специалист, поскольку ошибки при околосуставном введении препаратов ГлК могут привести к развитию болезненного инфильтрата и отсутствию положительного эффекта лечения.

Особенно сложны для выполнения инъекции ГлК в суставы, в которых обычный физикальный осмотр и учет соответствующих анатомических ориентиров не позволяют точно определить положение иглы (например, тазобедренный сустав). Существенно повысить точность введения препарата, по мнению многих экспертов, позволяет УЗИ. Целесообразность применения УЗИ-контроля доказали А. Migliore и соавт. [93], которые располагают одним из наиболее крупных регистров в/с введений при ОА тазобедренного сустава.

Интересные данные приводят D.J. Berkoff и соавт. [94]. Они провели обзор 13 работ, в которых сопоставлялась точность пункции коленного и плечевого сустава при обычном доступе с использованием анатомических ориентиров и под

контролем УЗИ. Точную позицию иглы после пункции определяли с помощью УЗИ, рентгенографии и МРТ. Правильное положение иглы в полости сустава наблюдалось в 39–100% случаев при обычной пункции и в 63–100% случаев при применении инструментального контроля. В целом проведение в/с инъекции с использованием УЗИ давало более высокий процент «попаданий», чем при обычной пункции: 96,7 против 81,0 ($p < 0,001$) для колена и 97,3 против 65,4% ($p < 0,001$) для плеча.

Российский опыт применения ГЛК

Одним из популярных в России препаратов ГЛК является Синокротм®, который представлен тремя продуктами: Синокротм® с молекулярной массой 1,6 млн Да (5 еженедельных в/с инъекций на курс), Синокротм® форте с молекулярной массой 2,1 млн Да (3 еженедельные в/с инъекции на курс) и Синокротм® форте ONE с молекулярной массой 2,1 млн Да. Последние два препарата имеют особенности химической структуры (поперечные связи между цепочками гиалуроната), что обеспечивает более длительное сохранение эффекта после введения.

Синокротм® не уступает другим препаратам ГЛК как с низкой, так и высокой молекулярной массой, что было подтверждено М.Р. van den Bekeгом и соавт. [95], изучавшими эффективность разных препаратов ГЛК у 120 больных ОА тазобедренного сустава. Было показано, что повторные курсы введения препарата позволили не только существенно улучшить состояние пациентов и снизить потребность в НПВП, но и избежать эндопротезирования более чем в половине случаев при наблюдении в течение 3 лет.

В нашей стране накоплен большой позитивный опыт применения этого препарата в реальной клинической практике [96–98]. Имеется серия исследований, подтверждающих его эффективность и хорошую переносимость. Л.К. Пошехонова и соавт. [99] сравнивали эффект комбинированного лечения, включавшего Синокротм® (5 еженедельных в/с инъекций) и хондроитина сульфат (ХС), и только приема ХС у 60 больных ОА коленного сустава. Комбинированная терапия характеризовалась существенно лучшим результатом: улучшение достигнуто в основной группе у 100% пациентов, в контрольной у 86,6%. При этом отмечена достоверная разница в уменьшении боли в покое и при движении.

А.С. Михайлова и соавт. [100] указывают на преимущество терапии препаратом Синокротм® форте (3 еженедельные в/с инъекции) в сравнении с другим препаратом ГЛК — ферматроном (5 еженедельных инъекций). Особенностью этого исследования, включавшего 105 больных ОА, стала

оценка эффективности препаратов в зависимости от наличия ожирения. Так, у больных с ожирением при использовании Синокротм® форте через 6 мес улучшение (>20% от исходного уровня) наблюдалось в 86,6% случаев, а после курса терапии ферматроном — лишь в 32,0% ($p < 0,05$).

В.П. Терещенков и соавт. [101] представили положительный опыт применения препарата Синокротм® у 240 больных ОА коленного сустава: уменьшение боли по ВАШ после 5 еженедельных в/с инъекций в среднем составило 74,8%, прекратили прием НПВП 21% больных и снизили дозу этих препаратов 79%.

А.Г. Шушарин и соавт. [102] использовали Синокротм® в качестве основного компонента комплексного лечения ОА тазобедренного сустава и посчитали его действенным средством лечения данной патологии.

Заключение

Таким образом, мнения экспертов о терапевтической ценности ГЛК существенно различаются. Причина этого очевидна: по данным исследований с высоким уровнем доказательности, преимущество дорогостоящих препаратов ГЛК в сравнении с плацебо (дешевый физиологический раствор) не столь велико. Однако этот феномен определяется не столько низким эффектом ГЛК, сколько высоким эффектом плацебо. На это указывают многие ведущие эксперты, в частности R.D. Altman и соавт. [103], которые провели специальный метаанализ эффективности в/с введения физиологического раствора при ОА.

Тем не менее, на наш взгляд, есть убедительные доказательства симптоматического и достаточно веские доказательства структурно-модифицирующего действия препаратов ГЛК. Это оправдывает их широкое использование для лечения ОА, по крайней мере коленного сустава. Собственно, так рассуждают многие ведущие эксперты, занимающиеся проблемой ОА. Например, использование ГЛК заняло важное место в известном алгоритме лечения ОА коленного сустава, разработанном международной группой ESCEO [104]. В то же время недавно (в 2014 г.) эксперты OARSI отнесли применение препаратов ГЛК к методам с «неопределенной целесообразностью» («*treatments of uncertain appropriateness*») [105].

Разумеется, не следует ожидать от ГЛК, как и от любого другого лекарственного средства, 100% эффективности и абсолютной безопасности. Однако имеется контингент пациентов, у которых применение ГЛК может быть очень эффективным при выраженных функциональных нарушениях и даже оказаться единственной возможностью избежать дорогостоящего хирургического лечения.

Препараты ГЛК в лечении ОА (общие положения)

- Препараты ГЛК при введении в полость пораженного сустава оказывают комплексное биологическое действие, приводящее к стимуляции анаболических процессов и подавлению воспаления.
- Собственно заместительное действие («протез синовиальной жидкости») представляется не столь существенным, поскольку время биодегенерации экзогенной ГЛК составляет даже для наиболее «тяжелых» синтетических препаратов около 4 нед.
- Существуют серьезная доказательная база симптоматического эффекта ГЛК при ОА. В то же время в ряде исследований препараты ГЛК не имели существенных различий с плацебо (в/с введение физиологического раствора) или эти различия были невелики.

- Курсовое использование препаратов ГЛК по эффективности не уступает в/с введению ГК или постоянному приему НПВП, при этом эффект ГЛК более длительный.
- Имеются данные, что повторные курсы ГЛК способны замедлять развитие ОА и отдалять необходимость эндопротезирования суставов.
- Методика в/с введения ГЛК разработана для всех суставов. Получено подтверждение положительного действия ГЛК при поражении тазобедренных, голеностопных, плечевых, височно-нижнечелюстных и других суставов. Однако наибольшая доказательная база имеется для лечения ОА коленных суставов.
- ГЛК хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты. Наиболее серьезными из них являются псевдосептический и септический артрит (последний возникает очень редко). Локальные осложнения более характерны для высокомолекулярной ГЛК.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каратеев АЕ, Лиля АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):70-81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81
2. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
3. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
4. Barbour KE, Hootman JM, Helmick CG, et al. Meeting physical activity guidelines and the risk of incident knee osteoarthritis: a population-based prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):139-46. doi: 10.1002/acr.22120.
5. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am J Manag Care*. 2009 Sep;15(8 Suppl):S223-9.
6. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность 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
7. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. [Folomeeva OM, 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
8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеярова НГ, Пьяных СЕ. Новые возможности в терапии остеоартроза. Справочник поликлинического врача. 2015;(6-8):4-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, Pyanykh SE. New opportunities in the treatment of osteoarthritis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2015;(6-8):4-7. (In Russ.)].
9. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;8(3):73–6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Ratsional'naya farmakoterapiya. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73–6. (In Russ.)]. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
10. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008. Epub 2015 Dec 2.
11. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018 Feb 16;7(1):6. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3.
12. Iannitti T, Lodi D, Palmieri B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis Focus on the Clinical Use of Hyaluronic Acid. *Drugs R D*. 2011;11(1):13-27. doi: 10.2165/11539760-000000000-00000.
13. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974 Oct;22(8):731-6.
14. Namiki O, Toyoshima H, Morisaki N. Therapeutic effect of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1982 Nov;20(11):501-7.
15. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
16. Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):70–6.
17. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006 Mar;106(3):818-39.
18. Lindqvist U, Tolmachev V, Kairemo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(8):603-613.
19. Edsman K, Hjelm R, Lärkner H, et al. Intra-articular Duration of Durolane after Single Injection into the Rabbit Knee. *Cartilage*. 2011 Oct;2(4):384-8. doi: 10.1177/1947603511400184.
20. Creamer P, Sharif M, George E, et al. Intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee: an investigation into mechanisms of action. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(2):133–40.
21. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):516–25.
22. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Dec;465:241-8.
23. Yasuda T. Nuclear factor-kappaB activation by type II collagen peptide in articular chondrocytes: its inhibition by hyaluronan via the receptors. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1116–23.
24. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1

О Б З О Р Ы

- alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions*. 1992;37(1-2):155-6.
25. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321
26. Rutjes AW, Jü ni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
27. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs*. 2012 Aug 1;26(4):257-68. doi: 10.2165/11632580-000000000-00000.
28. Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. doi: 10.4137/CMAMD.S12743.
29. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015 Oct;31(10):2036-45.e14. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030. Epub 2015 May 19.
30. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Sep;9(9):231-246. doi: 10.1177/1759720X17729641. Epub 2017 Sep 12.
31. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743.
32. O'Hanlon CE, Newberry SJ, Booth M, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Nov 4;5(1):186.
33. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957-62. doi: 10.1136/ard.2011.152017. Epub 2011 Aug 17.
34. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Aug;12(8):642-9.
35. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14.
36. Altman R, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2203-12.
37. Jü ni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 22;(10):CD005328. doi: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
38. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
39. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
40. Farooq M, Devitt A. Perceived efficacy and risks of infection following intra-articular injections: a survey of orthopaedic surgeons. *Ir J Med Sci*. 2005 Jan-Mar;174(1):26-32.
41. Ran J, Yang X, Ren Z, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid and methylprednisolone for pain management in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018 May;53:103-110. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.065. Epub 2018 Mar 21.
42. He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar;39:95-103. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.01.087. Epub 2017 Jan 27.
43. Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):17-25. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.009. Epub 2013 Nov 1.
44. Euppaya T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, et al. Effects of hyaluronic acid combined with anti-inflammatory drugs compared with hyaluronic acidalone, in clinical trials and experiments in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Sep 6;18(1):387. doi: 10.1186/s12891-017-1743-6.
45. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2016 Mar;32(3):495-505. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.005. Epub 2015 Oct 1.
46. Zhang HF, Wang CG, Li H, et al. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Mar 5;12:445-453. doi: 10.2147/DDDT.S156724. eCollection 2018.
47. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*. 2016 Aug;44(8):2158-65. doi: 10.1177/0363546515609599. Epub 2015 Nov 17.
48. Atay T, Aslan A, Baydar ML, Ceylan B, Baykal B, Kirdemir V. The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008 Aug-Oct;42(4):228-33.
49. Kotevoglou N, Iyibozkurt PC, Hiz O, et al. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2006 Feb;26(4):325-30. Epub 2005 Jun 15.
50. Lee P, Kim Y, Lim Y, et al. Comparison between High and Low Molecular Weight Hyaluronates in Knee Osteoarthritis Patients: Open-label, Randomized, Multicentre Clinical Trial. *J Int Med Res*. 2006 Jan-Feb;34(1):77-87.
51. Jü ni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3610-9.
52. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, et al. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2018 Apr 4. doi: 10.1055/s-0038-1641142. [Epub ahead of print]
53. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Зайцева ЕМ и др. Результаты многоцентрового годовичного исследования препарата Дюролан. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2011;37(1):50-7. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Zaitseva EM, et al. The results of a multicenter annual study of the drug Duralan. Effektivnaya farmakoterapiya. *Revmatologiya. Travmatologiya. Ortopediya*. 2011;37(1):50-7. (In Russ.)].
54. Leighton R, Fitzpatrick J, Smith H, et al. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol*. 2018 May 21;10:43-54. doi: 10.2147/OARRR.S162127. eCollection 2018.
55. Arden NK, Akermark C, Andersson M, et al. A randomized saline-controlled trial of

- NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):279-86. doi: 10.1185/03007995.2013.855631. Epub 2013 Nov 5.
56. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2017 Dec 21;18(1):542. doi: 10.1186/s12891-017-1897-2.
57. Stitik TP, Issac SM, Modi S, et al. Effectiveness of 3 Weekly Injections Compared With 5 Weekly Injections of Intra-Articular Sodium Hyaluronate on Pain Relief of Knee Osteoarthritis or 3 Weekly Injections of Other Hyaluronan Products: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 May;98(5):1042-1050. doi: 10.1016/j.apmr.2017.01.021. Epub 2017 Feb 21.
58. Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jan 31. pii: S0049-0172(17)30650-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009. [Epub ahead of print]
59. Jubb R, Piva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003 Jul-Aug;57(6):467-74.
60. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2001 Feb;40(2):158-69.
61. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.* 2007 Mar;13(2):113-121.
62. Turajane T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Cost analysis of intra-articular sodium hyaluronate treatment in knee osteoarthritis patients who failed conservative treatment. *J Med Assoc Thai.* 2007 Sep;90(9):1839-44.
63. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):755-60. doi: 10.1185/03007995.2011.645563. Epub 2012 Apr 18.
64. Colen S, Haverkamp D, Mulier M, van den Bekerom MP. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):101-12. doi: 10.2165/11630830-000000000-00000.
65. Abate M, Pelotti P, De Amicis D, et al. Viscosupplementation with hyaluronic acid in hip osteoarthritis (a review). *Ups J Med Sci.* 2008;113(3):261-77.
66. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 Sep 18;8(49):86865-86876. doi: 10.18632/oncotarget.20995. eCollection 2017 Oct 17.
67. Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Mar;99(3):574-583.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.010. Epub 2017 Aug 11.
68. Migliore A, Granata M, Tormenta S, et al. Hip viscosupplementation under ultra-sound guidance reduces NSAID consumption in symptomatic hip osteoarthritis patients in a long follow-up. Data from Italian registry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Jan;15(1):25-34.
69. Velasco E, Ribera MV, Pi J. Single-arm open-label study of Durolane (NASHA nonanimal hyaluronic acid) for the treatment of osteoarthritis of the thumb. *Open Access Rheumatol.* 2017 Mar 27;9:61-66. doi: 10.2147/OARRR.S128675. eCollection 2017.
70. Figen Ayhan F, Ustü n N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol.* 2009 May;28(5):535-41. doi: 10.1007/s10067-008-1080-0. Epub 2009 Jan 10.
71. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):119-33. doi: 10.1007/s40266-015-0330-5.
72. Trellu S, Dadoun S, Berenbaum F, et al. Intra-articular injections in thumb osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2015 Oct;82(5):315-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.002. Epub 2015 Mar 14.
73. Osti L, Buda M, Buono AD, et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016 Feb 13;5(4):270-5. doi: 10.11138/mltj/2015.5.4.270. eCollection 2015 Oct-Dec.
74. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.
75. Papalia R, Albo E, Russo F, et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of ankle osteoarthritis: a review of the evidence. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017 Dec 27;31(4 Suppl 2):91-102.
76. Murphy EP, Curtin M, McGoldrick NP, et al. Prospective Evaluation of Intra-Articular Sodium Hyaluronate Injection in the Ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2017 Mar-Apr;56(2):327-331. doi: 10.1053/j.jfas.2016.09.017. Epub 2017 Jan 20.
77. Bossert M, Boublil D, Parisaux JM, et al. Imaging Guidance Improves the Results of Viscosupplementation with HANOX-M-XL in Patients with Ankle Osteoarthritis: Results of a Clinical Survey in 50 Patients Treated in Daily Practice. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2016 Nov 22;9:195-199. eCollection 2016.
78. Faleiro TB, Schulz Rda S, Jambeiro JE, et al. Viscosupplementation in ankle osteoarthritis: a systematic review. *Acta Orthop Bras.* 2016 Jan-Feb;24(1):52-4. doi: 10.1590/1413-785220162401139470.
79. Moldez MA, Camones VR, Ramos GE, et al. Effectiveness of Intra-Articular Injections of Sodium Hyaluronate or Corticosteroids for Intracapsular Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Facial Pain Headache.* Winter 2018;32(1):53-66. doi: 10.11607/ofph.1783. Epub 2017 Dec 15.
80. www.cscrossia.info/userfiles/gialgan_inform.pdf
81. Kemper F, Gebhardt U, Meng T, Murray C. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1261-9.
82. Dragomir CL, Scott JL, Perino G, et al. Acute inflammation with induction of anaphylatoxin C5a and terminal complement complex C5b-9 associated with multiple intra-articular injections of hylan G-F 20: a case report. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Jul;20(7):791-5. doi: 10.1016/j.joca.2012.03.020. Epub 2012 Apr 4.
83. Idrissi Z, Benbouazza K, Fourtassi M, et al. Acute pseudo-septic arthritis following viscosupplementation of the knee. *Pan Afr Med J.* 2012;12:44. Epub 2012 Jun 23.
84. Roos J, Epaulard O, Juvin R, et al. Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Joint Bone Spine.* 2004 Jul;71(4):352-4.
85. Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. *Ann Rheum Dis.* 2001 May;60(5):518-20.
86. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1995 Jul;22(7):1311-4.
87. Noain E, Sancez-Villares JJ, Lasanta PJ, Gonzalez Arteaga FJ. Acute local reaction to intra-articular infiltration with synvisc (Hylan GF20). About two cases. *An Sist Sanit Navar.* 2003 May-Aug;26(2):283-5.
88. Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Sep;84-A(9):1619-23.
89. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res.*

О Б З О Р Ы

- 2004 Feb;(419):130-7.
90. Shemesh S, Heller S, Salai M, Velkes S. Septic arthritis of the knee following intra-articular injections in elderly patients: report of six patients. *Isr Med Assoc J*. 2011 Dec;13(12):757-60.
91. Albert C, Brocq O, Gerard D, et al. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection. Two case reports. *Joint Bone Spine*. 2006 Mar;73(2):205-7. Epub 2005 Jun 23.
92. Morshed S, Huffman GR, Ries MD. Septic arthritis of the hip and intrapelvic abscess following intra-articular injection of hyaluron G-F 20. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Apr;86-A(4):823-6.
93. Migliore A, Tormenta S, Lagana B, et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from ANTIAGE register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul;17(13):1752-9.
94. Berkoff DJ, Miller LE, Block JE. Clinical utility of ultrasound guidance for intra-articular knee injections: a review. *Clin Interv Aging*. 2012;7:89-95. doi: 10.2147/CIA.S29265. Epub 2012 Mar 20.
95. Van den Bekerom MP, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008 Mar;128(3):275-80. Epub 2007 Jun 16.
96. Лопатина ДВ, Лобанов СВ. Клинический опыт применения производных гиалуроновой кислоты в комплексном лечении больных с деформирующим артрозом крупных суставов. *Русский медицинский журнал*. 2010;(11):756-8. [Lopatina DV, Lobanov SV. Clinical experience of application of hyaluronic acid derivatives in complex treatment of patients with large joint deforming arthrosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(11):756-8. (In Russ.)].
97. Васькова НВ, Евстигнеева ЛП, Ивашова ИГ и др. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе в реальной клинической практике. *Остеопороз и остеопатии*. 2015;(1):18-22. [Vas'kova NV, Evstigneeva LP, Ivashova IG, et al. The use of hyaluronic acid in gonarthrosis in clinical practice. *Osteoporoz i osteopatii*. 2015;(1):18-22. (In Russ.)].
98. Чебыкин АВ. Комплексный модернизированный подход в лечении больных с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов. *Лечащий врач*. 2012;(7):68-71. [Chebykin AV. A comprehensive modernized approach to treatment of patients with degenerative-dystrophic lesions of the joints. *Lechashchii vrach*. 2012;(7):68-71. (In Russ.)].
99. Пошехонова ЛК, Пошехонов ДВ, Пилипенко ВВ. Эффективность локальной терапии в комплексном лечении остеоартроза. *Русский медицинский журнал*. 2011;(29):1828-31. [Poshekhonova LK, Poshekhonov DV, Pilipenko VV. The effectiveness of local therapy in the complex treatment of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;(29):1828-31. (In Russ.)].
100. Михайлова АС, Теплякова ОВ, Богословская ЛВ. Влияние физиологических особенностей коленных суставов на эффективность локальной терапии гонартроза. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012;(3):82-3. [Mikhailova AS, Teplyakova OV, Bogoslovskaya LV. Influence of physiological features of knee joints on the effectiveness of local therapy of gonarthrosis. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2012;(3):82-3. (In Russ.)].
101. Терешенков ВП, Титов СЮ, Титова ОИ и др. Синокрот в терапии гонартрозов. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2011;13(2). [Tereshenkov VP, Titov SYu, Titova OI, et al. Synocrom in the treatment of gonarthrosis. *Elektronnyi sbornik nauchnykh trudov «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2011;13(2). (In Russ.)].
102. Шушарин АГ, Прохоренко ВМ, Морозов ВВ, Шевела АИ. Оценка эффективности комплексной терапии гиалуронатами больных с остеоартрозом тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):41-5. [Shusharin AG, Prokhorenko VM, Morozov VV, Shevela AI. Evaluation of the efficiency of combination therapy with hyaluronates in patients with hip osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(3):41-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-572
103. Altman RD, Devji T, Bhandari M, et al. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):151-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.003. Epub 2016 Apr 27.
104. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11.
105. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSJ 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.

Поступила 20.06.2018

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.

Боль в области позвоночника: причины и тактика лечения

Олюнин Ю.А.

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

Хроническая боль в области позвоночника — одна из наиболее актуальных медицинских проблем. У большинства пациентов с болью в спине при клиническом и инструментальном исследовании не удается обнаружить каких-либо структурных изменений, которые могут способствовать ее появлению. Считается, что боль может быть обусловлена растяжением мышц и связок, расположенных в нижней части спины, перегрузкой этих отделов, детренированностью. Если причину болевой синдромы установить не удается, боль в области позвоночника рассматривается как неспецифическая. Считается, что в ее формировании большую роль могут играть поведенческие, психологические и социальные факторы. Поэтому в современных рекомендациях предлагается использовать у пациентов с болью в спине биопсихосоциальный подход. При этом большое внимание уделяется самостоятельному лечению пациента, лечебной физкультуре, психотерапии, а также некоторым другим вспомогательным методам.

При недостаточной эффективности нефармакологического воздействия показана медикаментозная терапия. Для лечения неспецифической боли в области позвоночника применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, опиоидные анальгетики, миорелаксанты. Обычно фармакотерапию начинают с назначения НПВП. Они позволяют эффективно купировать болевой синдром, однако возможности их применения у значительной части пациентов существенно ограничены из-за побочного действия. Наиболее часто приходится сталкиваться с неблагоприятными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Вероятность возникновения НР может быть существенно снижена при использовании ацеклофенака (Аэртал®), который характеризуется благоприятным профилем желудочно-кишечной и кардиоваскулярной безопасности. В комплексном лечении таких больных применяют также парацетамол, опиоидные анальгетики, миорелаксанты.

Ключевые слова: боль в позвоночнике; спондилоартроз; спондилолиз; спинальный стеноз; спондилолистез; ацеклофенак.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Боль в области позвоночника: причины и тактика лечения. Современная ревматология. 2018;12(3):53–60.

Spinal pain: causes and treatment policy

Olyunin Yu.A

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

Chronic pain in the spine is one of the most urgent medical problems. Clinical and instrumental studies fail to reveal that most patients with back pain have any structural changes that may contribute to its occurrence. It is considered that the pain may be caused by the strain of muscles and ligaments located in the lower back, by the overload of these segments, and by detraining. If the cause of the pain syndrome cannot be established, the pain in the spine is regarded as nonspecific. It is believed that behavioral, psychological, and social factors can play an important role in the development of pain. Therefore, current guidelines propose to apply a biopsychosocial approach in patients with back pain. At the same time, much attention is paid to patient self-treatment, exercise therapy, psychotherapy, and some other auxiliary methods. When non-pharmacological interventions are insufficiently effective, drug therapy is indicated. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, opioid analgesics, and muscle relaxants are used to treat nonspecific spinal pain. Pharmacotherapy is usually initiated with the use of NSAIDs. They can effectively relieve pain syndrome, but the possibilities of their use in a large proportion of patients are significantly limited due to adverse reactions (ARs). Gastrointestinal and cardiovascular ARs most commonly occur. The likelihood of ARs can be substantially reduced by the use of aceclofenac (Airtal®) that is characterized by a favorable gastrointestinal and cardiovascular safety profile. Paracetamol, opioid analgesics, and muscle relaxants are also used in the combination treatment of these patients.

Keywords: spinal pain; spondyloarthritis; spondylolysis; spinal stenosis; spondylolisthesis; aceclofenac.

Contact: Yury Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Spinal pain: causes and treatment policy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):53–60.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-53-60

Хроническая боль в области позвоночника — одна из наиболее актуальных медицинских проблем. Распространенность этой патологии существенно варьируется в зависимости от возраста, сегмента позвоночника и географической зоны [1]. Наиболее частым вариантом является боль в нижней части спины (БНЧС), которая встречается у 9,4% населения

Земли [2]. В Западной Европе ее частота достигает 15%. В США этот показатель с 1992 по 2006 г. увеличился с 3,2 до 10,2% [3]. БНЧС нередко возникает как в пожилом, так и в молодом возрасте. У пожилых людей частота БНЧС, по данным разных авторов, колеблется от 13 до 50% [4]. Примерно 40% детей и подростков когда-либо испытывали БНЧС [5].

Ее распространенность с возрастом увеличивается и у подростков приближается к показателю у взрослых. При этом причины возникновения боли с возрастом меняются.

Считается, что у молодых людей возникновению БНЧС могут способствовать сидячий образ жизни и ожирение. Дети, которые предъявляли жалобы на боль в спине, имели значительно более высокий индекс массы тела, чем те, кто боли не испытывал [6]. По мере увеличения выносливости мышц-разгибателей спины у подростков отмечалось снижение риска появления боли в спине [7]. В то же время для подвижности позвоночника и мышечной силы подобная ассоциация не прослеживалась. Длительное использование тяжелых рюкзаков связано с увеличением риска возникновения боли в спине. Однако такая боль обычно не заставляет больных обращаться к врачу.

У большинства молодых пациентов с БНЧС при клиническом и инструментальном исследовании не удается обнаружить каких-либо структурных изменений, которые могут ее провоцировать [8]. Считается, что боль может быть обусловлена растяжением мышц и связок, расположенных в нижней части спины, перегрузкой этих отделов, детренированностью. У пациентов детского и юношеского возраста, предъявляющих жалобы на боль в области позвоночника, соответствующие структурные изменения выявляются лишь в 12–26% случаев. Наиболее часто у них диагностируется *спондилолиз* – дефект межсуставного участка дуги позвонка. Его возникновение может быть связано с нарушением развития или хронической травматизацией. Обычно он локализуется в поясничном отделе позвоночника и, как правило, бывает двусторонним [9]. Во многих случаях эти изменения могут оставаться бессимптомными, но могут и сопровождаться БНЧС, появляющейся при физической нагрузке. Частота спондилолиза у детей составляет 4,4%, у взрослых – от 6 до 11,5%.

В некоторых случаях спондилолиз осложняется *спондилолистезом* в результате смещения тела вышележащего позвонка кпереди по отношению к нижележащему. Боль при спондилолизе может иметь различную интенсивность – усиливаться при разгибании поясничного отдела позвоночника и уменьшаться в покое. При пальпации может выявляться локальная болезненность в области остистых отростков позвонков или паравerteбральных мышц. При значительном спондилолистезе пальпаторно в ряде случаев обнаруживаются выступающий кзади нижележащий позвонок и напряжение мышц бедер. Характерна также скованная походка с укороченным шагом.

Первым этапом диагностики спондилолиза является рентгенография позвоночника в прямой и боковой проекциях. Снимки, выполненные в косых проекциях, не повышают точность диагностики, но увеличивают лучевую нагрузку на пациента [10]. Более информативным методом является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет зафиксировать патологию костей и мягких тканей. Для выявления спондилолистеза выполняют стандартные рентгенограммы в боковой проекции.

Консервативное лечение спондилолистеза включает использование ортезов, уменьшение нагрузки, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и физиотерапии. Примерно у 84% больных консервативная терапия дает благоприятные результаты. При этом клинический исход часто не коррелирует с восстановлением по-

звонка, особенно при наличии хронических или двусторонних изменений. Не отмечалось также существенных различий результатов у пациентов, применявших и не применявших ортезы [11]. Вопрос об хирургическом лечении следует решать в том случае, когда на фоне консервативной терапии симптомы сохраняются более 6 мес.

Еще одна причина боли в позвоночнике у молодых людей – *болезнь Шойермана–Мау*. Она обуславливает формирование кифоза и часто сопровождается тупой ноющей болью в спине, усиливающейся при физической нагрузке [12]. При осмотре, помимо увеличения грудного кифоза, можно обнаружить компенсаторное увеличение шейного и поясничного лордоза. При рентгенографии грудного отдела позвоночника выявляется клиновидная деформация как минимум трех смежных позвонков. У таких пациентов встречаются также грыжи Шморля, изменения замыкательных пластинок, увеличение переднезаднего размера тел позвонков и уменьшение высоты межпозвонковых дисков. У части больных наблюдается спондилолиз или спондилолистез. На прямой рентгенограмме позвоночника может быть обнаружен сопутствующий сколиоз, который формируется примерно у трети пациентов с болезнью Шойермана–Мау. Выбор тактики лечения определяется степенью деформации позвоночника. При умеренно выраженной деформации используются лечебная физкультура (ЛФК) и ортезирование. При тяжелом кифозе следует обсудить вопрос об операции.

Грыжи дисков в детском и юношеском возрасте встречаются значительно реже, чем у взрослых, и в 30–60% случаев бывают связаны с травмой [13]. При осмотре больных можно выявить изменение походки и симптомы натяжения. В части случаев отмечается также неврологический дефицит с онемением и слабостью нижних конечностей. Возникновение парестезий и дисфункции тазовых органов может быть проявлением синдрома конского хвоста.

МРТ поясничного отдела позвоночника является методом выбора при диагностике грыжи диска. Обычно при данной патологии вначале проводится консервативное лечение, включающее постельный режим или ограничение физической активности, использование ортезов и анальгетиков. В тяжелых случаях при сохранении интенсивной боли и прогрессировании неврологического дефицита можно прибегнуть к хирургическому вмешательству.

При появлении хронической боли в спине у лиц молодого возраста следует обязательно исключить наличие *спондилоартрита* (СпА) и в первую очередь *анкилозирующего спондилита* (АС). Ведущим клиническим признаком АС является воспалительная боль в спине [14]. Она позволяет выявить среди пациентов с хронической болью в спине тех, кто потенциально может страдать СпА. Одной из причин запоздалой диагностики является неправильная интерпретация боли в спине – самого частого и основного клинического симптома дебюта АС [15]. В настоящее время для подтверждения воспалительного характера боли в спине используются критерии ASAS 2009 г. В их число входят: возраст начала заболевания менее 40 лет, постепенное начало, улучшение состояния после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль (уменьшающаяся при пробуждении). Боль в спине считается воспалительной при выявлении как минимум 4 из 5 признаков [16].

Достоверный диагноз АС, согласно классификационным критериям, может быть установлен при наличии рентге-

нологической картины сакроилиита. Однако у большинства больных от начала болезни до появления достоверных признаков сакроилиита на рентгенограммах проходит много лет, что не позволяет своевременно установить диагноз АС при рентгенографии. Ранние признаки сакроилиита могут быть обнаружены при МРТ крестцово-подвздошных суставов [17]. МРТ позволяет уже на ранней стадии болезни подтвердить воспалительный характер поражения позвоночника и назначить адекватную противовоспалительную терапию.

Инфекционное поражение межпозвоночного диска и/или смежных костных структур приводит к развитию *спондилодисцита* (СДЦ) — редкого, но серьезного заболевания с поражением одного или нескольких смежных позвонков (спондилит), вовлечением межпозвоночного диска (дисцит) и нервных структур. Обычно СДЦ имеет хроническое течение и характеризуется неспецифической симптоматикой, что затрудняет диагностику и увеличивает время до установления диагноза. Поздняя диагностика, в свою очередь, приводит к увеличению тяжести болезни и повышению летальности. СДЦ выявляется в 2–7% случаев остеомиелита. Наблюдаются два пика заболеваемости — в возрасте до 20 лет и в 50–70 лет [18], но наиболее часто СДЦ встречается после 50 лет. В детском возрасте на его долю приходится лишь 1–2% от всех костных инфекций. Обычно возникновение заболевания связано с гематогенным распространением инфекции, реже — с прямым инфицированием в результате ранения или проникновением инфекции из соседних тканей. Описана связь СДЦ с бактериальным эндокардитом (БЭ). Частота развития СДЦ у пациентов с БЭ варьирует от 2 до 20%. При этом у трети больных СДЦ выявляется БЭ. В большинстве случаев возбудитель СДЦ — золотистый стафилококк.

Как правило, заболевание дебютирует с диффузной неспецифической боли в области позвоночника. Симптомы интоксикации встречаются не всегда [19]. Поэтому пациентам пожилого возраста инструментальное исследование обычно не проводится и назначается консервативное лечение по поводу дегенеративного заболевания позвоночника. У детей также отмечается боль в спине, но возможны и боль в животе, субфебрилитет, затруднение при ходьбе [20]. У детей до 3 лет основным проявлением может быть изменение походки, на которое обращают внимание родители. При объективном исследовании можно обнаружить ограничение подвижности позвоночника и сглаженность поясничного лордоза.

Распространение инфекции в эпидуральное пространство приводит к неврологическим нарушениям. Частота формирования эпидурального абсцесса у таких пациентов — от 10 до 27%. Характерны постоянная боль в области позвоночника, усиливающаяся по ночам, и напряжение паравертебральных мышц. У некоторых пациентов появлению боли предшествует лихорадка, которая может быть связана с гематогенным распространением инфекции и сменяется длительным периодом нормальной температуры. Неврологические изменения наблюдаются у трети пациентов и варьируют от корешковой боли до парезов и тазовых нарушений. В большинстве случаев тяжелые неврологические нарушения связаны с формированием эпидуральных абсцессов. Признаки интоксикации возникают в 5–50% случаев и представлены анорексией, тошнотой, рвотой, а также снижением массы тела.

При лабораторном исследовании может быть обнаружено увеличение числа лейкоцитов и СОЭ, а также уровня СРБ и щелочной фосфатазы. У пациентов, не имеющих патологии печени и желчных путей, повышение уровня щелочной фосфатазы позволяет заподозрить наличие остеомиелита. На ранней стадии болезни костная деструкция отсутствует, и при рентгенографии позвоночника не обнаруживаются существенные нарушения. Позднее можно видеть уменьшение высоты межпозвоночных дисков в сочетании с изменениями контуров замыкательных пластинок тел позвонков. МРТ является методом выбора при подозрении на СДЦ и выявляет инфекционные очаги в разных отделах позвоночника [21]. В T1-режиме можно наблюдать ослабление, а в T2-режиме — усиление сигнала от пораженных позвонков и межпозвоночных дисков. При неспецифических проявлениях, когда не удается четко определить локализацию поражения, при подозрении на СДЦ показана МРТ всех отделов позвоночника.

В 34–70% случаев возбудитель может быть выделен при посеве крови. Больному назначают антибиотики и длительную иммобилизацию пораженного сегмента позвоночника. Неотложное хирургическое вмешательство выполняется при наличии выраженных неврологических изменений, а также при выявлении эпидурального абсцесса, деформации и нарушении стабильности позвоночника. Плановое хирургическое лечение проводится при недостаточной эффективности консервативной терапии.

Примерно 20% *остеоид-остеом* (ОО) и 40% *остеобластом* (ОБ) локализуются в области позвоночника [22], обычно в задних его отделах. Пациенты с ОО часто предъявляют жалобы на боль, усиливающуюся по ночам и уменьшающуюся после приема НПВП. Неврологическая симптоматика при ОО встречается редко. Наличие опухоли может сопровождаться формированием сколиоза. Зачастую ее сложно бывает обнаружить при рентгенологическом исследовании. Более чувствительным методом визуализации являются скintiграфия и компьютерная томография (КТ) [23]. Лечение начинают с назначения НПВП. При недостаточной эффективности медикаментозной терапии показано удаление опухоли, после чего боль обычно стихает.

ОБ имеют больший размер и поэтому способны вызывать неврологическую симптоматику. В 40% случаев они сопровождаются формированием сколиоза. ОБ, как правило, можно обнаружить при рентгенографии, но КТ позволяет более точно определить их размер и локализацию. При выявлении ОБ показана операция.

Эозинофильная гранулема (ЭГ) в 10–15% случаев протекает с поражением позвоночника [24]. Чаще она локализуется в шейном, реже — в грудном или поясничном отделах. Характерна боль в спине в области пораженных позвонков. При рентгенографии могут определяться литические изменения задних отделов или тела позвонка, а также его клиновидная деформация. Крупный очаг может индуцировать компрессионный перелом соответствующего позвонка. Использование скintiграфии позволяет выявить множественные очаги, частота которых при ЭГ может достигать 50%. МРТ помогает дифференцировать ЭГ от злокачественных заболеваний и инфекций, поскольку для ЭГ нехарактерно вовлечение мягких тканей. Если МРТ не позволяет уточнить диагноз, показана биопсия [25]. В большинстве случаев связанные с ЭГ изменения со временем разре-

шаются без последствий. Хирургическое лечение показано при значительных неврологических изменениях и нарушении стабильности позвоночника.

В позвоночнике локализуются до 20% *аневризматических костных кист* [23]. Чаще они формируются в задних отделах, но могут распространяться кпереди на тело позвонка, а иногда даже и на соседние позвонки. При МРТ можно наблюдать полости, содержащие жидкость со снижением интенсивности сигнала в T1-режиме и ее повышением в T2-режиме. Учитывая агрессивную природу этих образований, показана операция.

Среди злокачественных новообразований наиболее частой причиной боли в области позвоночника является лейкоз, который вызывает также и общие проявления, включая лихорадку, бледность, образование подкожных геморрагий, кровотечения [26]. При лабораторном исследовании у таких пациентов выявляют анемию, снижение числа тромбоцитов, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Рентгенологические изменения неспецифичны. На рентгенограммах можно обнаружить компрессию тел позвонков, остеолит и склероз. Для подтверждения диагноза спинального лейкоза показано исследование костного мозга. Больным назначают химиотерапию. Использование ортезов помогает несколько уменьшить боль и предохранить позвонки от повреждения.

Примерно в 10% случаев *саркома Юинга* развивается в позвоночнике, чаще в области крестца и реже в грудном и поясничном отделах [27]. Отмечаются боль в спине и неврологические нарушения. На рентгенограмме можно видеть компрессию позвонка в сочетании с мягкотканым образованием. МРТ позволяет более точно определить размер опухоли и вовлечение спинномозгового канала. Проводят химиотерапию и хирургическое лечение. Частота метастазов на момент первого обращения больного достигает 25% [22]. Метастатические очаги в позвоночнике могут возникать у пациентов с первичной нейробластомой и рабдомиосаркомой. Метастазы этих опухолей приводят к патологическим переломам, реже — к компрессии спинного мозга с неврологическими нарушениями.

С возрастом вероятность возникновения боли в области позвоночника повышается [28], и она сопровождается более значительной функциональной недостаточностью, чем у молодых людей. Спинальная боль у пожилых отчетливо ассоциируется с *депрессией и другими психическими нарушениями*. Депрессия у этих пациентов развивается чаще, чем в более молодом возрасте. В то же время при наличии психических нарушений хроническая боль в спине встречается вдвое чаще, чем при их отсутствии [29]. У пожилых пациентов с болью в спине часто выявляется коморбидная патология. Многие из них предъявляют жалобы на боль в плечевых, коленных, тазобедренных суставах [30]. В этом возрасте часто встречаются кардиоваскулярные заболевания и сахарный диабет. Наличие сопутствующей патологии существенно повышает риск персистирующего течения боли в позвоночнике.

Хроническая боль в позвоночнике достоверно ухудшает качество сна [31]. Такие пациенты гораздо чаще испытывают затруднения в социальной сфере. Нередко они негативно воспринимают себя из-за ограничения физической активности дома и на работе, ощущают свою несостоятельность в семейной жизни, при общении с друзьями и в профессиональной сфере [32]. Боль в спине отрицательно сказывается на взаимоотношениях с супругом из-за дополни-

тельной нагрузки, которая ложится на него, вызывает эмоциональный дистресс. В свою очередь партнеры больных находятся в состоянии беспомощности и фрустрации.

В пожилом возрасте хроническая боль в области позвоночника нередко связана с *остеопорозом* (ОП). Обычно ОП долгое время остается бессимптомным, а клинические проявления возникают при переломах костей, которые могут быть связаны с минимальной травмой. Поэтому при наличии неспецифической боли в спине у лиц пожилого возраста всегда следует помнить о возможности ОП.

При ОП встречаются как острая боль, вызванная недавно развившимся переломом, так и хронический болевой синдром, который сохраняется длительно [33]. Для острой боли, связанной с остеопоротическим переломом позвонка, характерны иррадиация в грудную клетку, брюшную полость или бедро, а также резкое ограничение подвижности и способности к самообслуживанию. В то же время у таких больных обычно не наблюдается неврологической симптоматики, отсутствуют двигательные и чувствительные нарушения.

Хроническая боль в области позвоночника у пациентов с ОП может быть обусловлена постепенным уменьшением высоты тел позвонков в результате снижения прочности костной ткани. При этом отмечается компенсаторное увеличение поясничного лордоза. Повторные компрессионные переломы позвонков приводят к сдавлению мышечно-связочного аппарата, что также способствует возникновению хронической боли в спине. Характерное для больных ОП увеличение грудного кифоза сопровождается увеличением нагрузки на ребра и дугоотростчатые суставы, что способствует развитию вторичных дегенеративных изменений. Патогенетическая терапия ОП позволяет сдерживать развитие структурных изменений позвоночника. Также показано назначение анальгетиков для уменьшения боли.

По мере старения среди возможных причин боли в области позвоночника увеличивается удельный вес дегенеративных нарушений. К их числу относится и спинальный стеноз, который приводит к возникновению интенсивной боли и тяжелых функциональных нарушений [34]. Спинальный стеноз возникает при сужении спинномозгового канала или отверстий, через которые выходят спинномозговые корешки, что обуславливает компрессию соответствующих нервных структур [35]. Частота симптоматического спинального стеноза поясничного отдела позвоночника после 60 лет достигает 47%. Хотя спинальный стеноз считается прогрессирующим заболеванием, его течение на фоне консервативного лечения и даже без лечения может быть благоприятным. Тем не менее сегодня он остается наиболее частой причиной хирургического лечения позвоночника у лиц старше 65 лет.

У пожилых людей отмечается также развитие *остеоартроза дугоотростчатых суставов (спондилоартроз)*. Вместе с межпозвоночным диском они образуют подвижный сегмент позвоночника. Рентгенологическими признаками спондилоартроза являются сужение щелей дугоотростчатых суставов, формирование субхондральных кист, костных эрозий, остеофитов, гипертрофия суставных отростков позвонков [36]. Патологические изменения распространяются на все ткани суставов, включая кости, хрящ, синовиальную оболочку, капсулу, а также периартикулярные мягкие ткани (связки и паравертебральные мышцы). Развитие спондилоартроза сопровождается дегенерацией межпозвоночных дисков, которые тес-

но связаны с дугоотростчатými суставами в подвижных сегментах. В свою очередь, дегенеративные изменения хрящевых дисков сопровождаются увеличением нагрузки на суставы позвоночника, которые при тяжелой дегенерации дисков могут принимать на себя до 70% осевой нагрузки [37]. Поэтому спондилоартроз обычно развивается в зоне поражения межпозвоночных дисков. Наиболее часто такие изменения выявляются в поясничном отделе позвоночника.

Умеренно выраженный или тяжелый спондилоартроз поясничного отдела при КТ выявляется у 65% пациентов старше 65 лет [38]. Спондилоартроз шейного отдела позвоночника в данной возрастной группе встречается в 57% случаев. В клинической практике при обследовании пациентов с болью в области позвоночника часто используется рентгенография. Данные рентгенологического исследования позволяют подтвердить диагноз спондилоартроза и остеохондроза позвоночника. Однако связь между структурными изменениями позвоночника, которые выявляются с помощью методов визуализации, и клинической симптоматикой изучена недостаточно. Так, при оценке рентгенологических изменений в поясничном отделе позвоночника было показано, что только уменьшение высоты межпозвоночных дисков коррелировало с БНЧС [39].

Однако не прослеживалось отчетливой связи интенсивности боли в области позвоночника, головной боли, иррадиации боли в область плечевых суставов, радикулопатии и онемения в руках с рентгенологическими признаками поражения суставов шейного отдела позвоночника. В то время как одни авторы наблюдали корреляцию между дегенеративными изменениями межпозвоночных дисков в поясничном отделе позвоночника и функциональной недостаточностью [40], другим не удалось обнаружить связи дегенерации дисков с болью, нарушением функции [41] или прогнозом. Клиническое значение дегенеративных изменений, выявляемых при КТ, было невелико. Хотя частота ОА и дегенеративных изменений дисков с возрастом увеличивается, само по себе наличие боли и функциональных ограничений не является показанием для инструментального исследования позвоночника.

Вероятно, диссоциация между интенсивностью боли и тяжестью структурных изменений позвоночника может быть связана с особенностями центральных механизмов восприятия боли у разных пациентов, и прежде всего с центральной сенситизацией, которая представляет собой повышение возбудимости нейронов ЦНС, в результате чего физиологические по интенсивности стимулы вызывают болевые ощущения [42]. Многие пациенты с болью в спине не имеют явного ее источника, либо этот источник не соответствует интенсивности боли и тяжести функциональной недостаточности. В таких случаях центральная сенситизация может быть ведущим патогенетическим механизмом, определяющим формирование клинической картины. Центральная сенситизация сопровождается рядом функциональных нарушений, включая изменение сенсорного процессинга в ЦНС. При функциональном магнитно-резонансном исследовании у пациентов с болью в спине наблюдается повышенная активация нескольких регионов головного мозга, участвующих в процессинге боли, включая медиальный отдел префронтальной коры, поясную кору, миндалевидное тело и островок [43].

Судя по имеющейся информации, нарушение функции ЦНС у пациентов с болью в области позвоночника является

обратимым и может быть скорректировано при эффективном вмешательстве [44]. Вероятно, ключевую роль в развитии и сохранении центральной сенситизации может играть патологическая активация глии [45]. В острую и подострую фазы повреждения активация глии может участвовать в процессах репарации и восстановления гомеостаза. Однако хроническая активация глии сопровождается выработкой воспалительных медиаторов, что приводит к повреждению расположенных по соседству нейронов и глии. Такая повышенная активация глии была обнаружена у пациентов с болью в спине. Одним из возможных триггеров гиперактивности глии является нарушение сна. Бессонница способствует развитию слабо выраженных воспалительных изменений, включая повышение уровня интерлейкина 6, простагландина E₂ и окиси азота [46]. Даже у здорового человека единственная ночь, проведенная без сна, может вызвать генерализованную гипералгезию и состояние тревоги.

Когда причину болевого синдрома установить не удается, боль в области позвоночника рассматривается как неспецифическая. Считается, что в ее формировании важную роль могут играть поведенческие, психологические и социальные факторы. Поэтому в современных рекомендациях для лечения таких пациентов предлагается использовать биопсихосоциальный подход. Эксперты считают, что для выбора тактики лечения не требуется рутинного обследования с использованием лабораторных тестов и методов визуализации. Они должны применяться лишь в тех случаях, когда результат исследования может повлиять на выбор лечения, например при подозрении на инфекцию или другое серьезное заболевание. В современных рекомендациях по ведению пациентов с болью в спине большое внимание уделяется самостоятельному лечению пациента, лечебной физкультуре (ЛФК), психотерапии, а также некоторым другим вспомогательным методам.

В то же время фармакотерапия и хирургическое лечение отходят на второй план. Считается, что при выборе тактики ведения больных необходимо учитывать психосоциальные факторы и выбирать активные методы, улучшающие функциональный статус. Так, в национальных рекомендациях США лечение боли в спине предлагается начинать с использования нефармакологических методов и только при недостаточной их эффективности назначать фармакотерапию [47]. Авторы считают, что в первую очередь необходимо использовать лечебную физкультуру (ЛФК), гимнастику тай чи, массаж, акупунктуру, мануальную терапию и йогу по отдельности или в комбинации. Пациенту необходимо разъяснить природу боли в спине и корешковых болей. Следует его убедить, что заболевание не является тяжелым и со временем самочувствие обязательно улучшится. Не нужно использовать постельный режим. Пациент должен сохранять привычную физическую активность и продолжать работать.

Обычно нет необходимости сразу начинать занятия ЛФК под руководством инструктора. Однако, если выздоровление затягивается или у пациента имеются факторы риска формирования стойкой инвалидизирующей боли, следует рассмотреть вопрос о проведении таких занятий. ЛФК включает комплекс упражнений, направленный на улучшение функционального статуса. Пока не доказано, что какой-либо комплекс имеет преимущество по сравнению с другими. Поэтому при выборе упражнений нужно учиты-

вать индивидуальные предпочтения, возможности и потребности пациента. Целесообразно также рассмотреть вопрос об использовании психотерапии, включая такие методы, как когнитивно-поведенческая терапия и прогрессивная релаксация.

При недостаточной эффективности нефармакологического лечения показана медикаментозная терапия. Для лечения неспецифической боли в области позвоночника применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, опиоидные анальгетики (трамадол), миорелаксанты.

Обычно фармакотерапию начинают с назначения НПВП. Они позволяют эффективно купировать болевой синдром, однако возможности их применения у значительной части пациентов существенно ограничены из-за побочного действия [48]. Наиболее часто приходится сталкиваться с неблагоприятными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Вероятность возникновения НР со стороны ЖКТ может быть существенно снижена при использовании ацеклофенака¹, который уменьшает активность преимущественно циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и в значительно меньшей степени – ЦОГ1. Препарат назначают по 100 мг дважды в день, что обеспечивает эффективное подавление боли в суставах и позвоночнике [49, 50]. То, что ацеклофенак значительно реже, чем другие препараты данного класса, вызывает НР со стороны ЖКТ, подтверждают данные метаанализа, включавшего работы, посвященные изучению безопасности ацеклофенака, целекоксиба, диклофенака, ибупрофена, рофекоксиба, сулиндака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, теноксикама, напроксена, индометасина, дифлунизала, пироксикама, кеторолака и азапропазона. Самая низкая вероятность развития осложнений наблюдалась при терапии

ацеклофенаком [51]. Ацеклофенак также характеризуется благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности [52]. Хорошая переносимость препарата позволяет использовать его для длительного лечения пациентов с хронической болью в суставах и позвоночнике.

Применение парацетамола может быть оправдано при умеренно выраженной боли, особенно у пациентов, имеющих противопоказания для терапии НПВП. Он также может назначаться в комбинации с НПВП при недостаточной эффективности этих препаратов. Повысить эффективность НПВП могут и миорелаксанты, которые с успехом используются у пациентов с болью в спине при наличии болезненного мышечного спазма. К терапии НПВП у пациентов с БНЧС нередко добавляют и антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Однако целесообразность такого лечения требует дальнейшего изучения. Недавно появилось сообщение о неэффективности прегабалина у пациентов с корешковой болью [53].

БНЧС не является самостоятельной нозологической формой и может быть вызвана различными причинами: в одних случаях – это структурные изменения позвоночника, в других – центральные механизмы. Хотя клиническое исследование, как правило, не позволяет идентифицировать источник боли, оно дает возможность заподозрить имеющиеся у некоторых пациентов серьезные заболевания, включая неврологическую, инфекционную и онкологическую патологию, которая требует назначения соответствующих препаратов или хирургического лечения. Данные анамнеза и физического исследования следует учитывать при решении вопроса о необходимости применения инструментальных методов визуализации. У остальных пациентов лечение БНЧС проводится по общим принципам с применением нефармакологических и медикаментозных методов.

¹Аэртал® – оригинальный ацеклофенак ОАО «Гедеон Рихтер».

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–4. [Balabanova RM, Erdes 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
2. Hoy D, March L, Brooks P, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):968–74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204428
3. Frenberger JK, Holmes GM, Agans RP, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):251–8. doi: 10.1001/archinternmed.2008.543
4. Leopoldino AA, Diz JB, Martins VT, et al. Prevalence of low back pain in older Brazilians: a systematic review with meta-analysis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 May-Jun;56(3):258–69. doi: 10.1016/j.rbre.2016.03.011
5. Calvo-Munoz I, Gomez-Conesa A, Sanchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2013 Jan 26;13:14. doi: 10.1186/1471-2431-13-14
6. Smith SM, Sumar B, Dixon KA. Musculoskeletal pain in overweight and obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Jan;38(1):11–5. doi: 10.1038/ijo.2013.187
7. Bo Andersen L, Wedderkopp N, Leboeuf-Yde C. Association between back pain and physical fitness in adolescents. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Jul 1;31(15):1740–4
8. Yamaguchi KT Jr, Skaggs DL, Acevedo DC, et al. Spondylolysis is frequently missed by MRI in adolescents with back pain. *J Child Orthop*. 2012 Jul;6(3):237–40. doi: 10.1007/s11832-012-0409-z
9. Leone A, Cianfoni A, Cerase A, et al. Lumbar spondylolysis: a review. *Skeletal Radiol*. 2011 Jun;40(6):683–700. doi: 10.1007/s00256-010-0942-0
10. Beck NA, Miller R, Baldwin K, et al. Do oblique views add value in the diagnosis of spondylolysis in adolescents? *J Bone Joint Surg Am*. 2013 May 15;95(10):e65. doi: 10.2106/JBJS.L.00824
11. Klein G, Mehlman CT, McCarty M. Nonoperative treatment of spondylolysis and grade I spondylolisthesis in children and young adults: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Orthop*. 2009 Mar;29(2):146–56. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181977fc5
12. Murray PM, Weinstein SL, Spratt KF. The natural history and long-term follow-up of Scheuermann kyphosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1993 Feb;75(2):236–48
13. Dang L, Chen Z, Liu X, et al. Lumbar Disk Herniation in Children and Adolescents: The Significance of Configurations of the Lumbar Spine. *Neurosurgery*. 2015 Dec;77(6):954–9; discussion 959. doi: 10.1227/NEU.0000000000000983
14. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одноmomentного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА-2. Научно-практическая ревматология.

О Б З О Р Ы

- 2016;54(Прил 1):10-4. [Erdes ShF, Dubinina TV, Abduganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA-2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Прил 1):10-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
15. Эрдес ШФ, Балабанова РМ. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и суботные школы по спондилоартритам. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):145-8. [Erdes ShF, Balabanova RM. Ankylosing spondylitis morbidity trends in Russia and Saturday spondyloarthritis schools. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):145-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-641
16. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: Гэотар-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
17. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Диагностика воспалительных изменений осевого скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):53-9. [Smirnov AV, Erdes ShF. Magnetic resonance imaging diagnosis of inflammatory changes of the axial skeleton in ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):53-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-53-59
18. Petkova AS, Zhelyazkov CB, Kitov BD. Spontaneous Spondylodiscitis – Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017 Sep 1;59(3):254-260. doi: 10.1515/fofmed-2017-0024
19. Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect*. 2008 Jun;56(6):401-12. doi: 10.1016/j.jinf.2008.02.005
20. Spencer SJ, Wilson NI. Childhood discitis in a regional children's hospital. *J Pediatr Orthop B*. 2012 May;21(3):264-8. doi: 10.1097/BPB.0b013e32834d3e94
21. Sobotke R, Seifert H, Fätkenheuer G, et al. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2008 Mar;105(10):181-7. doi: 10.3238/arztebl.2008.0181.
22. Kim HJ, McLawhorn AS, Goldstein MJ, Boland PJ. Malignant osseous tumors of the pediatric spine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012 Oct;20(10):646-56. doi: 10.5435/JAAOS-20-10-646.
23. Dormans JP, Moroz L. Infection and tumors of the spine in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Feb;89 Suppl 1:79-97
24. Garg S, Mehta S, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis of the spine in children. Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Aug;86-A(8):1740-50.
25. Huang WD, Yang XH, Wu ZP, et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults. *Spine J*. 2013 Sep;13(9):1108-17. doi: 10.1016/j.spinee.2013.03.013.
26. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B*. 2013 May;22(3):264-9. doi:10.1097/BPB.0b013e32835d731c
27. Marco RA, Gentry JB, Rhines LD, et al. Ewing's sarcoma of the mobile spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Apr 1;30(7):769-73.
28. Tamcan O, Mannion AF, Eisenring C, et al. The course of chronic and recurrent low back pain in the general population. *Pain*. 2010 Sep;150(3):451-7. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.019
29. Von Korff M, Crane P, Lane M, et al. Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Pain*. 2005 Feb;113(3):331-9.
30. Scheele J, Enthoven WT, Bierma-Zeinstra SM, et al. Characteristics of older patients with back pain in general practice: BACE cohort study. *Eur J Pain*. 2014 Feb;18(2):279-87. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00363.x
31. Rudy TE, Weiner DK, Lieber SJ, et al. The impact of chronic low back pain on older adults: a comparative study of patients and controls. *Pain*. 2007 Oct;131(3):293-301
32. Bailly F, Foltz V, Rozenberg S, et al. The impact of chronic low back pain is partly related to loss of social role: A qualitative study. *Joint Bone Spine*. 2015 Dec;82(6):437-41. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.019
33. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацекофенака. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(2):1-8. [Dobrovol'skaya OV, Toroptsova NV. Back pain and osteoporosis: possibilities of symptomatic application of aceclofenac. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(2):1-8. (In Russ.)].
34. Ammendolia C, Stuber KJ, Rok E, et al. Nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis with neurogenic claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30;(8):CD010712. doi: 10.1002/14651858.CD010712.
35. Djurasovic M, Glassman SD, Carreon LY, Dimar JR 2nd. Contemporary management of symptomatic lumbar spinal stenosis. *Orthop Clin North Am*. 2010 Apr;41(2):183-91. doi: 10.1016/j.ocl.2009.12.003.
36. Kalichman L, Li L, Kim DH, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Nov 1;33(23):2560-5. doi: 10.1097/BRS.0b013e3283184ef95.
37. Brown KR, Pollintine P, Adams MA. Biomechanical implications of degenerative joint disease in the apophyseal joints of human thoracic and lumbar vertebrae. *Am J Phys Anthropol*. 2008 Jul;136(3):318-26. doi: 10.1002/ajpa.20814
38. Suri P, Miyakoshi A, Hunter DJ, et al. Does lumbar spinal degeneration begin with the anterior structures? A study of the observed epidemiology in a community-based population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Sep 13;12:202. doi: 10.1186/1471-2474-12-202.
39. Goode AP, Marshall SW, Renner JB, et al. Lumbar spine radiographic features and demographic, clinical, and radiographic knee, hip, and hand osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1536-44. doi: 10.1002/acr.21720
40. Middendorp M, Vogl TJ, Kollias K, et al. Association between intervertebral disc degeneration and the Oswestry Disability Index. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2017;30(4):819-823. doi: 10.3233/BMR-150516
41. Corniola MV, Stienen MN, Joswig H, et al. Correlation of pain, functional impairment, and health-related quality of life with radiological grading scales of lumbar degenerative disc disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Mar;158(3):499-505. doi: 10.1007/s00701-015-2700-5
42. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.
43. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2751-68. doi: 10.1093/brain/awt211
44. Kregel J, Coppieters I, DePauw R, et al. Does Conservative Treatment Change the Brain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain? A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017 Mar;20(3):139-154.
45. Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):604-15. doi: 10.1093/brain/awu377
46. Mullington JM, Simpson NS, Meier-Ewert HK, Haack M. Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):775-84. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.014.
47. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Non-invasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367.
48. Каратеев АЕ. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения. *Современная ревматология*. 2017;11(3):4-13. [Karateev AE. Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):4-13. (In Russ.)]. doi:

О Б З О Р Ы

- 10.14412/1996-7012-2017-3-4-13
49. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol.* 2003 May;22(2):127-35.
50. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J.* 2017 May;58(3):637-643. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637.
51. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1; 35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
52. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма. Современная ревматология. 2015;9(2):37–50. [Karateev AE, Alekseeva LI. Analgesic treatment, by using a systemic algorithm. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(2):37–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-37-50
53. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *N Engl J Med.* 2017 Mar 23;376(12):1111-1120. doi: 10.1056/NEJMoa1614292

Поступила 1.07.2018

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

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема

Федоров Е.С., Салугина С.О.

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

Обзор посвящен самому распространенному моногенному аутовоспалительному заболеванию – семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ), которая обусловлена мутацией гена *MEFV*, возникающей главным образом у представителей определенных этносов, и проявляется рецидивирующими атаками фебрильной лихорадки продолжительностью 6–72 ч, сопровождающейся явлениями асептического перитонита, плеврита, артритами, воспалительной сыпью. Заболевание может привести к развитию жизнеугрожающего осложнения – амилоидоза. При ССЛ отмечается коморбидность с рядом других воспалительных заболеваний: системными васкулитами, хроническими воспалительными заболеваниями суставов, воспалительными заболеваниями кишечника. Акцент сделан на аспектах терапии, которые изложены в рекомендациях EULAR 2016 г. В основе лечения ССЛ лежит использование колхицина, который предотвращает рецидивы заболевания, сводит до минимума риск амилоидоза и должен назначаться сразу же, как только поставлен диагноз. Обсуждается определение колхицинорезистентности, которая наблюдается у 5–10% пациентов. Для лечения данной категории больных в настоящее время применяют генно-инженерные биологические препараты, среди которых при ССЛ наиболее предпочтительны ингибиторы интерлейкина 1. Высокая эффективность этих препаратов у пациентов с ССЛ подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь); амилоидоз; колхицин; ингибиторы интерлейкина 1; канакинумаб.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема. Современная ревматология. 2018;12(3):61–69.

Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem

Fedorov E.S., Salugina S.O.

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

The review is devoted to the most common monogenic autoinflammatory disease – familial Mediterranean fever (FML) caused by *MEFV* gene mutation that occurs mainly in the representatives of certain ethnic groups and manifests itself as recurrent 6–72-hour attacks of pyretic fever accompanied by the phenomena of aseptic peritonitis, pleurisy, arthritis, and inflammatory rash. The disease can lead to a life-threatening complication, such as amyloidosis. FML is noted to be comorbid with a number of other inflammatory diseases: systemic vasculitis, chronic joint inflammatory diseases, and inflammatory bowel diseases. Emphasis is laid on the therapy aspects set out in the 2016 EULAR guidelines. The mainstay of treatment for FML is colchicine that prevents recurrences of the disease, minimizes the risk of amyloidosis, and should be prescribed immediately, once diagnosed. The paper deals with the definition of colchicine resistance that is observed in 5–10% of patients. Biological agents, among which interleukin-1 are most preferred, are now used to treat this category of patients. The high efficacy of these agents in patients with FML has been confirmed in randomized controlled studies.

Keywords: familial Mediterranean fever (periodic disease); amyloidosis; colchicine; interleukin-1 inhibitors; canakinumab.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO. Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):61–69.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-61-69

Учение об аутовоспалительных заболеваниях (АВЗ) является одним из наиболее динамично развивающихся разделов современной медицины. АВЗ представляют собой гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных

причин [1–3]. Первой среди АВЗ (еще до появления термина «аутовоспаление») была описана семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ). Упоминания о пациентах с подобной симптоматикой можно встретить в труде армянского врача Мхитара Гераци «Утешение при лихорадках», который относится к XII в. [4]. В медицине нового времени первое описание принадлежит Т.С. Janeway и Н. Mosental (1908) [5] и S. Siegal (1945) [6]. Однако серьезный интерес к проб-

леме ССЛ возник после появления работы Н.А. Reimann (1948) [7], который предложил назвать новую нозологию периодической болезнью. Этот термин широко использовался в отечественной и франкоязычной литературе, а название «семейная средиземноморская лихорадка» – в англоязычной литературе, его ввели Н. Hellel и соавт. (1955) [8].

К числу первых описаний ССЛ в мировой литературе следует отнести работу советских ученых Л.А. Оганесяна и В.М. Авакяна (1938) [9], которые рассматривали данную нозологию, сопровождавшуюся периодической лихорадкой, как инфекционное заболевание с неустановленным этиологическим агентом. Огромную роль в изучении ССЛ сыграл коллектив ученых «тареевской школы», которые занимались в то время проблемой амилоидоза. Началом систематического исследования ССЛ в нашей стране стала статья Е.М. Тареева и В.А. Насоновой, опубликованная в журнале «Советская медицина» за 1959 г. [10]. Важнейшим итогом изучения ССЛ школой Е.М. Тареева стала монография О.М. Виноградовой, описавшей клиническую картину заболевания и предвосхитившей многие положения современного учения об этой болезни [11]. Весомый вклад в изучение проблемы ССЛ внесли ученые Армении, что нашло отражение в ряде монографий, в которых представлены практически все аспекты клинических проявлений, течения и диагностики заболевания как у взрослых, так и у детей [12–15]. Однако диагностика ССЛ нередко остается несвоевременной [16, 17], что совершенно неприемлемо, учитывая, с одной стороны, жизнеугрожающий прогноз заболевания, обусловленный развитием такого осложнения, как амилоидоз почек, а с другой – огромные возможности современной терапии. Все это делает актуальным ознакомление как можно более широкого круга врачей с проблемой ССЛ.

Поворотным пунктом в изучении ССЛ стало практически одновременное открытие французской и международной группами исследователей ее генетической природы [18, 19]. ССЛ – моногенное АВЗ, обусловленное мутацией гена *MEFV*, расположенного на коротком плече 16-й пары хромосом. Механизм наследственной передачи – аутосомно-рецессивный, т. е. для развития заболевания необходимо наличие двух мутантных генов на гомологичных хромосомах. В то же время существенную долю пациентов составляют гетерозиготы, доля которых среди всех больных ССЛ составляет от 16,5 до 33,8% [20, 21]. Более того, у части пациентов (до 10–20%) клиническая картина ССЛ может развиваться при отсутствии мутаций в гене *MEFV* [22]. Эти данные свидетельствуют о многообразии генетической основы ССЛ и возможном участии в ее возникновении других генов, связанных с системой естественного иммунитета, что тем не менее приводит к формированию сходного клинического фенотипа.

Хотя в названии болезни присутствует слово «семейная», учитывая аутосомно-рецессивный характер наследования, частота повторных случаев в семье составляет от 28 до 60% [4]. В крупном исследовании ССЛ у детей, проведенном армянскими учеными, отягощенный семейный анамнез имелся у 48,2% пациентов [4]. В наших наблюдениях частота семейной отягощенности составила 21,7% [23].

Ген *MEFV* кодирует белок пирин (маренострин), который экспрессируется преимущественно в нейтрофилах. Механизмы функционирования данного белка и его участия в генезе воспаления продолжают обсуждаться. Предполагается существование пириновой инфламмосомы, осуществля-

ющей превращение неактивного проинтерлейкина 1 (про-ИЛ1) в активную форму [24, 25]. Также рассматривается гипотеза, в соответствии с которой пирин «дикого» (немутантного) типа способен оказывать ингибирующее действие на каспазу 1 – фермент, необходимый для превращения проИЛ1 в интерлейкин (ИЛ) 1, тогда как мутантные варианты этого белка полностью или частично теряют эту способность [26, 27]. Ведущим клеточным фактором патогенеза ССЛ является нейтрофильный лейкоцит, ведущим молекулярным фактором – ИЛ1 β [26, 27]. Кроме ИЛ1 β , при ССЛ отмечается гиперэкспрессия таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6. [27, 28]. Эти сведения о патогенезе заболевания необходимы для лучшего понимания механизмов действия и принципов выбора лекарственных препаратов у пациентов с ССЛ.

Среди всех АВЗ для ССЛ в наибольшей степени характерна этническая распространенность. Самыми поражаемыми являются четыре этноса: еврей-сефарды (североафриканские, неашкеназские евреи), турки, арабы и армяне [29]. Знание этнической принадлежности пациента оказывает существенную помощь при установлении диагноза. Однако по мере изучения ССЛ стало понятно, что распространенность ССЛ не ограничивается указанными популяциями, она встречается у многих народов, в частности у итальянцев (особенно жителей Южной Италии и Сицилии), греков, испанцев [29, 30]. Случаи с ССЛ зарегистрированы в большинстве стран Европы [30]. ССЛ описана у жителей Японии [31]. Появление носителей мутации гена *MEFV* в этой стране связывают с миграцией народов по Великому шелковому пути, что сближает ССЛ с болезнью Бехчета [29]. Среди пациентов в наших наблюдениях абсолютное большинство (71%) ожидаемо составляли армяне, а также представители народов Северного Кавказа и Закавказья [23]. Следует указать, что одним из этносов с достаточно высокой частотой ССЛ являются азербайджанцы: частота здорового носительства мутаций у них достигает 15% [32]. Кроме того, нами описана семья крымских татар, в которой родители и все 6 детей страдали тяжелой формой ССЛ [33]. Можно предположить, что среди крымских татар (с учетом их истории и этногенеза) также распространена ССЛ. Мы наблюдали и одну русскую пациентку, среди предков которой были армяне и евреи [23]. Все эти факты указывают на то, что роль этнического фактора в диагностике ССЛ все-таки относительна и принадлежность к «нетипичной нации» не исключает заболевания. Для различных этносов характерно преобладание тех или иных мутаций [29].

АВЗ рассматриваются в рамках редкой (орфанной) патологии. К ССЛ это определение наименее применимо. Так, в Турции, где частота заболевания в зависимости от региона составляет 1/400–1/1000 населения, расчетное число пациентов с ССЛ достигает 100 тыс. [29], в Израиле этот показатель составляет 10 тыс. [29]. В Армении при встречаемости ССЛ 1/500 человек и численности населения 3 млн ожидаемое число больных составляет ССЛ будет 6 тыс. [29, 34]. В Российской Федерации, в которой по данным последней переписи населения (2010) проживает 1 182 388 армян [35], исходя из частоты ССЛ в этом этносе 1/500, можно ожидать более 2 тыс. пациентов с ССЛ только среди представителей данного народа.

Подобно большинству наследственных заболеваний, ССЛ дебютирует преимущественно в детском возрасте.

У 75–89% пациентов заболевание возникает до 20 лет [13, 15]. По данным крупного исследования, проведенного в Армении, начало заболевания в возрасте до 5 лет отмечается в 78,6% случаев [4]. В нашей работе, выполненной на материале российской популяции, начало в возрасте до 5 лет зафиксировано в 61% наблюдений [32]. Редко возможны случаи позднего дебюта – после 30 лет (у 3–5% пациентов), после 40 лет (у 1%) [4]. В недавно опубликованном турецком исследовании, в котором сравнивали больных с ранним и поздним началом ССЛ, отмечено, что при дебюте до 20 лет наблюдалось более тяжелое течение заболевания, эти пациенты чаще происходили из семей с отягощенным анамнезом, чаще имели мутации M694V и реже – относительно доброкачественную мутацию E148Q, при этом частота амилоидоза в группах с дебютом до и после 20 лет достоверно не различалась [36].

Клиническая картина заболевания подробно описана в многочисленных публикациях [4, 13, 15, 27, 33]. Кратко ее можно представить как периодически повторяющиеся атаки системного воспаления продолжительностью 6–72 ч, проявляющегося фебрильной лихорадкой 38–40,5 °С с явлениями воспаления, которые локализуются главным образом в следующих четырех сайтах:

- абдоминальном – асептический перитонит, проявляющийся сильнейшей болью с картиной острого живота. Сюда же можно отнести и орхит у пациентов мужского пола, обусловленный воспалением *tunica vaginalis* яичек, которая служит продолжением брюшины;
- торакальном – в основном асептический плеврит, в большинстве случаев односторонний;
- суставном – артриты, главным образом суставов нижних конечностей (чаще коленных и голеностопных). В большинстве случаев поражение суставов носит моноолигоартикулярный характер. Продолжительность артрита часто превышает длительность повышения температуры и составляет более 72 ч, обычно в пределах недели;
- кожном – рожеподобная эритема, как правило, на голенях, над голеностопным суставом, в котором имеются признаки артрита и на тыльной поверхности стоп.

Это только основные синдромы ССЛ, но спектр клинических проявлений заболевания значительно шире.

Частота атак ССЛ различна, что отражает ее тяжесть: от 1–2 раз в неделю до нескольких в год [15]. Во время атаки возможны любые сочетания фебрильной лихорадки с проявлениями воспаления со стороны указанных сайтов. Редко атаки могут протекать в виде изолированной лихорадки [37]. Практически всегда фебрильные атаки сопровождаются значительным повышением уровня острофазовых маркеров: СОЭ, СРБ, сывороточного амилоида А (SAA) [38, 39].

Вне атаки значения острофазовых маркеров существенно снижаются, но примерно у 63% пациентов сохраняется повышенный уровень того или иного острофазового показателя в промежутке между атаками [38]. Особую роль в оценке активности заболевания, эффективности лечения и риска развития амилоидоза в настоящее время отводят SAA как наиболее адекватному и чувствительному маркеру воспаления при ССЛ [39–41]. *Отсутствие повышения уровня маркеров острофазового ответа на фоне клинических проявлений (подъем температуры и др.), напоминающих картину ССЛ, делает диагноз этого заболевания сомнительным.*

Существует два варианта течения (фенотипа) ССЛ: *ССЛ I типа*, протекающая в виде типичных атак, и *ССЛ II типа*, первым клиническим признаком которой является амилоидоз почек [42, 43]. До развития амилоидоза у таких пациентов можно обнаружить только повышение уровня острофазовых маркеров. Подобные пациенты были описаны и в отечественной литературе [14]. Однако в реальной клинической практике II фенотип ССЛ встречается крайне редко: при наблюдении больших групп пациентов (544 и 476) в странах с высокой частотой заболевания (Турция и Иордания) не выявлено ни одного случая ССЛ II типа [44, 45].

Большой интерес представляют сочетание ССЛ с другими заболеваниями, а также роль носительства мутаций гена *MEFV* (гомозиготность или компаунд-гетерозиготность) в предрасположенности к развитию определенных нозологий. Это прежде всего относится к заболеваниям воспалительного характера, поскольку ССЛ по сути представляет собой асептическое системное воспаление, обусловленное дисфункцией системы естественного иммунитета, и может создавать предпосылки для развития других воспалительных заболеваний [46].

Для диагностики ССЛ предложены критерии Тель-Хашомер [47, 48], критерии Ливнеха (А. Livneh) [49], являющиеся модификацией критериев Тель-Хашомер, и Турецкие педиатрические критерии [50]. Критерии Тель-Хашомер – «золотой стандарт» диагностики ССЛ, но разработаны для взрослых пациентов. Кроме того, они включают наличие амилоидоза – предотвратимого на сегодняшний день осложнения. В критериях Ливнеха амилоидоз отсутствует, но они громоздки и не очень удобны для использования в повседневной практике. Оптимальными для педиатрической практики представляются Турецкие педиатрические критерии, которые приведены в табл. 1. Для постановки диагноза необходимо наличие 2 из 5 критериев.

Основным осложнением, определяющим прогноз заболевания, является амилоидоз почек, приводящий к хронической почечной недостаточности и гибели пациента. Частота амилоидоза зависит от ряда факторов. Значительную

Таблица 1. Турецкие педиатрические критерии ССЛ [50]

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

роль играет этническое происхождение пациента. Так, у нелеченых пациентов турецкого происхождения частота амилоидоза достигает 60% [51], у евреев-сефардов – 75% [52]. В Армении до начала широкого внедрения колхицинотерапии встречаемость амилоидоза почек у детей до 15 лет, страдающих ССЛ, достигала 16,5% [4]. Фактором риска амилоидоза является наличие мутации M694V, особенно в гомозиготном состоянии [53]. Существенным фактором риска является ген-модификатор течения болезни *SAAI*: наличие генотипа *a/a* существенно повышает риск развития амилоидоза [54, 55]. В исследовании родственных популяций Армении и Нагорного Карабаха показано, что в Армении распространенность генотипа *SAAI a/a* составила 24%, а Карабахе – 4%, при этом частота амилоидоза достигала соответственно 24 и 2,5%. Различий в частоте гомозиготности по мутации M694V между двумя популяциями не выявлено [55]. Клиническим предиктором повышенного риска амилоидоза является наличие артрита (отношение шансов, ОШ 2,28; 95% доверительный интервал, ДИ 1,17–2,28). [56]. Существенное значение имеют факторы окружающей среды. Так, у армян, арабов и турок, проживающих вне своих стран, частота амилоидоза существенно ниже, чем у представителей этих же этносов, проживающих на своей исторической родине, при этом генетически они не отличаются друг от друга. По некоторым данным, страна проживания может быть более значимым фактором риска развития амилоидоза, чем даже генетические факторы [57].

Другим осложнением, имеющим существенно меньшее значение для прогноза заболевания, является спаечная болезнь [4, 13, 15].

В основе лечения ССЛ лежит применение колхицина. Внедрение S. Goldfinger [58] в 1972 г. в практику терапии ССЛ колхицина кардинально изменило прогноз при этом заболевании. Колхицин не только предотвращает атаки заболевания либо снижает их частоту и тяжесть, но и, что самое важное, значительно уменьшает риск развития амилоидоза, сводя его к минимуму при применении адекватных доз препарата и комплаентности пациента [59–62]. *Очень важно, что даже в тех случаях, когда колхицин не предотвращает атак заболевания, он препятствует развитию амилоидоза* [60, 61]. Сегодня колхицин – единственный препарат, эффективность которого в отношении предотвращения амилоидоза доказана. В соответствии с рекомендациями EULAR (2016) колхицин должен быть назначен сразу же после установления диагноза ССЛ (уровень доказательности А) [63]. Стартовые дозы препарата приведены в табл. 2. В США, где препарат по показаниям ССЛ зарегистрирован с 2009 г. и используются формы, содержащие по 0,6 мг колхицина, рекомендованы следующие его суточные дозы: дети 4–6 лет – от 0,3 до 1,8 мг, дети 7–12 лет – от 0,9 до 1,8 мг, дети старше 12 лет и взрослые – от 1,2 до 2,4 мг [64, 65]. Конечной целью лечения является полный контроль непрото-

цируемых атак и минимизация лабораторных маркеров субклинического воспаления между атаками (уровень доказательности С) [63]. Сохранение рецидивов или персистенция субклинического воспаления (увеличение уровня острофазовых маркеров) является показанием для повышения дозы колхицина (уровень доказательности С) [63]. При неэффективности доза колхицина может ступенчато повышаться с шагом 0,25 мг [62]. Решение о повышении дозы следует принимать не ранее чем через 3–6 мес после начала терапии данной дозой. Категорически не рекомендуется назначать детям препубертатного возраста суточную дозу >2 мг и взрослым и подросткам дозу >3 мг [62, 63]. Суточную дозу колхицина нужно принимать однократно или в несколько приемов в зависимости от переносимости и предпочтений пациента (уровень доказательности D) [63]. В период физических и эмоциональных стрессов доза колхицина может быть временно увеличена (уровень доказательности D) [63]. У ряда пациенток атаки заболевания могут быть связаны с менструациями. В этих случаях рекомендуется повысить дозу колхицина за 2–3 дня до начала очередной менструации и в течение первых 2 дней менструации [62].

Небольшие дозы колхицина обычно хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) колхицина являются тошнота, боль в животе и диарея, которые могут возникать в первый месяц приема препарата даже в дозе 0,5 мг/сут (10% пациентов) [65, 66]. Также на фоне приема колхицина возможно повышение уровня трансaminaз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) [65, 67]. Поэтому необходимо регулярно контролировать этот показатель у пациентов с ССЛ, получающих колхицин и, если он превысит две верхние границы нормы, уменьшать дозу препарата (уровень доказательности D) [63]. Для устранения гастроэнтерологических НЯ возможно снижение дозы колхицина. Показано, что эти НЯ обусловлены индукцией колхицином мальабсорбции лактозы, в связи с чем для их контроля были предложены безлактозная диета и использование пробиотиков [65, 68]. В небольших сериях наблюдений и единичных случаях описаны такие НЯ колхицина, как алопеция, дефицит витамина B₁₂, обратимый периферический неврит и миопатия, депрессия костного мозга, которые в реальной клинической практике встречаются очень редко [65]. Не вполне соответствует действительности мнение о негативном влиянии колхицина на сперматогенез и способность к зачатию у мужчин. Показано развитие азооспермии на фоне применения колхицина у пациентов с подагрой, также в эксперименте установлены дегенеративные изменения в яичках и нарушение сперматогенеза, но во всех указанных случаях использовались более высокие дозы препарата, чем у пациентов с ССЛ [62, 69]. В то же время у здоровых добровольцев, получавших общепринятые дозы колхицина в течение 4–6 мес, не выявлено его влияния на сперматогенез [62, 70]. При изучении причин мужского бесплодия у пациентов с ССЛ выяснено, что, как правило, оно связано с развитием амилоидоза яичек, т. е. обусловлено недостаточно эффективным лечением заболевания и не является осложнением терапии колхицином [62, 71]. *Согласно рекомендациям EULAR, подготовка к зачатию у женщин, беременность и кормление грудью не служат основанием для прерывания лечения колхицином у пациентов с ССЛ (уровень доказательности С)* [63]. В то же время полностью игнорировать влияние колхицина на способность к зачатию

Таблица 2. Стартовые суточные дозы колхицина у пациентов с ССЛ [59, 61]

Возраст пациента	Стартовая доза колхицина, мг
< 5 лет	0,5
5–10 лет	1,0
>10 лет и взрослые	1,5

у мужчин с ССЛ нельзя, поэтому в редких случаях, когда все другие причины азооспермии исключены, комитет экспертов EULAR рекомендует при подготовке к зачатию снизить дозу колхицина или полностью отменить его (уровень доказательности С) [63].

У пациентов с амилоидозом без признаков почечной недостаточности и после трансплантации почки должны использоваться максимально переносимые дозы колхицина (уровень доказательности С) [62, 63, 64]. Важно знать, что разница между терапевтической токсической дозой колхицина мала и варьируется у разных больных, поэтому необходимо тщательное наблюдение пациентов, получающих колхицин, для выявления возможных токсических эффектов. Минимальная летальная доза колхицина при приеме внутрь – 7 мг [65].

Выведение колхицина осуществляется печенью и почками. Его метаболизм связан с тремя белками: тубулин (рецептор колхицина, определяющий его период полувыведения из плазмы), цитохром P450 изотип 3A4 –CYP3A4 (главный белок, отвечающий за метаболизм колхицина) и Р-гликопротеин (транспортёр, который регулирует распределение колхицина в тканях и экскрецию вещества) [65]. Знание фармакокинетики необходимо для правильного назначения терапии у конкретного пациента. При снижении клиренса креатинина до 50 мл/мин максимально допустимая доза колхицина составляет 0,6 мг 2 раза в день, при клиренсе креатинина 35–49 мл/мин – 0,6 мг/сут, при клиренсе 10–34 мл/мин – 0,6 мг 1 раз в 2–3 дня [65, 72]. Клиренс креатинина <10 мл/мин, а также наличие печеночной недостаточности являются противопоказаниями для назначения колхицина [64].

Также очень важно помнить о возможных лекарственных взаимодействиях, которые приведены в табл. 3. Как видно из этой таблицы, в основном отмечается взаимодействие колхицина с антибиотиками-макролидами, противогрибковыми и противовирусными препаратами, а также блокаторами кальциевых каналов. Значение подобных взаимодействий подчеркивается следующими сведениями. FDA (Food and Drug Administration) проанализировало сообщения о смерти пациентов при приеме колхицина внутрь за 40-летний период (с 1969 по 2009 г.). Всего выявлено 169 таких случаев, из них в 60 имело место сочетание приема колхицина с кларитромицином [65]. По этой причине не следует назначать кларитромицин пациентам, получающим колхицин. При необходимости использования макролидов целесообразно назначение слабого ингибитора CYP3A4 азитромицина, сочетание которого с колхицином не требует коррекции дозы по-

следнего. Грейпфрутовый сок, хотя и является умеренным ингибитором CYP3A4, существенного влияния на фармакокинетику колхицина не оказывает, и его употребление пациентами, принимающими колхицин, не создает значимого дополнительного риска [65, 73]. Описано также нежелательное взаимодействие колхицина со статинами, главным образом флувастатином и розувастатином, которое может приводить к развитию миопатии. Точный механизм этого взаимодействия неизвестен, возможно, и колхицин, и статины способны повреждать цитоскелет [65, 74].

Колхицин предотвращает развитие атак у пациентов с ССЛ, но не влияет на их течение, поэтому бессмысленно повышать его дозу во время атаки (уровень доказательности С) [63]. Для купирования проявлений атаки используются нестероидные противовоспалительные препараты. Глюкокортикоиды (ГК) не применяют для лечения ССЛ, за исключением случаев затяжной фебрильной миалгии. Однако имеется одно нерандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 31 пациента, в котором показано, что внутривенная инфузия 40 мг метилпреднизолона в первые 24 ч после начала атаки ССЛ существенно уменьшала выраженность абдоминальной боли и улучшала состояние пациентов, не влияя на уровни СРБ и SSA [75]. Тем не менее, согласно мнению экспертов, данных о влиянии инфузий ГК при атаках ССЛ на течение заболевания недостаточно, и ГК не должны применяться у таких пациентов, особенно повторно и на регулярной основе [62].

Колхицин эффективен у большинства пациентов с ССЛ. Доля резистентных у этому препарату пациентов составляет 5–10%, и еще у 2–5% отмечается его непереносимость [62, 76].

В настоящее время для лечения ССЛ применяют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [60, 62, 77]. Но, исходя из соображений безопасности терапии, а также фармакоэкономических аспектов лечения, важно определить, каких именно пациентов следует считать резистентными к колхицину. Наиболее приемлемым для клинической практики представляется определение, сформулированное экспертами EULAR, которое предполагает наличие ≥ 1 атаки в месяц у комплаентных пациентов, получающих максимально переносимую дозу колхицина на протяжении ≥ 6 мес [63]. К сожалению, нередко за колхицинорезистентностью скрывается некомплаентность пациента. Так, в израильской когорте пациентов доля пациентов с низкой приверженностью лечению составила 40%, а в турецкой – 35,5% [78, 79]. Это необходимо принимать во внимание при назначении ГИБП пациентам с ССЛ.

Таблица 3. Лекарственные взаимодействия колхицина и рекомендуемые дозы при назначении с другими препаратами [65]

Взаимодействующий препарат	Максимальная суточная доза
Сильные ингибиторы CYP3A4: кларитромицин, телитромицин, итраконазол, кетоконазол, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, дарунавир, лопинавир, типранавир	0,6 мг (может быть разделена на 2 приема)
Умеренные ингибиторы CYP3A4: верапамил, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, фосампренавир, ампренавир, апрепитант, грейпфрутовый сок	1,2 мг (может быть разделена на 2 приема)
Слабые ингибиторы CYP3A4: азитромицин	Коррекции дозы не требуется
Сильные ингибиторы Р-гликопротеина: ралоназин, циклоспорин	0,6 мг (может быть разделена на 2 приема)

Поскольку ведущим медиатором воспаления при ССЛ является ИЛ1 β , ингибиторы ИЛ1 наиболее эффективны при этом заболевании [80]. Первым ингибитором ИЛ1 явилась анакинра — негликозилированный рекомбинантный аналог растворимого антагониста рецепторов для ИЛ1, который блокирует эффекты как ИЛ1 α , так и ИЛ1 β [65, 80]. В литературе имеются как отдельные описания, так и серии наблюдений пациентов с ССЛ, леченных анакинрой, которые включают 64 колхицинорезистентных пациента [80]. Из этих 64 пациентов у 76,5% отмечался полный ответ на лечение, еще у 18,8% — частичный ответ. У 3 пациентов ответ отсутствовал и они были переключены на другой ингибитор ИЛ1 — канакинумаб, получен хороший результат [80]. У 19 пациентов к моменту начала терапии анакинрой имелся амилоидоз почек, 4 находились в стадии развития нефротического синдрома. У этих 4 пациентов на фоне лечения анакинрой отмечено снижение протеинурии [80]. У 5 больных лечение анакинрой было начато после трансплантации почки в связи с конечной стадией почечной недостаточности, и ни у одного из них не выявлено развития амилоидоза трансплантата.

Опубликованы данные наблюдения 11 детей с колхицинорезистентной ССЛ, у которых применяли анакинру. Выраженный терапевтический эффект со снижением значений острофазовых маркеров отмечен у 9 пациентов к 3-му месяцу лечения. Доза препарата составляла 1–5 мг/сут [65]. Имеется описание успешного лечения анакинрой пациента, у которого ССЛ возникла после трансплантации костного мозга от донора — носителя мутации гена *MEFV* [81].

Эффективность анакинры доказана в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 25 взрослых пациентов с ССЛ, в течение 4 мес получавших этот препарат (12) либо плацебо (13) [82]. Среднее число атак в месяц в группе анакинры составило $1,7 \pm 1,7$ по сравнению с $3,5 \pm 1,9$ в группе плацебо. В группе анакинры у 6 пациентов удалось снизить частоту атак до <1 в месяц, в группе плацебо такого результата не отмечалось ни у одного пациента. Число атак за месяц, сопровождавшихся артритами, в основной группе составило $0,8 \pm 1,6$ по сравнению с $2,1 \pm 1,1$ в группе плацебо. При этом в группе плацебо 5 пациентов выбыли в связи с неэффективностью терапии, а в группе анакинры все пациенты завершили исследование. Также продемонстрировано превосходство анакинры над плацебо по влиянию на качество жизни пациентов [82]. К существенным недостаткам применения анакинры, особенно в педиатрической практике, относятся короткий период полужизни (4–6 ч) и связанная с этим необходимость ежедневного выполнения болезненных инъекций. У анакинры нет официально зарегистрированного показания по данному заболеванию. Кроме того, препарат в Российской Федерации не зарегистрирован.

Другим ингибитором ИЛ1 является рилонацепт — рекомбинантный белок, включающий лиганд-связывающий фрагмент рецептора для ИЛ1, аксесорный белок рецептора для ИЛ1 и Fc-фрагмент человеческого IgG1. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности рилонацепта при ССЛ, в котором участвовали 14 пациентов. Полная ремиссия в конце 3-го месяца лечения достигнута у 2 больных, частичный ответ — у 8, ответ на терапию отсутствовал у 4 [80, 83].

Еще одним ингибитором ИЛ1 является канакинумаб, имеющий самый большой период полужизни (26 дней) из

всех доступных на сегодняшний день препаратов этого класса, что делает его особенно привлекательным для использования в педиатрической практике. Препарат представляет собой полностью человеческое IgG1-моноклональное антитело к ИЛ1 β . Опубликованы единичные случаи и серии наблюдений применения канакинумаба у пациентов с ССЛ (суммарно 40 пациентов). У 67,5% этих пациентов отмечался полный ответ на лечение и у 32,5% — частичный. Случаев неэффективности канакинумаба у пациентов с ССЛ в этих наблюдениях не описано [80].

Эффективность и безопасность препарата у пациентов с АВЗ убедительно доказаны в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании CLUSTER (Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Heredity Periodic Fevers) [84]. В исследование вошли 63 пациента, как взрослые, так и дети и подростки 2–18 лет (45%); все они страдали колхицин-резистентной ССЛ (генетически подтвержденной). Исследование было длительным и включало, помимо фазы скрининга (12 нед — эпоха 1), рандомизированную фазу канакинумаб/плацебо (16 нед — эпоха 2), во время которой препарат вводился с интервалом в 4 нед; рандомизированную фазу с выбыванием до 40-й недели (эпоха 3), в которой предполагалось увеличение интервала между введениями до 8 нед; открытую фазу (до 112-й недели — эпоха 4). К 16-й неделе исследования у 61% пациентов с ССЛ, получавших канакинумаб, достигнут первичный полный ответ по сравнению с 6% пациентов, использовавших плацебо. У всех пациентов с ССЛ (но не с двумя другими АВЗ), достигших первичного полного ответа к 16-й неделе, к 40-й неделе сохранялась полная ремиссия заболевания. Что касается вторичного ответа, то общая оценка активности заболевания врачом <2 (низкая активность) у пациентов с ССЛ, получавших канакинумаб, составила 65% по сравнению с 9% при использовании плацебо, уровень СРБ <10 мг/л имелся у 68% пациентов, леченных канакинумабом, и только у 6% группы плацебо. При увеличении интервалов введения препарата до 8 нед (3-я эпоха исследования) у 46% пациентов с ССЛ удавалось поддерживать ремиссию. Переносимость препарата была удовлетворительной.

Важно отметить, что канакинумаб является единственным ГИБП, зарегистрированным в Российской Федерации по показанию ССЛ. Рекомендации EULAR по лечению ССЛ предусматривают назначение ГИБП комплаентным пациентам, у которых неэффективна максимально переносимая доза колхицина (уровень доказательности В) [63]. Также назначение ГИБП, согласно указанным рекомендациям, должно рассматриваться у пациентов с амилоидозом (уровень доказательности С). Среди ГИБП эксперты отдают предпочтение ингибиторам ИЛ1. О назначении ингибиторов ИЛ1 можно думать и при наличии затяжной фебрильной миалгии (уровень доказательности С) [63].

В литературе представлены отдельные наблюдения применения ингибиторов ФНО (инфликсимаб, этанерцепт) у пациентов с колхицинорезистентной ССЛ. Эффективность этих препаратов показана главным образом при наличии признаков артрита и сакроилиита [62, 85–87]. В ряде сообщений указано на уменьшение протеинурии у пациентов с ССЛ, осложнившейся амилоидозом, на фоне применения ингибиторов ФНО [62, 65, 88, 89]. Согласно рекомендациям EULAR, наличие в клинической картине

О Б З О Р Ы

ССЛ хронического артрита является еще одной ситуацией, в которой может рассматриваться назначение ГИБП [63].

Опубликованы также данные использования ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба у взрослых пациентов (n=12) с колхицинорезистентной ССЛ с морфологически подтвержденным амилоидозом. Тоцилизумаб вводился в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед. На фоне терапии не отмечалось снижения функции почек; у 2 пациентов, у которых функция почек была снижена до начала терапии тоцилизумабом, зафиксировано достоверное улучшение. Выявлено значимое уменьшение (но не нормализация) уровня острофазовых маркеров, в первую очередь СРБ. Также наблюдалось достоверное уменьшение суточной протеинурии. У 10 из 12 пациентов на фоне лечения тоцилизумабом атаки заболевания прекратились [90].

Таким образом, ССЛ является самым распространенным моногенным АВЗ. Заболевание имеет отчетливую этническую предрасположенность. В России проживает немало представителей этнических групп (армяне, азербайджанцы, народы Северного Кавказа), в которых отмечается высокая распространенность мутации гена *MEFV* и соответственно ССЛ. Тяжесть заболевания определяется не только атаками системного воспаления, существенно ухудшающими качество жизни, но и высоким риском развития АА-амилоидоза, который может привести к почечной недостаточ-

ности и гибели пациента. Сегодня ССЛ успешно лечится. В основе лечения лежит использование колхицина, который не только предотвращает рецидивы атак у большинства пациентов, но и снижает до минимума риск возникновения амилоидоза. Колхицин можно применять у пациентов любого возраста, причем сразу же после установления диагноза ССЛ. Целью терапии является полное прекращение атак заболевания и нормализация или значительное снижение значений острофазовых маркеров. Препарат безопасен, его можно назначать во время беременности и кормления грудью. Однако у ряда пациентов могут возникнуть НЯ, в связи с чем на фоне терапии колхицином необходимо регулярное тщательное врачебное наблюдение. Следует избегать сочетания колхицина с рядом лекарственных препаратов (некоторыми макролидами, в первую очередь с кларитромицином, противовирусными, противогрибковыми препаратами, блокаторами кальциевых каналов и статинами), которые существенно увеличивают риск осложнения терапии. У колхицинорезистентных пациентов с успехом применяются ГИБП, главным образом ингибиторы ИЛ1. Среди этих препаратов по показанию ССЛ в нашей стране зарегистрирован только канакинумаб. Это единственный биологический препарат, который зарегистрирован при данном заболевании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999 Apr 2;97(1):133-44.
- Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed*. 2004 Aug;75(2):92-9.
- Кузьмина НН, Федоров ЕС, Салугина СО, Мовсисян ГР. Аутовоспалительные заболевания у детей — современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):63-75. [Kuz'mina NN, Fedorov ES, Salugina SO, Movsisyan GR. Autoinflammatory diseases — modern view on the problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):63-75. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2009-144
- Амарян ГГ, Саркисян ТФ, Айрапетян АС. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты. Методическое пособие. Ереван; 2012. [Amaryan GG, Sarkisyan TF, Airapetyan AS. *Semeinaya sredizemnomorskaya likhoradka u detei* (periodicheskaya bolezn'): klinicheskie i geneticheskie aspekty. Metodicheskoe posobie [Family Mediterranean fever in children (recurrent disease): clinical and genetic aspects. Methodical manual]. Erevan; 2012.]
- Janeway TC, Mosenthal H. Unusual paroxysmal syndrome, probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. *Trans Assoc Am Physicians*. 1908;23:504-18.
- Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med*. 1945;23:1-21.
- Reimann HA. Periodic disease A probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 1948 Jan 24;136(4):239-44.
- Heller H, Kariv J, Sherf L, Sohar E. Familial Mediterranean fever. *Harefuah*. 1955;48:91-4.
- Оганесян ЛА, Авакян ВМ. Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни (хроническая перемежающаяся шестидневная лихорадка). Советская медицина. 1938;(16):9—12. [Oganesyan LA, Avakyan VM. A number of cases of unknown infectious disease (chronic intermittent six-day fever). *Sovetskaya meditsina*. 1938;(16):9—12. (In Russ.)].
- Тареев ЕМ, Насонова ВА. О так называемой периодической болезни. Советская медицина. 1959;(11):23-8. [Tareev EM, Nasonova VA. About so-called periodic disease. *Sovetskaya meditsina*. 1959;(11):23-8. (In Russ.)].
- Виноградова ОМ. Периодическая болезнь. Москва: Медицина; 1973. [Vinogradova OM. *Periodicheskaya bolezn'* [Periodic disease]. Moscow: Meditsina; 1973.]
- Айвазян АА. Периодическая болезнь. Ереван: Айастан; 1982. [Aivazyan AA. *Periodicheskaya bolezn'* [Periodic disease]. Erevan: Aiastan; 1982.]
- Арутюнян ВМ, Акопян ГС. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). Москва: МИА; 2000. [Arutyunyan VM, Akopyan GS. *Periodicheskaya bolezn' (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)* [Periodic disease (etiopathogenetic and clinical aspects)]. Moscow: MIA; 2000.]
- Агаджанян В. Клиника и течение периодической болезни. Ленинск-Кузнецкий: СО РАМН; 1998. 321 с. [Agadzhanyan V. *Klinika i techenie periodicheskoi bolezn'i* [Clinic and the course of periodic disease]. Leninsk-Kuznetskii: SO RAMN, 1998. 321 p.]
- Аствацатрян ВА, Торосян ЕХ. Периодическая болезнь у детей. Ереван: Айастан; 1989. [Astvatsatryan VA, Torosyan EK. *Periodicheskaya bolezn' u detei* [Periodic disease in children]. Erevan: Aiastan; 1989.]
- Тыренко ВВ, Воронин СВ, Белогуров АР и др. Семейная средиземноморская лихорадка у военнослужащего. Вестник ВМА. 2017;57(1):237-41. [Tyrenko VV, Voronin SV, Belogurov AR, et al. Family Mediterranean fever in the military. *Vestnik VMA*. 2017;57(1):237-41. (In Russ.)].
- Ревнова МО. Периодическая болезнь у детей, или наследственная средиземноморская лихорадка. Вопросы детской диетологии. 2017;15(3):50—2. [Revnova MO. Periodic disease in children or hereditary Mediterranean fever. *Voprosy detskoi dietologii*. 2017;15(3):50—2. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1727-5784-2017-3-50—52.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):25-31.
- The International FMF Consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997 Aug 22;90(4):797-807.

ОБЗОРЫ

20. Padeh S, Shinar Y, Pras E, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):185-90.
21. Marek-Yagel D, Berkun Y, Padeh S, et al. Clinical Disease Among Patients Heterozygous for Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1862-6. doi: 10.1002/art.24570.
22. Ben-Zvi I, Herskovich C, Kukuy O, et al. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 25;10:34. doi: 10.1186/s13023-015-0252-7.
23. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология. 2017;11(2):34-40. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever in Russia: Experience of the Federal Rheumatology Center. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):34-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-34-40
24. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*. 2016 Aug;17(8):914-21. doi: 10.1038/ni.3457. Epub 2016 Jun 6.
25. Omenetti A, Carta S, Delfino L, et al. Increased NLRP3-dependent interleukin 1 β secretion in patients with familial Mediterranean fever: correlation with MEFV genotype. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):462-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202774. Epub 2013 Mar 16.
26. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Jan;292(1):R86-98. Epub 2006 Aug 24.
27. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24-30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(1):24-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363
28. Bagci S, Toy B, Tuzun A, et al. Continuity of cytokine activation in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug;23(4):333-7. Epub 2004 May 1.
29. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct 15;61(10):1447-53. doi: 10.1002/art.24458.
30. Ozen S, Frenkel J, Ruperto N, et al. The Eurofever project: towards better care for autoinflammatory disease. *Eur J Pediatr*. 2011 Apr;170(4):445-52. doi: 10.1007/s00431-011-1411-z. Epub 2011 Mar 1.
31. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Nov;91(6):337-43. doi: 10.1097/MD.0b013e318277cf75.
32. Berdeli A, Mukhtarova G, Oz A, Musayev S. MEFV gene mutation distribution in Azerbaijan population. *Pediatric Rheumatology* 2015;13(Suppl 1):127. doi:10.1186/1546-0096-13-S1-P127
33. Федоров ЕС, Салугина СО, Желябина ОВ и др. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): течение заболевания у двух поколений одной крымско-татарской семьи. Педиатрия. 2018;97(3):83-91. [Fedorov ES, Salugina SO, Zhelyabina OV, et al. Family Mediterranean fever (periodic disease): the course of the disease in two generations of one Crimean Tatar family. *Pediatriya*. 2018;97(3):83-91. (In Russ.)].
34. Sarkisian T, Ajrapetian H, Belgarian, et al. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008 Mar; (156):105-11.
35. <http://www.statdata.ru>.
36. Yazar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*. 2018 Apr;21(4):880-884. doi: 10.1111/1756-185X.13259. Epub 2018 Jan 5.
37. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Oct;59(10):836-8.
38. Korkmaz C, Özdogan H, Kasapcopur Ö, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jan;61(1):79-81.
39. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Dec;37(3):182-8. Epub 2007 May 23.
40. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):14-7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.016. Epub 2012 Aug 2.
41. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4):509-14.
42. Hurwich BJ, Schwartz J, Goldfarb S. Record survival of siblings with familial Mediterranean fever, phenotype 1 and 2. *Arch Intern Med*. 1970 Feb;125(2):308-11.
43. Kocak H1, Besbas N, Saatci U, Bakkaloglu A. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr*. 1989 Oct-Dec;31(4):281-7.
44. Yazici H, Özdogan H. FMF in Turkey. In: Sohar E, Gafni J, Pras M, editors. Proceedings of the 1st International Conference on Familial Mediterranean fever (Jerusalem, 1997). Tel Aviv: Freund; 1997. P. 66-71.
45. Majeed HA, Rawashdeh M, El-Shanti H, et al. Familial Mediterranean fever in children: the expanded clinical profile. *Q J Med*. 1990 Mar;74(275):309-18.
46. Gattorno M, editor. Familial Mediterranean fever. Springer; 2015.
47. Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*. 1967 Aug;43(2):227-53.
48. Sohar E, Gafni J. Tel Hashomer criteria for diagnosis of FMF. First International Conference on FMF. London and Tel Aviv Freund Publishing House; 1997. 207 p.
49. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1879-85.
50. Yalcinkaya F, Ozen S, Ozcakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):395-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken509. Epub 2009 Feb 4.
51. Shohat M, Magal N, Shohat T, et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet*. 1999 Apr;7(3):287-92.
52. Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid*. 1999 Mar;6(1):1-6.
53. Ben-Chetrit E, Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the MEFV gene. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb; 60(2):146-9.
54. Cazeneuve C, Ajrapetian H, Papin S, et al. Identification of MEFV-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *Am J Hum Genet*. 2000 Nov;67(5):1136-43. Epub 2000 Oct 3.
55. Jeru I, Hayrapetian H, Duquesnoy P, et al. Involvement of the Modifier Gene of a Human Mendelian Disorder in a Negative/Selection Process. *PLoS One*. 2009 Oct 30; 4(10):e7676. doi: 10.1371/journal.pone.0007676.
56. Мухин НА, Козловская ЛВ, Рамеев ВВ и др. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23(5):40-4. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Rameev VV, et al. Risk factors for development of amyloidosis in periodic disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014;23(5):40-4. (In Russ.)].
57. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, et al. Country as the Primary Risk Factor for Renal Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1706-12.
58. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972 Dec 21;287(25):1302.

О Б З О Р Ы

59. Kalinich T, Haffer D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever: Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e474-83. Epub 2007 Jan 22.
60. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, Ben-Chetrit E. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever. *Rheumatol Int*. 2016 Mar;36(3):325-31. doi: 10.1007/s00296-015-3408-9. Epub 2015 Dec 19.
61. Hentgen V, Grateu G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendation for the partial management for Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):387-91. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.011. Epub 2013 Jun 3.
62. Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86. Epub 2011 Sep 27.
63. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. Epub 2016 Jan 22.
64. Wand DQ, Bobfrate L, de Bari O, et al. Familial Mediterranean Fever: From Pathogenesis to Treatment. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2014;5:5. doi: 10.4172/2157-7412.1000248
65. Batu ED, Arici ZS, Bilinger E, Ozen S. Current therapeutic opinion for managing familial Mediterranean fever. *Exp Opin on Orphan Drug*. 2015;3(9):1063-73.
66. Jayarakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J*. 2007 Jan 26;120(1248):U2402.
67. Padeh S, Gerstein M., Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr*. 2012 Dec;161(6):1142-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.047. Epub 2012 Jun 26.
68. Fradkin A, Yahav J, Zemer D, Jonas A. Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Isr J Med Sci*. 1995 Oct;31(10):616-20.
69. Merlin HE. Azoospermia caused by colchicines - a case report. *Fertil Steril*. 1972 Mar;23(3):180-1.
70. Bremner WJ, Paulson CA. Colchicine and testicular function in man. *N Engl J Med*. 1976 Jun 17;294(25):1384-5.
71. Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E. Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever. *Hum Reprod*. 2001 Jun;16(6):1218-20.
72. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1647-55.
73. Wason S, DiGiacinto JL, Davis MW. Effects of grapefruit and Seville orange juices on the pharmacokinetic properties of colchicines in healthy subject. *Clin Ther*. 2012 Oct;34(10):2161-73. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.08.007. Epub 2012 Aug 31.
74. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgul E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother*. 2005 Jul-Aug;39(7-8):1368-9. Epub 2005 Jun 14.
75. Erken E, Ozer HT, Bozkurt B, et al. Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methylprednisolone infusion. *Joint Bone Spine*. 2008 May;75(3):370-2. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.10.004. Epub 2008 Jan 18.
76. Ozen S, Kone-Paut I, Gü l A. Colchicine resistance and intolerance in familial Mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):115-120. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.006. Epub 2017 Mar 20.
77. Akglu O, Kilik E, Kilik G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of Biologic Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Sci*. 2013 Aug;346(2):137-41. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318277083b.
78. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicines compliance, resistance and virulence. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S1-3.
79. Karaaslan Y, Dogan J, Omma A, Can Sandika S. Compliance to colchicine treatment and disease activity in familial Mediterranean fever (FMF) patients in Middle/Black Sea Region of Turkey (in Borum region). *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):P81.
80. Van der Hilst JCh, Moutschen M, Messiaen P, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *Biologics*. 2016 Apr 4;10:75-80. doi: 10.2147/BTT.S102954. eCollection 2016.
81. Petropoulou AD, Robin M, Socie G, Galicier L. Transmission of familial Mediterranean fever mutation after bone marrow transplantation and successful treatment with anakinra. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):102-3. doi: 10.1097/TP.0b013e3181d84cc3.
82. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr;69(4):854-862. doi: 10.1002/art.39995.
83. Hashkes PJ, Spalding SJ, Giannini EH, et al. Rilonacept for colchicine-resistant or -intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):533-41. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00003.
84. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314.
85. Sakalloglu O, Duzova A, Ozen S. Etanercept in the treatment of arthritis in a patient with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;24(4):435-7.
86. Daysal LS, Akcil G, Goker B, et al. Infliximab therapy in a patient with familial Mediterranean fever and chronic hip arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):146-7.
87. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, et al. Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol*. 2004 Jun;10(3):134-7.
88. Yuksel S, Yalcinkaya F, Acar B, et al. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1307-8. Epub 2006 Jul 31.
89. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: reports of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec;21(6):684-90. doi: 10.1007/s10165-011-0463-2. Epub 2011 May 13.
90. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, et al. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 May 30;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0.

Поступила 16.08.2018

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.

Актуальная стратегия лечения подагрического артрита

Петрова М.С., Мусийчук М.М., Мазуров В.И.

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

Фебуксостат — непуринный селективный ингибитор изоформ ксантиноксидоредуктазы (КОР), действие которого направлено на снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Фебуксостат — более мощный ингибитор КОР, чем аллопуринол, что подтверждается достижением целевого уровня МК при лечении фебуксостатом чаще, чем при приеме аллопуринола, особенно у пациентов с высокой концентрацией уратов в сыворотке крови. Фармакокинетические свойства фебуксостата не зависят от почечного клиренса, что отличает его от аллопуринола и может быть преимуществом для пациентов с хроническими заболеваниями почек. В ряде исследований проводится дальнейшая оценка безопасности фебуксостата для сердечно-сосудистой системы и его возможного позитивного действия на сохранение функции почек. Важным является и то, что у пожилых пациентов не требуется коррекции дозы фебуксостата.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; фебуксостат; аллопуринол; хронические заболевания почек; сердечно-сосудистые заболевания.

Контакты: Марианна Семеновна Петрова; podagra@bk.ru

Для ссылки: Петрова МС, Мусийчук ММ, Мазуров ВИ. Актуальная стратегия лечения подагрического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):70–75.

The current treatment strategy for gouty arthritis

Petrova M.S., Musiychuk M.M., Mazurov V.I.

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

Febuxostat is a non-purine selective inhibitor of isoforms of xanthine oxidoreductase (XOR), the effect of which is aimed at lowering the level of serum uric acid (UA). Febuxostat is a more potent inhibitor of XOR than allopurinol, as confirmed by that target UA levels have been achieved more frequently with febuxostat than with allopurinol, particularly in patients with high serum urate concentrations. The pharmacokinetic properties of febuxostat are not dependent on renal clearance, which distinguishes it from allopurinol and may benefit patients with chronic kidney disease. A number of studies are being conducted to further evaluate the cardiovascular safety of febuxostat and its possible positive effects in preserving renal function. Of importance is the fact that febuxostat does not require dose adjustment in elderly patients.

Key words: gout; hyperuricemia; febuxostat; allopurinol; chronic kidney diseases; cardiovascular diseases.

Contact: Marianna Semenovna Petrova; podagra@bk.ru

For reference: Petrova MS, Musiychuk MM, Mazurov VI. The current treatment strategy for gouty arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):70–75.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-70-75

Подагра — распространенное ревматическое заболевание. Популяционные исследования, проведенные в США, Великобритании и Германии, свидетельствуют о том, что она относится к наиболее частым причинам воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет и на ее долю приходится 1,4% в структуре общей заболеваемости [1–3]. Согласно данным Росстата (2015), в Российской Федерации подагрой страдает 0,1% взрослого населения. Значительно чаще в мире встречается гиперурикемия (ГУ) [4]. Так, в США ее распространенность достигает 22%, во Франции — 17,6%, в РФ — 7%.

Представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования А. Shiozawa и соавт. [5], в котором проанализированы 646 абстрактов и 8 статей, посвященных впервые возникшему подагрическому артриту. Оказалось, что у лиц с уровнем мочевой кислоты (МК) в крови 6 мг/дл

(на 1000 пациенто-лет) подагра возникла лишь в 0,8 случая, в то время как при уровне МК 10 мг/дл она была выявлена в 70,2 случая. Более того, при анализе 913 абстрактов и 18 статей, касавшихся изучения риска развития повторных подагрических атак, выяснено, что при концентрации МК 6 мг/дл повторные приступы подагры развивались значительно реже (12% случаев), чем при ее уровне 10 мг/дл (62%).

Одной из важных междисциплинарных проблем является коморбидность при подагре. Она напрямую связана с кардиоваскулярной патологией, хронической болезнью почек (ХБП) и метаболическим синдромом. Все шире обсуждаются вопросы ассоциации бессимптомной ГУ с кардиоваскулярными и ренальными поражениями и, конечно, с метаболическим синдромом, включающим сахарный диабет/нарушение толерантности к углеводам, ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию [6].

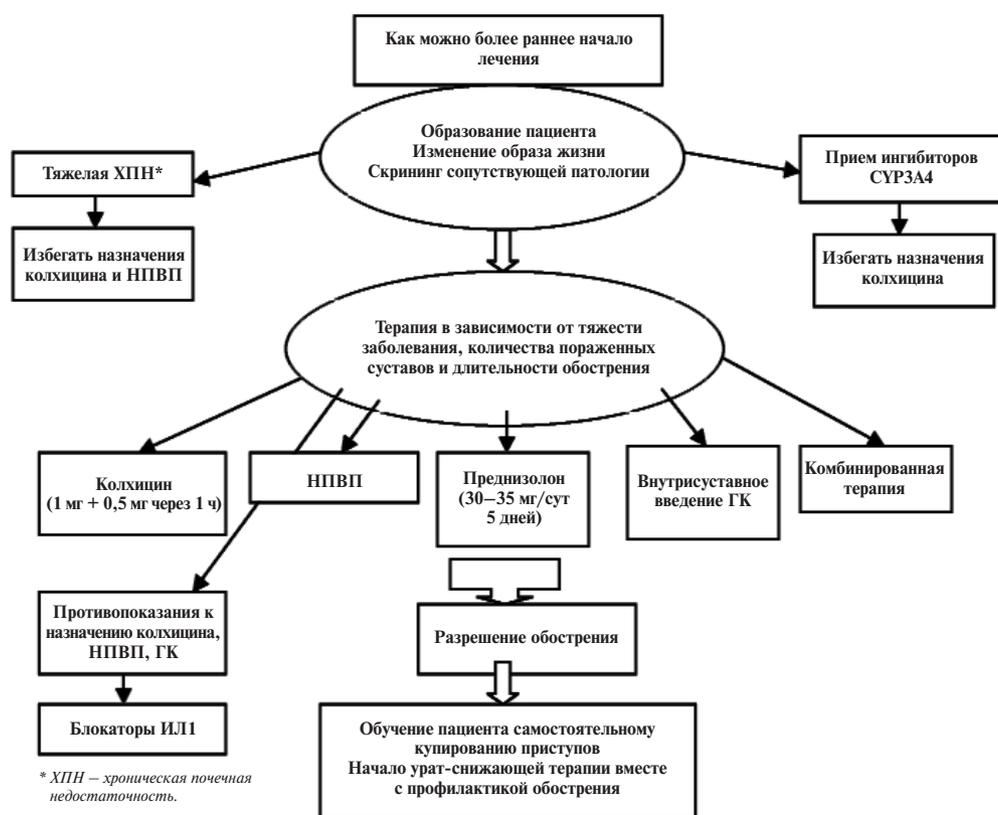


Рис. 1. Схема лечения острой подагрической атаки [7]

Лечебная стратегия

В современной литературе много внимания уделяется тактике ведения пациентов с бессимптомной ГУ. Необходимость назначения урат-снижающей терапии в случае верификации подагры не вызывает сомнений [7].

В лечении подагры важное место занимает образование пациентов, разъяснение значения диеты, снижения массы тела, нормализации образа жизни. Большую помощь при этом оказывает организация школ пациентов, где могут обсуждаться вопросы питания, контроля массы тела, избавления от вредных привычек, а также необходимость и задачи эффективной урат-снижающей терапии. Немедикаментозные методы полезно использовать и у пациентов с бессимптомной ГУ.

Существуют исследования, доказывающие, что нормализация массы тела (с помощью диеты или хирургическим путем) эффективна для снижения уровня МК. Кроме того, регулярная физическая активность может уменьшить уровень смертности, связанный с ГУ. Доказана связь между избыточным потреблением мяса и алкоголя и увеличением риска возникновения подагрической атаки, а также между потреблением молочных продуктов и снижением уровня уратов (особенно кисломолочной продукции, низкокалорийных йогуртов) [8]. Хотя вклад диеты и изменения образа жизни в снижение уровня МК не так уж и высок, их следует рассматривать как меры профилактики кардиоваскулярных осложнений, нередко сопутствующих подагре. В 2016 г. представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [7]. В соответствии с этими рекомендациями два основных направления в лечении пациента с подагрой – это *купирование острой подагрической атаки и коррекция ГУ*.

Для успешного купирования острого суставного синдрома основополагающим является как можно более раннее начало лечения (концепция «pill in the pocket», т. е. «таблетка в кармане»). Это подчеркивает важность образовательной программы для пациентов, которые должны уметь оказывать себе помощь при начальных признаках обострения. Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и колхицин. При тяжелых, часто рецидивирующих обострениях, а также наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным агентам следует рассмотреть применение блокаторов интерлейкина (ИЛ) 1 (канакинумаб, рилонацепт; рис. 1).

Противовоспалительное действие НПВП основано на ингибировании циклооксигеназы – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, тромбоксан, простаглицлин. Основной мишенью противовоспалительного действия ГК также является каскад арахидоновой кислоты – подавление активности фосфолипазы А₂, что также приводит к уменьшению образования провоспалительных агентов. Кроме того, ГК улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления, вызывают вазоконстрикцию капилляров, уменьшают экссудацию жидкости, стабилизируют клеточные мембраны, в том числе мембраны лизосом, предотвращая выход лизосомальных ферментов и снижая их концентрацию в месте воспаления. Колхицин – ингибитор фосфатазы. Его действие обусловлено уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК [9]. При наличии у пациента противопоказаний к использованию НПВП, колхицина, ГК, а также при неэффективности этой терапии следует рассмотреть возможность применения ингибитора ИЛ1 – провоспалительного цитокина, играющего ведущую роль в развитии подагрического артрита. Синтез ИЛ1 индуцируется кристаллами МК через систему Toll-подобных рецепторов, расположенных на поверхности моноцитов и мононуклеарных клеток синовиальной оболочки, путем активации цитозольного белка NLRP3. Белок NLRP3 в свою очередь активирует каспазу 1, под действием которой образуется активная форма ИЛ1β, привлекающая различные клетки, участвующие в воспалении [10].

Основа лечения подагры – коррекция уровня МК до целевого значения (рис. 2). Урат-снижающие препараты ре-

комендуется назначать уже после первого приступа подагрического артрита в эффективной дозе для достижения целевого уровня МК в крови, составляющего <6 мг/дл (360 мкмоль/л). При тяжелом течении заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) в качестве целевого следует рассмотреть уровень МК <5 мг/дл (300 мкмоль/л). Нельзя забывать, что не рекомендуется длительно поддерживать низкий уровень МК (<3 мг/дл, или 180 мкмоль/л), так как имеются данные о нейропротективном ее действии в отношении болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера [11].

В настоящее время в лечении подагры используются урикодепрессоры, урикозуретики, а также препараты, включающие фермент уриказу [12–14].

У большинства пациентов с подагрой препаратом выбора при инициации урат-снижающей терапии является аллопуринол, который назначают в дозе 50–100 мг/сут, а затем дозу препарата постепенно увеличивают на 100 мг через каждые 2–4 нед до достижения целевых значений МК в крови. У 30–50% пациентов с нормальной функцией почек, получающих аллопуринол в дозе 300 мг/сут, целевого уровня МК достигнуть не удается. У ряда пациентов аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе 900 мг/сут [15].

Возможно также назначение урикозурического препарата (бензбромарон, пробенецид) в виде монотерапии (при непереносимости аллопуринола) или в комбинации с аллопуринолом. В клиническую практику входят новые урикозуретики – лезинурад и веринурад, способствующие ингибции почечного транспортера URAT1 [16]. Следует принимать во внимание, что использование урикозуретиков при подагрической нефропатии ограничено [17, 18].

У пациентов с тяжелым течением подагрического артрита и низким качеством жизни, у которых целевое значение МК не может быть достигнуто с помощью всех доступных медикаментов в максимальных дозах (включая комбинации препаратов), используют пеглотиказу – рекомбинантную уриказу, расщепляющую МК в хорошо растворимый аллантоин.

Если целевое значение МК не может быть достигнуто при использовании максимально переносимой дозы аллопуринола, а также если у пациента имеются противопоказания к его назначению (выраженные нарушения функции

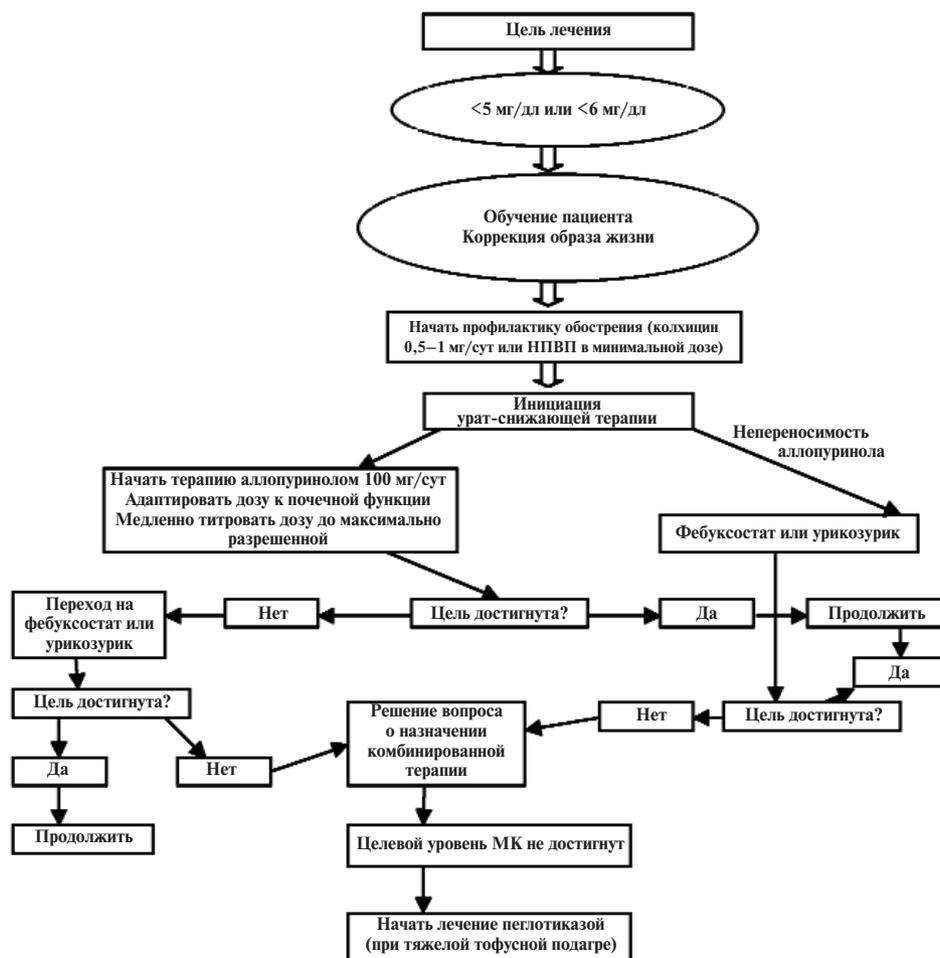


Рис. 2. Коррекция ГУ у пациентов с подагрой [7]

печени и почек, гемохроматоз, беременность, нежелательные явления – НЯ), препаратом выбора является фебуксостат [2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота] – непуриновый селективный ингибитор изоформа ксантиноксидоредуктазы (КОР), разрешенный для лечения подагры в 2008 г. [19]. Препарат ингибирует и окисленную, и восстановленную формы КОР [19, 20] в отличие от активного метаболита – аллопуринола (оксипуринола), который действует лишь на восстановленную форму фермента [20, 21]. Кроме того, препарат не оказывает негативного действия на другие ферментные пути, которые являются частью пуринового и пиримидинового метаболизма, в том числе при высоких концентрациях [19].

Метаболизм фебуксостата происходит преимущественно в печени за счет связи с глюкуронозилтрансферазой [22], 25–45% препарата выводится с мочой в конъюгированном виде и 1–6% – в неизменном виде [23–26]. У пациентов с патологией печени также не требуется коррекции дозы фебуксостата. У большинства пациентов с умеренной и даже тяжелой почечной недостаточностью фебуксостат снижал уровень уратов [27].

EMA (European Medicines Agency) рекомендует фебуксостат для лечения хронической ГУ, когда имеются отложения кристаллов, выявленные методами визуализации на доклинической стадии подагрического артрита [28, 29]. В Австралии показанием для назначения фебуксостата яв-

ляется подагра [30], в Японии – не только подагра, но и бессимптомная ГУ, считающаяся доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также одной из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности [31].

Как известно, ГУ и подагра ассоциированы с развитием ХБП. Возможность применения фебуксостата у пациентов с ХБП и значимым снижением клиренса креатинина – важное преимущество этого препарата. Повышение сывороточного уровня МК связано с нарушением функции почек и развитием артериальной гипертензии, что является независимыми факторами риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы [32]. В литературе представлены данные, демонстрирующие достоверное снижение системного артериального давления и гломерулярной гипертензии после лечения фебуксостатом, полученные на животных моделях с индуцированной ГУ [33].

В Великобритании популяционное исследование показало, что распространенность ХБП (II стадия и выше) у пациентов с бессимптомной ГУ (уровень МК >10 мг/дл, или 584,9 мкмоль/л) и подагрой составляла 86 и 53% соответственно. Таким образом, ХБП представляется одним из главных факторов риска развития подагры, в свою очередь подагра может вызывать ХБП.

Исследование FOCUS показало, что стабилизация или увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) обратно пропорционально сывороточному уровню МК: уменьшение уровня МК на 1 мг/дл вызывало увеличение расчетной СКФ на 1 мл/мин. У пациентов с наиболее выраженным снижением уровня МК можно ожидать уменьшения проявлений почечной недостаточности или даже стабилизации функции почек. Также подтверждено, что фебуксостат сравнительно эффективен и хорошо переносится у пациентов с подагрой и умеренным или выраженным снижением функции почек [34].

По данным недавно опубликованного плацебоконтролируемого исследования, у 93 пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (ХБП III–IV стадии, клиренс креатинина <30 мл/мин) и бессимптомной ГУ, получавших фебуксостат, во время 6-месячного наблюдения отмечено замедление снижения СКФ [35].

Отдельного внимания заслуживает возможность комбинации фебуксостата с урикозурическими препаратами веринурадом или лезинурадом (утверждено Food and Drug Administration, FDA и ЕМА) и архалофенатом RDEA3170. Использование этих комбинаций направлено на дальнейшее уменьшение сывороточного уровня МК до достижения целевых значений. Поскольку фебуксостат не является пу-

риновым комплексом и не выводится через почки посредством транспортера URAT1, он не вступает в фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, выводящими МК, которые ингибируют URAT1, в отличие от оксипуринола (активный метаболит аллопуринола).

После перорального приема фебуксостат быстро и почти полностью (84%) абсорбируется. У здоровых добровольцев пик его плазменной концентрации наступает через 1 ч. Период полувыведения является дозозависимым и составляет 4–18 ч при дозах от 10 до 120 мг [24, 36, 37]. При повторных назначениях этот период может удлиниться. Имеются данные, что фебуксостат можно принимать совместно с пищей и антацидами без существенного изменения фармакодинамики [25].

При назначении 80 мг фебуксостата в течение 7 дней у небольшой когорты больных с поражением печени различной степени тяжести, изменения фармакокинетических параметров препарата или его метаболитов выявить не удалось (класс А и В по Чайлду–Пью) [38]. Таким образом, у пациентов с патологией печени не требуется коррекции дозы фебуксостата.

Собственные данные авторов

По нашим наблюдениям, в группе пациентов, получавших урат-снижающую терапию фебуксостатом, отмечалось быстрое и стойкое достижение целевых значений МК. В исследуемую группу вошли 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 61,3 года. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 12 лет, при этом у 11 пациентов отмечались НЯ в виде аллергической реакции, диареи, значимого повышения уровня трансаминаз на фоне приема аллопуринола, у 9 не достигнуты целевые значения МК вследствие повышения уровня трансаминаз при увеличении дозы препарата (>400 мг/сут), и у 4 назначение аллопуринола было ограничено значительным нарушением функции почек на фоне подагрической нефропатии (см. таблицу).

Подавляющее большинство пациентов (17, или 71%) получали 80 мг фебуксостата и 7 (29%) больных – 120 мг/сут.

Лечение фебуксостатом в течение 8 нед позволило статистически достоверно снизить уровень МК с $638,0 \pm 104,6$ до $379,0 \pm 90,2$ ммоль/л. При этом у 77% пациентов (у 7 из них доза фебуксостата составила 120 мг/сут и у 11 – 80 мг/сут) был достигнут целевой уровень МК ($361,0 \pm 31,4$ ммоль/л). У 8 пациентов на фоне терапии фебуксостатом (у 5 из них начальная доза равнялась 120 мг/сут, у 3 – 80 мг/сут) отмечалось нарастание суставного синдрома, од-

нако у этих больных не проводилась профилактика обострений. Назначение НПВП позволило за 24–48 ч купировать артрит.

Для оценки безопасности фебуксостата мы провели сравнение основной группы пациентов с сопоставимой с ними по основным характеристикам группой из 20 пациентов, получающих аллопуринол в дозе 300–600 мг/сут (контроль). Конечными точками были: субъективная переносимость препарата, динамика

Таблица Характеристика исследуемой группы

Параметр	Значение
Средний возраст, годы	52,41±6,7
Средняя длительность заболевания, годы	6,84±5,3
Количество пациентов, имеющих тофусы, %	7,77
Среднее количество суставных атак в год, п	2,46±1,47
Количество пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, %	82,43
Количество пациентов с заболеваниями почек, %	68,94

биохимических показателей (креатинин, мочевина, печеночные трансаминазы). Полученные нами данные подтвердили выводы, сделанные в исследовании FACT: отмены фебуксостата из-за плохой переносимости не зафиксировано, у 5 (25%) больных доза препарата была снижена после появления тошноты, сонливости [39]. В основной группе мы не отметили статистически значимого повышения биохимических показателей, в контрольной группе на фоне приема 600 мг аллопуринола у 4 (44%) из 9 пациентов выявлено повышение уровня трансаминаз более чем в 1,5 раза.

Представленные данные демонстрируют эффективность фебуксостата в снижении уровня МК. При этом профиль безопасности и переносимость препарата оказались значительно лучше, чем у аллопуринола.

Заключение

Патогенез подагрического артрита — многокомпонентный иммуопосредованный процесс, в основе которого лежит воспалительный каскад, катализируемый обнаженной поверхностью кристаллов моноурата натрия.

Коррекция ГУ позволяет препятствовать отложению кристаллов моноурата натрия, запускающих этот воспалительный процесс. Урат-снижающая терапия должна быть достаточной для достижения целевого значения МК, при этом необходимы использование эффективных доз препаратов и учет сопутствующей патологии. Фебуксостат — урат-снижающий препарат, который недавно начал использоваться в клинической практике в России. Механизм его действия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики позволяют ожидать более значимых результатов в достижении целевых значений МК в крови у пациентов с подагрой. Нельзя исключить, что особое место препарат может занять у пациентов с ХБП и ограничением приема аллопуринола.

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития и провоцирующих факторах подагры, ее терапия не всегда бывает успешной. Большую проблему представляет высокая частота у таких пациентов сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы, почек, что необходимо учитывать при выборе препаратов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6): 811-27. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91. Epub 2015 Jul 7.
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884. Epub 2009 Jul 9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
- Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, et al. Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):388-396. doi: 10.3899/jrheum.160452. Epub 2017 Feb 1.
- Mendez Landa CE. Renal Effects of Hyperuricemia. *Contrib Nephrol*. 2018;192:8-16. doi: 10.1159/000484273. Epub 2018 Jan 23.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.
- Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. doi: 10.1371/journal.pone.0038123. Epub 2012 Jun 6.
- Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther*. 2014 Oct 1;36(10):1465-79. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017. Epub 2014 Aug 21.
- Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, et al. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(9): e45907. doi: 10.1371/journal.pone.0045907. Epub 2012 Sep 21.
- Chen H, Mosley TH, Alonso A, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2009 May 1;169(9): 1064-9. doi: 10.1093/aje/kwp033. Epub 2009 Mar 18.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1312-24. Epub 2006 May 17.
- Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773.
- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):318-28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7. Epub 2009 Aug 17.
- Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 14;(10): CD006077. doi: 10.1002/14651858. CD006077.pub3.
- Diaz-Torne C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Mar;27(2):164-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000146.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 14;(11): CD010457. doi: 10.1002/14651858. CD010457.pub2.
- Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, et al. Safety of allopurinol compared with other uratelowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jul;35(7):1127-37. doi: 10.1007/s00296-014-3189-6. Epub 2014 Dec 18.
- Adenuric. European Medicines Agency. Human medicines. Authorisation details. United Kingdom, 2015. [Last accessed 19 August 2015]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000777/WC500021813.pdf
- Uloric. *U. S. Food and Drug Administration*. Drug approval package. United States; 2009. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s00toc.cfm.
- Uloric. Full prescribing information. *U. S. Food and Drug Administration*. United States; 2012.
- Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica*.

- 2008 May;38(5):496-510. doi: 10.1080/00498250801956350.
23. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci.* 2005 Mar 4;76(16):1835-47. Epub 2005 Jan 18.
24. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):821-41.
25. Khosravan R, Grabowski B, Wu JT, et al. Effect of food or antacid on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Mar;65(3):355-63. Epub 2007 Oct 22.
26. Komoriya K, Hoshida S, Takeda K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat (TMX-67), a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase (NPSIXO) in patients with gout and/or hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8-9):1119-22.
27. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005 Jan-Feb;12(1):22-34.
28. Adenuric. Summary of product characteristics. European Medicines Agency. United Kingdom; 2015.
29. Perez-Ruiz F, Punzi L. Hyperuricemia and tissue monourate deposits: prospective therapeutic considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(9):1549-52.
30. Adenuric. Public Summary Document. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.* Australia; 2015.
31. Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Digest of Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: second edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism.* 2010;34(1):109-44.
32. Richette P, Frazier A, Bardin T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Mar;27(2):170-4. doi: 10.1097/BOR.000000000000149.
33. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1179-85. Epub 2007 Nov 29.
34. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, et al. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol.* 2011 Jan;17(1):7-13. doi: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.
35. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.
36. Zhang M, DI X, Xu L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat under fasting conditions in healthy individuals. *Exp Ther Med.* 2014 Feb;7(2):393-396. Epub 2013 Nov 19.
37. Hoshida S, Takahashi Y, Ishikawa T, et al. PK/PD and safety of a single dose of TMX-67 (febuxostat) in subjects with mild and moderate renal impairment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8-9):1117-8.
38. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, et al. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol.* 2006 Jan;46(1):88-102.
39. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1540-8. doi: 10.1002/art.24209.

Поступила 8.05.2018

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.

Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия»

Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л.

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

Цель исследования — оценка распространенности отдельных факторов риска (ФР) остеопороза (ОП) и переломов, частоты высокого риска остеопоротических переломов по FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) и ОП по данным рентгеновской денситометрии дистального отдела предплечья у мужчин 50 лет и старше в различных регионах России.

Пациенты и методы. В рамках социальной программы «Остеоскрининг-Россия» (ОСР) на базе районных поликлиник были созданы случайные кластерные, пропорционально стратифицированные выборки мужчин в возрасте 40 лет и старше в 23 городах страны с численностью населения более 100 тыс. человек. Обследование проводилось с использованием унифицированной анкеты. Скрининг также включал денситометрическое исследование минеральной плотности костей (МПК) дистального отдела предплечья с помощью периферического рентгеновского остеоденситометра (Osteometer Meditech DTX-200). В окончательный анализ вошли 5057 мужчин из 14 городов 5 федеральных округов (ФО) России.

Результаты. Оценка распространенности отдельных ФР остеопоротических переломов у мужчин в возрасте 40 лет и старше показала, что наиболее часто встречались: недостаточное потребление кальция с продуктами питания (91%), курение (30%), низкоэнергетические переломы в анамнезе (20%), низкая физическая активность (16%) и вторичные причины ОП (11%). У мужчин в Уральском федеральном округе (УФО), Сибирском ФО и Центральном ФО чаще выявлялись ≥ 3 ФР. 5% мужчин в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск остеопоротических переломов по FRAX®, а частота ОП по данным периферической денситометрии составила 19%. Наибольшая потребность в проведении лечебных и профилактических мероприятий, выявленная по алгоритму FRAX®, была у жителей Северо-Западного ФО и УФО.

Выводы. Исследование ОСР позволило выявить наиболее распространенные клинические ФР ОП и остеопоротических переломов у мужчин в 5 регионах Российской Федерации, недостаточное потребление с пищей кальция, оценить риск остеопоротических переломов и частоту ОП по данным периферической денситометрии.

Ключевые слова: мужской остеопороз; факторы риска остеопороза; потребление кальция с пищей; FRAX®; периферическая рентгеновская денситометрия.

Контакты: Оксана Анатольевна Никитинская; epid@irramn.ru

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия». Современная ревматология. 2018;12(3):76–81.

Risk factors for osteoporosis in men aged 40 years or older: the results of the program «Osteoscreening-Russia»

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L.

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

Objective: to estimate the prevalence of individual risk factors (RFs) for osteoporosis (OP) and fractures, the frequency of high-risk osteoporotic fractures by the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) and OP according to distal forearm X-ray densitometric findings in men aged 50 years or older in different regions of Russia.

Patients and methods. Random cluster proportionally stratified samples of men aged 40 years or older were formed in the district polyclinics of 23 towns of the country with over 100,000 people in the framework of the social program «Osteoscreening-Russia» (OSR). The survey was conducted using a unified questionnaire. Screening also involved a densitometric study of distal forearm bone mineral density using a peripheral X-ray osteodensitometer (Osteometer Meditech DTX-200). The final analysis included 5057 men from 14 towns of 5 federal districts (FDs) of Russia.

Results. Estimation of the prevalence of individual RFs for osteoporotic fractures in men aged 40 years or older showed that the most common RFs were insufficient dietary calcium intake (91%), smoking (30%), low-energy fractures in the history (20%), low physical activity (16%), and secondary causes of OP (11%). The men in the Ural FD (UFD), Siberian FD, and Central FD were more frequently found to have ≥ 3 RFs. 5% of men aged 50 years or older were at high risk for osteoporotic fractures by FRAX®, whereas the frequency of OP according to peripheral densitometric findings was 19%. The inhabitants of the North-Western FD and UFD had the greatest need for medical and preventive measures, which was identified by the FRAX® algorithm.

Conclusion. The OSR survey could reveal the most common clinical RFs for OP and osteoporotic fractures in men in 5 regions of the Russian Federation, insufficient dietary calcium intake and assess the risk of osteoporotic fractures and the rate of OP according to peripheral densitometric findings.

Keywords: male osteoporosis; risk factors for osteoporosis; dietary calcium intake; FRAX®; peripheral X-ray densitometry.

Contact: Oksana Anatolyevna Nikitinskaya; epid@irramn.ru

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Nasonov EL. Risk factors for osteoporosis in men aged 40 years or older: the results of the program «Osteoscreening-Russia». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):76–81.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-76-81

Остеопороз (ОП) — одно из самых распространенных заболеваний в пожилом возрасте. Как указывают Е.Е. Михайлов и Л.И. Беневоленская [1], 26,9% мужчин 50 лет и старше имели ОП хотя бы в одной из двух областей скелета (поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual energy X-ray absorptiometry), при этом частота ОП в поясничном отделе позвоночника составила 11,5%, а в области шейки бедра — 17,3%, т. е. была несколько выше. В этом исследовании не выявлено ассоциации минеральной плотности костей (МПК) с возрастом. Изучение распространенности переломов при низком уровне травмы показало, что у мужчин она достигала 11,6% для костей периферического скелета и 10,3% для позвонков, в возрасте 50–64 лет эти показатели были достоверно выше у мужчин, а в возрасте 65 лет и старше — у женщин. Аналогичные результаты получены в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Ярославле, в котором проанализирована частота переломов проксимального отдела бедра у лиц моложе 65 лет: они также чаще отмечались у мужчин, чем у женщин [2].

В отчете Международного фонда остеопороза указано, что в странах Европейского союза ОП имели 5,5 млн мужчин, при этом частота ОП у лиц 50 лет и старше была в 4 раза ниже, чем в российском исследовании — всего 6,0%, а у мужчин старше 80 лет она достигала уже 16,6%. В то же время на долю мужчин приходилось 34% всех остеопоротических переломов [3].

В 2005 г. в США у мужчин 50 лет и старше зафиксировано 594 852 перелома (или 29% всех остеопоротических переломов), на лечение которых было израсходовано более 4 млрд долларов (25% средств, потраченных на лечение всех переломов). Около 39% всех переломов отмечено у мужчин 50–64 лет, на долю лиц 85 лет и старше приходилось только 17% переломов. 80% переломов зарегистрировано у мужчин белой расы [4].

D.J. Vesker и соавт. [5] показали, что у 1 из 4 мужчин старше 50 лет в течение последующей жизни может произойти хотя бы один перелом, связанный с ОП, и вероятность такого перелома выше, чем риск развития рака предстательной железы.

ОП и его осложнения у мужчин встречаются реже, но уровень смертности после перелома бедра у них выше, чем у женщин. Так, в течение первого года после остеопоротического перелома бедра летальность у мужчин составила 37,5%, что на 51% выше по сравнению с таковой у женщин [6]. Исследования, проведенные в США, дают основание предположить, что каждый год примерно у 80 тыс. мужчин будет происходить перелом бедренной кости, 1 из 3 пациентов умрет в течение первого года после перелома, а еще у трети возникнет новый перелом [7].

ОП у мужчин может быть как первичным, связанным с возрастной потерей МПК, так и вторичным, обусловленным наличием разных заболеваний и состояний, ведущих к потере МПК. По данным систематического обзора S. Khosla

и соавт. [8], на вторичный ОП приходится 40% всех случаев данного заболевания у мужчин.

У мужчин, как и у женщин, диагностика ОП, основанная на определении низкой МПК с помощью рентгеновской денситометрии, не позволяет в полной мере выявлять лиц с высоким риском перелома. Так, в одном из исследований показано, что значения МПК < -2,5 стандартного отклонения имел только 21% пожилых мужчин, ранее перенесших любые низкоэнергетические периферические переломы, и 39% лиц, имевших в прошлом перелом шейки бедренной кости [9]. В другой работе только у 24% мужчин с переломами позвонков имелся ОП по данным денситометрии, в то время как у лиц с ОП переломы позвонков обнаружены лишь в 1,5% случаев [10]. В связи с этим в последнее десятилетие исследования ОП у мужчин были направлены на выявление факторов риска (ФР), ассоциированных не только с низкой МПК, но и с остеопоротическими переломами.

В опубликованном в 2012 г. систематическом обзоре с метаанализом ФР остеопоротических переломов отмечено, что значимое влияние на повышение риска их возникновения оказывали: пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ), злоупотребление алкоголем, курение, длительный прием глюкокортикоидов (ГК), предшествующие переломы, падения в течение последнего года, гипогонадизм, инсульт и сахарный диабет у мужчин. При этом такие ФР, как предшествующие переломы, падения, гипогонадизм и перенесенный инсульт, увеличивали этот риск больше, чем возраст, ИМТ, вредные привычки и прием ГК [11].

В настоящее время для выявления лиц с высоким абсолютным 10-летним риском остеопоротических переломов используется алгоритм FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), который начиная с 2012 г. применяется в российской клинической практике.

Цель исследования — оценка распространенности отдельных ФР ОП и переломов, частоты высокого риска остеопоротических переломов по FRAX® и ОП по данным рентгеновской денситометрии дистального отдела предплечья у мужчин 50 лет и старше в различных регионах России.

Пациенты и методы. В рамках социальной программы «Остеоскрининг-Россия» (ОСР) в 23 городах страны с численностью населения более 100 тыс. на базе районных поликлиник созданы случайные кластерные пропорционально стратифицированные выборки мужчин в возрасте 40 лет и старше.

Обследование проводилось с использованием унифицированной анкеты, в которой респонденты указывали: возраст, массу тела, рост; наличие таких факторов, как предшествующие переломы при минимальной травме (т. е. не связанные с автомобильной аварией или падением с любой высоты, например с лестницы или стула) в возрасте после 40 лет, переломы бедра у родителей; курение на момент опроса; прием ГК >3 мес в любой период жизни или в настоящее время; наличие заболеваний, установленных врачом (ревматоидный артрит — РА, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, сахарный диабет 1-го и 2-го ти-

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

Таблица 1. Характеристика мужчин в зависимости от возраста

Показатель	1-я группа (40–49 лет), n=980	2-я группа (≥50 лет), n=4077	p	Всего (n=5057)
Средний возраст, годы (M±CO)	45±4	62±8	<0,01	59±10
Средний ИМТ, г/см ² (M±CO)	27±4	27±4	НД	27±4
ИМТ<20 г/см ² , %	2,5	3	НД	2,9
Переломы, %	5	24	<0,01	20
Вторичные причины ОП, %	9	12	<0,05	11
Низкая физическая активность, %	1	20	<0,01	16
Курение, %	37	29	<0,0001	30
Злоупотребление алкоголем, %	15	5	<0,0001	7
Потребление кальция, мг (M±CO)	651±268	635±256	НД	636±257

Примечание. M±CO – средняя ± стандартное отклонение. НД – различия недостоверны.

пов, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, хронический гепатит или цирроз печени, онкологические заболевания в анамнезе или в настоящее время, саркоидоз и туберкулез); злоупотребление алкоголем (ежедневный прием >450 мл пива / 360 мл вина / 90 мл крепких напитков); наличие гипогонадизма. Кроме того, анкета включала вопросы о питании для оценки суточного потребления кальция с пищей, а также о физической активности в течение месяца до анкетирования. Во время визита в поликлинику участники опроса самостоятельно заполняли анкеты, после чего правильность их заполнения проверяла предварительно обученная медицинская сестра. Скрининг также включал денситометрическое исследование МПК дистального отдела предплечья с помощью периферического рентгеновского остеоденситометра (Osteometer Meditech DTX-200).

До анкетирования и денситометрического обследования все участники программы подписали информированное согласие на участие в ней.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica 10.0 StatSoft для Windows с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для анализа были отобраны выборки из городов, в которых отклик составил не менее 80%.

Результаты. В окончательный анализ вошли 5057 мужчин из 14 городов (Архангельск, Владимир, Жуковский, Казань, Красноярск, Курск, Москва, Мурманск, Оренбург, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Чебоксары, Челябинск) 5 федеральных округов (ФО) России: Приволжского (ПФО), Северо-Западного (СЗФО), Сибирского (СФО), Уральского (УФО), Центрального (ЦФО). В возрасте 40–49 лет (средний возраст 45±4 года) было 980 человек, 50 лет и старше (средний возраст 62±9 лет) – 4077. Среди мужчин старше 50 лет 1386 (34%) были в возрасте 50–59 лет, 1345 (33%) – 60–69 лет, 1141 (28%) – 70–79 лет, 205 (5%) – 80 лет и старше.

В выборке в целом наиболее распространенными клиническими ФР оказались курение (30%), переломы в анамнезе (20%), низкая физическая активность (16%). Заболевания, приводящие к развитию вторичного ОП, отмечались у 11% опрошенных, РА – у 1,3%, принимали ГК 4,7%, имели

ИМТ <20 кг/м² 2,9%, на переломы бедра у родителей указали 1,2%, а злоупотребляли алкоголем 7%.

При сравнении двух групп мужчин – моложе и старше 50 лет – оказалось, что переломы, возможные причины вторичного ОП и низкая физическая активность достоверно чаще регистрировались во второй группе, а курение и злоупотребление алкоголем – в первой. Потребление кальция с продуктами питания у мужчин обеих групп было недостаточным, при этом средние значения данного показателя в 40–49 лет были чуть выше, чем в 50 лет и старше, но различия не достигали статистической достоверности (табл. 1).

Более подробно изучена распространенность ФР у мужчин 50 лет и старше, поскольку именно они наиболее подвержены развитию ОП и остеопоротических переломов. Показано, что самые низкие показатели переломов в анамнезе выявлялись у респондентов в ПФО (19%), а в других регионах они были достоверно выше – от 24% в Москве до 30% в СФО ($p=0,01$ и $p<0,0001$ соответственно; табл. 2). ГК чаще принимали мужчины, проживавшие в Сибири (6%), чем в ЦФО (только 2,9%; $p<0,05$). Причины вторичного ОП достоверно реже выявлялись у жителей ЦФО и Москвы по сравнению с мужчинами из остальных ФО ($p<0,03$). Не получено статистически значимых различий в распространенности РА.

Хотя ИМТ <20 кг/м² чаще встречался у мужчин, проживающих в СФО и УФО, достоверных различий в частоте этого фактора риска между регионами не установлено.

Низкая физическая активность выявлена у каждого 5-го опрошенного без статистически значимых различий в регионах. С увеличением возраста физическая активность у мужчин снижалась ($p<0,05$).

Потребление кальция во всех изучаемых регионах было низким, только 9% мужчин получали с продуктами питания ≥1000 мг этого макроэлемента. При этом в СЗФО таких мужчин было больше, чем в других регионах: в этом ФО на достаточное поступление кальция с пищей указали 22% респондентов, в то время как, например, в Москве – лишь 5% ($p<0,0001$). Соответственно, и средние показатели суточного потребления кальция в СЗФО (752±314 мг) были выше, чем в остальных регионах ($p<0,0001$). Самые низкий прием кальция с пищей у мужчин выявлен в УФО (619±260 мг) и

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

Таблица 2. Частота ФР ОП и переломов у мужчин 50 лет и старше в разных регионах России

ФР	СЗФО (n=430)	ЦФО (n=960)	УФО (n=468)	ПФО (n=1040)	СФО (n=432)	Москва (n=747)
Средний возраст, годы (M±CO)	61±8	62±10	62±9	61±9	61±10	63±10
ИМТ <20 кг/м², n (%)	10 (2,3)	28 (2,9)	18 (3,8)	28 (2,7)	18 (4,2)	19 (2,5)
Переломы, n (%)	112 (26)	250 (26)	118 (25)	198 (19)	130 (30)	179 (24)
Переломы бедра у родителей, n (%)	8 (1,9)	14 (1,5)	6 (1,3)	14 (1,3)	6 (1,4)	7 (1,0)
Прием ГК, n (%)	22 (5,1)	28 (2,9)	28 (6,0)	56 (5,4)	26 (6,0)	40 (5,4)
РА, n (%)	3 (0,7)	10 (1,0)	6 (1,3)	16 (1,5)	6 (1,4)	8 (1,1)
Другие причины вторичного ОП, n (%)	72 (17)	60 (6,3)	70 (15)	124 (12)	82 (19)	69 (9,2)
Низкая физическая активность, n (%)	90 (21)	192 (20)	94 (20)	197 (19)	103 (24)	157 (21)
Потребление кальция с пищей, мг/сут (M±CO)	752±314	651±236	619±260	641±263	666±222	586±231
Курение, n (%)	138 (32)	182 (19)	122 (26)	416 (40)	156 (36)	179 (24)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	22 (5,1)	53 (5,5)	23 (4,9)	56 (5,4)	20 (4,6)	36 (4,8)
≥3 ФР, n (%)	95 (22)	250 (26)	150 (32)	218 (21)	117 (27)	157 (21)
Средний показатель FRAX® для основных переломов, % (M±CO)	8,1±5,3	6,9±4,0	8,0±5,4	6,7±5,1	6,2±3,4	6,3±3,5

Москве (586±231 мг; p<0,001 по сравнению с другими регионами). Во всех ФО отмечена тенденция к увеличению потребления кальция с возрастом: в 50–59 лет мужчины получали кальция меньше, чем в более старших возрастных группах, а в 60–69 лет – меньше, чем 70–79 лет, но не выявлено статистически значимых различий по этому показателю для жителей СЗФО (от 747±256 до 790±296 мг), УФО (от 607±242 до 628±288 мг), ЦФО (от 601±255 до 632±225 мг), ПФО (от 625±217 до 664±313 мг), различия достоверны только для мужчин из СФО (от 613±231 до 681±212 мг). У лиц 80 лет и старше средние показатели приема кальция с пищей резко снижались, составляя в разных регионах от 447±129 до 598 ±150 мг (p<0,001 по сравнению с более молодыми группами).

Нами выявлено, что в ПФО 40% мужчин курили, и этот показатель был достоверно выше, чем в других регионах (p<0,001). Мужчины в СЗФО, СФО также чаще курили – 32 и 36% соответственно, чем респонденты из ЦФО и москвичи – 19 и 24% соответственно (p<0,05). В целом в исследуемой выборке курильщиков было достоверно больше среди 50–59-летних мужчин (65%) по сравнению с лицами более старшего возраста: в 60–69 лет курили 34% респондентов, в 70–79 лет – 19%, а в 80 лет и старше – лишь 8%. Так, в наиболее неблагоприятных по курению регионах, таких как СЗФО, ПФО и СФО, на долю мужчин 50–59 лет приходилось соответственно 78; 55 и 48% всех курильщиков.

Не получено статистически значимых различий в злоупотреблении спиртными напитками между выборками мужчин в 5 ФО. Однако большинство злоупотреблявших алкоголем были в возрасте 50–59 лет.

Мужчин, имевших ≥3 ФР, было больше в УФО (32%) по сравнению с другими регионами и меньше в СФО и ЦФО (27 и в 26% соответственно). Достоверно меньше, чем в УФО, было мужчин с ≥3 ФР переломов в СЗФО, в ПФО и Москве (p<0,05; рис. 1).

В УФО число лиц, имевших ≥3 ФР ОП и остеопоротических переломов, увеличивалось с возрастом (p<0,05), аналогичная тенденция наблюдалась в СФО и ПФО (рис. 2). В то же время в Москве с возрастом процент мужчин с большим числом ФР уменьшался, и к 80 годам их было достоверно меньше, чем в 50–59 лет (p<0,001). Оказалось, что мужчины

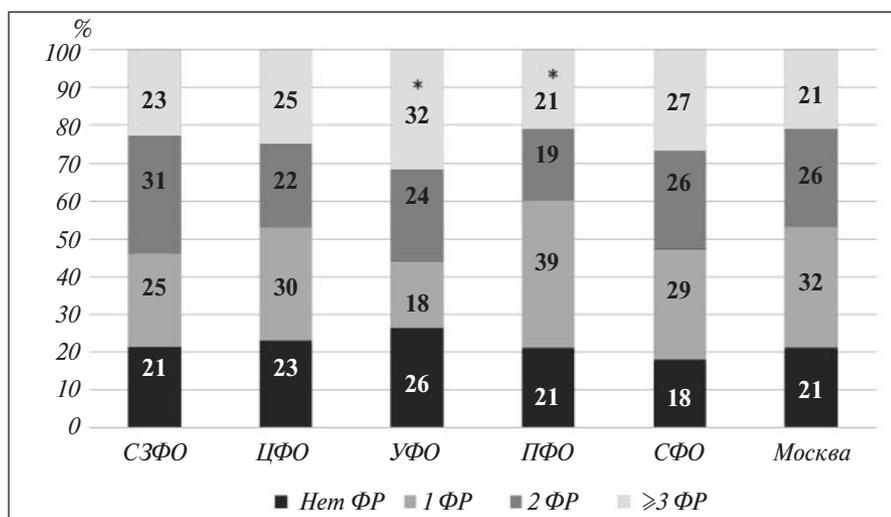


Рис. 1. Частота ФР остеопоротических переломов у мужчин. * – p<0,002

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

50–59 лет в СЗФО достоверно чаще имели больше ФР, чем представители других регионов, а меньшее число ФР зарегистрировано у мужчин 60–69 лет в ЦФО и 70–79 и 80 лет и старше в Москве.

Средние показатели FRAX® были самыми высокими у жителей СЗФО и УФО (8,1 и 8,0% соответственно). В антиостеопоротической терапии на основании определения порога терапевтического вмешательства по FRAX® нуждались 5% мужчин в 5 регионах России. Лица с высоким риском перелома встречались достоверно чаще в СЗФО и УФО по сравнению с мужчинами из других регионов страны. Значимо чаще высокий риск переломов выявлялся у респондентов 50–59 лет (7,5%), в остальных возрастных группах он составил около 3%.

По данным денситометрического исследования дистального отдела предплечья ОП имели 19% мужчин, остеопению – 27%, а нормальные показатели МПК – 54%. ОП достоверно чаще определялся у опрошенных из СФО (26%), в СЗФО и ПФО этот показатель был одинаковым – 17%, как и в ЦФО и УФО – 19%, в Москве – 20% (p=0,002).

Обсуждение. Наше исследование показало, что курение было самым распространенным ФР и имело место у 30% мужчин. Данные, полученные в другой российской эпидемиологической работе ЭССЕ-РФ, в которой изучались ФР остеопоротических переломов у мужчин, также был выявлен высокий процент курящих (34,8%) среди мужчин в 8 регионах страны [12]. Вместе с тем распространенность таких ФР, как причины вторичного ОП, прием ГК, низкий ИМТ, злоупотребление алкоголем, у мужчин в исследовании ОСР была в 1,5–2 раза выше, чем в исследовании ЭССЕ-РФ. Только частота выявления больных РА и лиц с предшествующими переломами, по данным обоих опросов, практически не различалась (1,3% против 1,9% и 20% против 17,1% соответственно). Частота большинства ФР ассоциирована с увеличением возраста, поэтому выявленная разница в распространенности ряда ФР могла быть обусловлена возрастом участников обоих исследований. Так, в ЭССЕ-РФ анкетировали мужчин 40–69 лет, а в ОСР 33% мужчин были в возрасте 70 лет и старше.

Как и в общей выборке, так и в отдельных регионах, по данным этих двух исследований, выявлена сходная частота курения. В СЗФО, который был представлен в ЭССЕ-РФ Вологдой, а в ОСР – Архангельском и Мурманском, курили 36,3 и 32% мужчин соответственно. В УФО, по данным ЭССЕ-РФ, этот показатель составлял 27,4% в Тюмени, а по данным ОСР – 26% в двух других городах региона. В Красноярске (СФО), где проводились оба исследования, но на разных выборках мужчин, курили 34,7% (ЭССЕ-РФ) и 36% опрошенных (ОСР). Однако в ЦФО частота курения у мужчин в исследовании ЭССЕ-РФ составляла 30,6%, а в ОСР – лишь 19% и оказалась самой низкой среди всех анализируемых нами регионов.

Распространенность других ФР в этих двух исследованиях либо совпала, либо сильно варьировала по от-

дельным ФО, что могло быть связано с включением в выборки населения разных городов. Например, в СЗФО частота переломов в анамнезе в обеих работах не различалась, составляя 25,2% в Вологде (ЭССЕ-РФ) и 26% в Архангельске и Мурманске (ОСР). В ЦФО схожие результаты были получены при изучении частоты приема ГК, которая в ЭССЕ-РФ равнялась 2,7%, а ОСР – 2,9%. В УФО также только по одному ФР (переломы бедра у родителей) зафиксированы близкие результаты: 1,6% в ЭССЕ-РФ и 1,3% в ОСР. В Красноярске лишь ИМТ <20 кг/м² определялся с одинаковой частотой: 4,1% (ЭССЕ-РФ) и 4,2% (ОСР).

В исследовании ЭССЕ-РФ переломы при минимальной травме в анамнезе после 40 лет выявлялись у 7,1% мужчин в УФО и до 19,2% в СФО, а в нашей работе – соответственно у 25 и 30%. В ЦФО, по данным ОСР, распространенность переломов в анамнезе опять же была выше (26%), чем в ЭССЕ-РФ (10,7%).

В других исследованиях, выполненных в последние годы в нашей стране, также было установлено, что переломы в анамнезе у мужчин после 40 лет – явление нередкое. Так, Т.О. Ялочкина и соавт. [13] сообщили, что у 42% мужчин, наблюдавшихся в одном из лечебных учреждений с диагнозом сахарный диабет 2-го типа, в анамнезе имелись малотравматичные переломы различной локализации, а С.Ю. Никулина и соавт. [14] выявили, что 38% мужчин с переломом бедра ранее перенесли переломы позвонков. Авторы из Красноярска на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов старше 40 лет установили, что переломы имелись у 34% мужчин, в том числе у половины из них переломы позвонков и у 10% перелом шейки бедренной кости [15].

В нашем исследовании курение, злоупотребление алкоголем и недостаточное потребление кальция с пищей чаще выявлялись у мужчин 40–49 и 50–59 лет. Аналогичные данные были получены в Ярославле, где высокая частота переломов проксимального отдела бедренной кости у мужчин моложе 70 лет была обусловлена наличием большего числа ФР, среди которых преобладали злоупотребление алкоголем, курение и недостаточное потребление кальция с пищей [14]. В ЭССЕ-РФ также отмечено, что злоупотребление

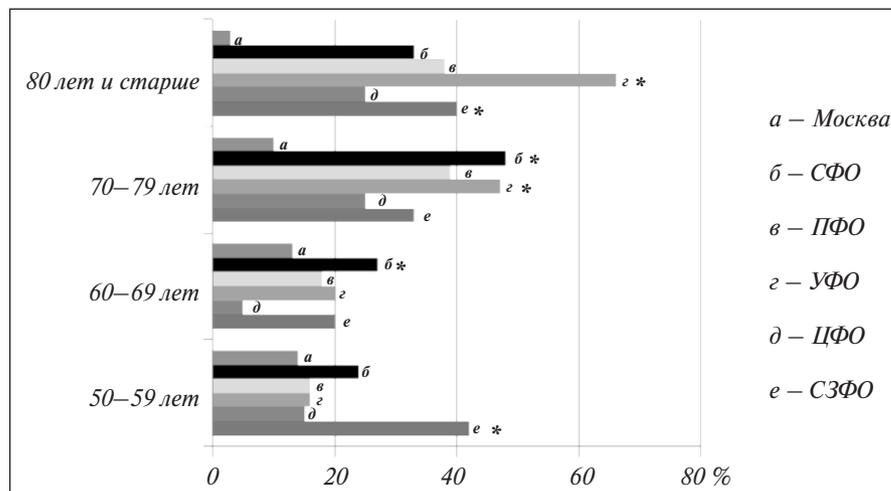


Рис. 2. Частота ≥3 ФР остеопоротических переломов в зависимости от возраста. * – p<0,01 при сравнении ФО и Москвы

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

алкоголем и курение чаще наблюдались у мужчин более молодого возраста, чем у лиц старше 60 лет [12].

В ОСР для определения МПК в качестве скринирующего метода использовалась периферическая рентгеновская денситометрия, по данным которой частота ОП у мужчин в возрасте 50 лет и старше составила 19%. При этом достоверно чаще ОП выявлялся у мужчин в СФО (26%), чем в других регионах. Полученные данные были сопоставимы с результатами ранее выполненной работы, в которой оценивали МПК у мужчин в аксиальных отделах скелета: ОП определялся соответственно в 11,5 и 17,3% случаев в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости [1].

В нашем исследовании выявлено недостаточное потребление кальция с продуктами питания у мужчин во всех регионах России: наиболее низким оно было у лиц 80 лет и старше. В проведенном более 10 лет назад крупномасштабном эпидемиологическом исследовании также отмечено,

что население не получает необходимого количества этого макроэлемента с пищей, при этом самый высокий уровень его потребления зафиксирован у мужчин 45–55 лет [16]. При изучении потребления кальция в зависимости от места проживания в обоих исследованиях обнаружены одинаковые закономерности: этот показатель был выше в СЗФО, чем в СФО, и оказался самым низким в УФО.

Выводы. Таким образом, наше исследование показало, что у мужчин в 5 регионах Российской Федерации наиболее распространенными клиническими ФР ОП и остеопоротических переломов были курение, переломы в анамнезе и низкая физическая активность. 91% мужчин в этих регионах не получали с продуктами питания адекватного количества кальция. У мужчин в УФО, СФО и ЦФО чаще выявлялись ≥ 3 ФР. Высокий риск остеопоротических переломов по FRAX® имели 5% мужчин в возрасте 50 лет и старше, а частота ОП по данным периферической денситометрии составила 19%.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Михайлов ЕЕ, Беневоленская ЛИ. Эпидемиология остеопороза и переломов. В кн.: Беневоленская ЛИ, редактор. Руководство по остеопорозу. Москва: БИНОМ; 2003. С. 10–53. [Mikhailov EE, Benevolenskaya LI. Epidemiology of osteoporosis and fractures. In: Benevolenskaya LI, editor. *Rukovodstvo po osteoporozu* [Guide to osteoporosis]. Moscow: BINOM; 2003. P. 10–53.]
2. Ершова ОБ, Белова КЮ, Барышева ЮВ и др. Многофакторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):187–90. [Ershova OB, Belova KYu, Barysheva YuV, et al. The multifactorial pattern of osteoporosis: a review of the researches of the Department of therapy, Institute of postgraduate education, Yaroslavl state medical university. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):187–90. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2016-187-190]
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1. Epub 2013 Oct 11.
4. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar; 22(3):465–75.
5. Becker DJ, Kilgore ML, Morrisey MA. The societal burden of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Jun;12(3):186–91. doi: 10.1007/s11926-010-0097-y.
6. Bentler SE, Liu L, Obrizan M, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol*. 2009 Nov 15;170(10):1290–9. doi: 10.1093/aje/kwp266. Epub 2009 Oct 4.
7. Willson T, Nelson S, Newbold J, et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol*. 2015 Jan 9; 7:65–76. doi: 10.2147/CLEP.S40966. eCollection 2015.
8. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008 Jun;29(4):441–64. doi: 10.1210/er.2008-0002. Epub 2008 May 1.
9. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195–202.
10. Frost M, Wraae K, Abrahamsen B, et al. Osteoporosis and vertebral fractures in men aged 60–74 years. *Age Ageing*. 2012 Mar;41(2):171–7. doi: 10.1093/ageing/afr170. Epub 2012 Jan 9.
11. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun; 97(6):1861–70. doi: 10.1210/jc.2011-3058. Epub 2012 Mar 30.
12. Скрипникова ИА, Гурьев АВ, Шальнова СА и др. Распространенность клинических факторов, используемых для оценки риска остеопоротических переломов. Профилактическая медицина. 2016;(5):33–41. [Skripnikova IA, Gur'ev AV, Sha'lnova SA, et al. Prevalence of clinical factors used to assess the risk of osteoporotic fractures. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016;(5):33–41. (In Russ.)).]
13. Ялочкина ТО, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ и др. Распространенность переломов и факторы риска их возникновения у больных сахарным диабетом 2 типа, наблюдаемых в амбулаторном медицинском учреждении г. Москвы. В кн.: Сборник тезисов VII Всероссийского диabeto-логического конгресса. Диабет XXI века – время объединения усилий. Москва; 2015. С. 334–5. [Yalochkina TO, Belaya ZHE, Rozhinskaya LYa, et al. The prevalence of fractures and risk factors for their occurrence in patients with type 2 diabetes observed in an outpatient medical institution in Moscow. In: *Sbornik tezisov VII Vserossiiskogo diabeto-logicheskogo kongressa. Diabet XXI veke – vremya ob'edineniya usilii* [Abstracts of the VII Russian diabetes Congress. Diabetes in the XXI century – time to unite efforts]. Moscow; 2015. P. 334–5.]
14. Никулина СЮ, Боева ЛН, Капустина ЕВ, Догадин СА. Клинико-анамнестические отличия и характеристика состояния костной ткани у мужчин с остеопеническим синдромом. В кн.: Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра. Москва; 2016. С. 343. [Nikulina SYu, Boeva LN, Kapustina EV, Dogadin SA. Clinical and anamnestic differences and characteristics of bone tissue in men with osteopenic syndrome. In: *Sbornik tezisov VII Vserossiiskogo kongressa endokrinologov. Dostizheniya personalizirovannoy meditsiny segodnya – rezultat prakticheskogo zdorvoohraneniya zavtra* [Collection of abstracts of VII all-Russian Congress of endocrinologists. Achievements of personalized medicine today – the result of practical health care tomorrow]. Moscow; 2016. P. 343.]
15. Ершова ОБ, Синицына ОС, Белова КЮ и др. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопатии. 2013;(1):3–6. [Ershova OB, Sinitsyna OS, Belova KYu, et al. Results of risk factors and absolute risk of fractures (FRAX) analysis in men with proximal femoral fractures. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(1):3–6.]
16. Оглоблин НА, Спиричев ВБ, Батурич АК. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания. 2005;(5):14–7. [Ogloblin NA, Spirichev VB, Baturin AK. About consumption of calcium with food by the population of Russia. *Voprosy pitaniya*. 2005;(5):14–7. (In Russ.)).]

Поступила 10.05.2018

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.

Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений

Елисеев М.С.¹, Выходец И.Т.², Круглова И.В.³, Чикина М.Н.¹, Желябина О.В.¹, Ильиных Е.В.¹, Жолинский А.В.³, Додонов С.В.³, Лиля А.М.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Федеральное агентство научных организаций, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119334, Москва, Ленинский проспект, 2а; ³121059, Москва, ул. Б. Дорогомиловская, 5

В последние десятилетия распространенность гиперурикемии (ГУ) в мире увеличивается, обсуждается роль мочевой кислоты (МК) в генезе различных обменных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек. Исследований, посвященных изучению частоты ГУ и ее роли в развитии заболеваний в отдельных социальных группах, в том числе у профессиональных спортсменов, крайне мало.

Цель исследования — оценка распространенности ГУ и ее роли в генезе различных патологических состояний, обменных нарушений у профессиональных спортсменов.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное сравнительное одномоментное исследование, для участия в котором отобраны 2148 спортсменов, соответствующих критериям включения, обследованных на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» в 2015 г. Группу контроля составили 99 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, обследованных на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2017 г. Анализ включал сравнение частоты ГУ и других исследуемых параметров у профессиональных спортсменов и здоровых добровольцев. Отдельно проводилось сопоставление исследуемых показателей у спортсменов с/без ГУ с последующей статистической обработкой результатов.

Результаты. ГУ выявлена у 306 (14,2%) из 2148 спортсменов, чаще у мужчин (253, или 20%), чем у женщин (53, или 6%; $p < 0,001$). Частота ГУ у спортсменов оказалась сопоставимой с таковой в здоровой популяции (12,1%). У спортсменов с ГУ ($n=306$) в сравнении с остальными спортсменами ($n=1842$) статистически выше были следующие показатели: средние сывороточные уровни креатинина, триглицеридов, а также аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, креатининфосфокиназы, миоглобина, скорости клубочковой фильтрации, индекса массы тела (ИМТ; $p < 0,00001$ для всех случаев).

Выводы. ГУ у профессиональных спортсменов выявляется достаточно часто (14,2%), что сопоставимо с показателями у здоровых добровольцев (12,1%). Высокая распространенность ГУ, ассоциация ее с показателями, отражающими функцию почек, нарушениями липидного обмена, ИМТ делают необходимыми дальнейшие исследования, направленные на поиск причин, методов профилактики и лечения ГУ у профессиональных спортсменов.

Ключевые слова: профессиональные спортсмены; гиперурикемия; обменные нарушения.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС, Выходец ИТ, Круглова ИВ и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. Современная ревматология. 2018;12(3):82–88.

Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances
Eliseev M.S.¹, Vykhodets I.T.², Kruglova I.V.³, Chikina M.N.¹, Zhelyabina O.V.¹, Ilyinykh E.V.¹, Zholinsky A.V.³,
Dodonov S.V.³, Lila A.M.¹, Nasonov E.L.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Federal Agency of Scientific Organizations, Moscow, Russia; ³Federal Research Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2a, Leninsky Prospect, Moscow 119334; ³5, B. Dorogomilovskaya St., Moscow 121059

In recent decades, the prevalence of hyperuricemia (HU) is increasing worldwide; the role of uric acid (UA) in the genesis of various metabolic disorders, cardiovascular diseases, and kidney disease is being discussed. There are very few investigations of the rate of HU and its role in the development of diseases in certain social groups, including in professional athletes.

Objective: to estimate the prevalence of HU and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances in professional athletes.

Patients and methods. A retrospective comparative one-stage study was conducted, for which 2148 athletes who met inclusion criteria were selected and examined in the Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Federal Biomedical Agency, in 2015. A control group consisted of 99 age- and sex-matched healthy volunteers examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in

2017. The analysis included a comparison of the rate of HU and other examined parameters in professional athletes and healthy volunteers. The examined parameters were separately compared in athletes with/without HU, followed by statistical processing of results.

Results. HU was detected in 306 (14.2%) of the 2148 athletes, more often in men ($n=253$ (20%)) than in women ($n=53$ (6%)); ($p<0.001$). The rate of HU in the athletes was comparable with that in the healthy population (12.1%). The athletes with HU ($n=306$) compared with the other athletes ($n=1842$) had the following statistically higher indicators: the mean serum levels of creatinine, triglycerides, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase, creatinine phosphokinase, and myoglobin, glomerular filtration rate, and body mass index (BMI) ($p<0.00001$ for all cases).

Conclusion. HU is detected quite often in professional athletes (14.2%), which is comparable with the indicators seen in healthy volunteers (12.1%). The high prevalence of HU and its association with indicators reflecting kidney function, lipid metabolic disturbances, and BMI necessitate further investigations aimed at searching the causes of HU and methods of its prevention and treatment in professional athletes.

Keywords: professional athletes; hyperuricemia; metabolic disturbances.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82–88.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-82-88

Гиперурикемией (ГУ) считается повышение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови >360 мкмоль/л у женщин и >420 мкмоль/л у мужчин [1]. Распространенность ГУ в мире составляет 11,7–35,1% среди взрослого населения, непрерывно увеличивается в последние десятилетия и нарастает с возрастом [2–5]. Так, в США частота ГУ у лиц 30–39 лет достигает 15,3%, 40–49 лет – 17,9%, а 50–59 лет – уже 22,6% после 85 лет и увеличивается до 36,8% [3]. Помимо генетической составляющей, среди основных причин ГУ называют алиментарные факторы, включающие избыточное потребление богатых пуринами и фруктозосодержащих продуктов, алкоголя [6–11].

ГУ традиционно рассматривается как единственная причина развития подагры и уратного нефролитиаза, однако накапливаются данные об ассоциации ее с риском общей и особенно сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов (инфаркт миокарда, инсульт), сахарного диабета 2-го типа, нарушениями липидного обмена, фибрилляцией предсердий, развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [12–15]. Это диктует необходимость профилактики и коррекции уже имеющейся ГУ. Среди методов лечения, особенно так называемой асимптоматической ГУ, наиболее оправданной следует считать диету с ограничением пуринов, рассматривается и возможность применения лекарственной терапии [11, 16].

Предполагается, что наряду с преимуществами, которые обеспечивает обогащенное белком питание, на популяционном уровне высокобелковая диета может способствовать повышению сывороточного уровня МК и влиять на риск развития ассоциированных с ГУ заболеваний [17]. Этот механизм может реализоваться и у спортсменов из-за высокобелковой диеты, включения в рацион белковых смесей. Однако исследования в отдельных социальных группах, направленные на изучение распространенности ГУ и ее роли в развитии отдельных заболеваний и состояний, немногочисленны, а у профессиональных спортсменов не проводились.

Цель настоящего пилотного исследования – изучение распространенности ГУ, ее ассоциаций с некоторыми патологическими состояниями, обменными нарушениями у профессиональных спортсменов.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное сравнительное одномоментное исследование, в котором участ-

вовали 2439 спортсменов, занимающихся 62 видами спорта (бадминтон, баскетбол, бейсбол, биатлон, бобслей, бокс, боулинг, велосипедный мотокросс, велоспорт-трек, велоспорт-шоссе, водное поло, воднолыжный спорт, волейбол, гандбол, гольф, горнолыжный спорт, гребля на байдарках, гребной спорт, джиу-джитсу, дзюдо, каратэ, керлинг, кикбоксинг, конный спорт, конькобежный спорт, легкая атлетика, лыжное двоеборье, настольный теннис, парусный спорт, пауэрлифтинг, плавание, подводный спорт, прыжки в воду, прыжки на батуте, пулевая стрельба, регби, сават, самбо, санный спорт, скалолазание, сноуборд, современное пятиборье, софтбол, спортивная акробатика, спортивная борьба, спортивная гимнастика, спортивное ориентирование, стендовая стрельба, стрельба из лука, теннис, триатлон, тхэквондо, тяжелая атлетика, универсальный бой, фехтование, фигурное катание, фристайл, футбол, хоккей, хоккей на траве, хоккей с мячом, шахматы), обследованных на базе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» в 2015 г. После углубленного медицинского обследования были отобраны 2148 спортсменов, соответствующих критериям исследования.

Критерии включения: профессиональные спортсмены в возрасте от 18 лет до 50 лет.

Критерии исключения: отказ от проведения углубленного медицинского обследования.

Обследование включало объективный осмотр, оценку показателей антропометрии (масса тела, рост, расчет индекса массы тела – ИМТ, по формуле Кеттле), лабораторных показателей (уровень МК, креатинина, глюкозы, холестерина – ХС, триглицеридов – ТГ, аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, общего белка, креатининфосфокиназы – КФК, миоглобина, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП, тироксина, тестостерона), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD.

Группу контроля составили 99 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, обследованных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2017 г.

ГУ определялась при уровне МК >420 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин. В соответствии с рекомендациями экспертов Национальной образовательной программы по холестерину в США (NCEP, АТР III) гиперхолестеринемия определялась при уровне общего холестерина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стеринемия регистрировалась при сыровоточном уровне ХС >5,0 ммоль/л, гипертриглицеридемия – при сыровоточном уровне ТГ >1,7 ммоль/л [18].

Повышенным считали уровень креатинина >110 мкмоль/л у мужчин и >100 мкмоль/л у женщин. ХБП ≥II стадии устанавливали при СКФ <90 мл/мин.

Анализ включал сравнение частоты ГУ и других исследуемых параметров у профессиональных спортсменов и здоровых добровольцев. Отдельно проводили сопоставление исследуемых показателей у спортсменов с ГУ и соответственно с нормальным исходным уровнем МК, а также анализ коррелирующий сыровоточного уровня МК и показателей липидного обмена, почечной функции, уровня трансминаз, миоглобина, КФК, тестостерона, гормонов щитовидной железы.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft/Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). В процессе статистической обработки данных применяли методы описательной статистики, для сравнения двух независимых групп – критерий Манна–Уитни или Стьюдента, в зависимости от соответствия оцениваемого признака закону нормального распределения. Оценку качественных показателей в группах осуществляли путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 , корреляционный анализ – методом Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Были проанализированы данные 2148 спортсменов, занимающихся всеми видами спорта, среди которых было 1267 мужчин (59%) и 881 женщина (41%), соответствующих критериям включения в исследование. Основные характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что, несмотря на относительно невысокий средний сыровоточный уровень МК, ГУ выявлена у 306 (14,2%) из 2148 спортсменов, при этом чаще у мужчин (253, или 20%), чем у женщин (53, или 6%; $p < 0,001$). Почти у четверти спортсменов имелась гиперхолестеринемия, у 4,3% – гипертриглицеридемия (см. табл. 1). Частота выявления нарушений исследуемых показателей липидного обмена, средние значения ХС и ТГ у женщин и мужчин не различались. Сыровоточный уровень креатинина был повышен у 6,2% спортсменов, чаще у мужчин (122, или 9,6%), чем у женщин (12, или 1,4%; $p < 0,0001$). Расчетная СКФ была выше у мужчин (130,2 мл/мин против 109,2 мл/мин; $p < 0,001$). СКФ <90 мл/мин/1,73 выявлена у 5 (0,4%) мужчин и 38 (4,3%) женщин.

Частота ГУ у спортсменов (14,2%) оказалась сопоставимой с таковой в здоровой популяции (12,1%). Не найдено отличий и при отдельном сравнении частоты ГУ у мужчин

Таблица 1. Данные обследования спортсменов ($n = 2148$)

Параметр	Значения выборки
Общая характеристика:	
возраст, годы	24,9±6,8
пол (мужчины/женщины), n (%)	1267 (59)/881 (41)
Антропометрические данные:	
рост, см	175,7±9,4
масса тела, кг	72±27,3
ИМТ, кг/м ²	23,2±9,2
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	455 (21,2)
Лабораторные данные:	
МК, мкмоль/л	316,1±85,7
ГУ, n (%)	306 (14,2)
креатинин, мкмоль/л	82,2±17,5
креатинин >110/100 мкмоль/л (мужчины/женщины), n (%)	134 (6,2)
СКФ, мл/мин	121,7±24,8
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	43 (2)
ТГ, ммоль/л	0,8±0,5
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	92 (4,3)
Общий белок, г/л	72,5±5,2
АСТ, ед/л	23,9±14,7
АЛТ, ед/л	19,8±12,5
ХС, ммоль/л	4,5±0,9
ХС >5,0 ммоль/л, n (%)	508 (23,6)
КФК, ед/л	350,8 [118; 350]
миоглобин, мкг/л	52,2 [37,8; 55]

(20,0% у спортсменов по сравнению с 19,6% в здоровой популяции) и женщин (6% против 2,3% соответственно). Тем не менее средний сыровоточный уровень МК у спортсменов-мужчин оказался выше, чем в группе сравнения (354,7±76,9 против 322,3±102,1 мкмоль/л; $p < 0,002$), у женщин в двух группах он был сопоставим (табл. 2). Также у спортсменов чаще регистрировался высокий уровень креатинина, реже – низкие значения СКФ. Другие оцениваемые характеристики в группах не различались.

Проведено также сравнение отдельных показателей у спортсменов с/без ГУ.

У спортсменов с ГУ ($n = 306$) в сравнении с остальными спортсменами ($n = 1842$) статистически выше были: средние сыровоточные уровни креатинина, ТГ, а также АСТ, АЛТ, ГГТП, КФК, миоглобина, СКФ, ИМТ ($p < 0,00001$ для всех случаев; табл. 3).

Помимо этого, была выявлена прямая корреляция между сыровоточным уровнем МК и сыровоточным уровнем ИМТ ($R = 0,3406$), креатинина ($R = 0,1811$), АСТ ($R = 0,1434$), АЛТ ($R = 0,1389$), ГГТП ($R = 0,1889$), ТГ ($R = 0,1476$), КФК ($R = 0,1811$), миоглобина ($R = 0,1441$), тестостерона ($R = 0,3602$), а также расчетной СКФ ($R = 0,2146$).

Обсуждение. Число исследований, посвященных ГУ у спортсменов, минимально, как правило, они посвящены изучению роли МК в развитии оксидативного стресса: в низких значениях МК выступает в качестве мощного антиоксиданта, в высоких, напротив, – в качестве одного из компонентов, определяющих состояние тканевой гипоксии, развивающейся в случае недостаточной адаптации к нагрузке [19–21].

Есть данные, что частота ГУ у спортсменов, несмотря на молодой возраст, может быть довольно высокой и соответствует популяционной или превышает ее [22]. Так, по данным R. Hídaldo и соавт. [17], ГУ (>420 мкмоль/л) определялась у 14% молодых футболистов (15–20 лет), что, по мне-

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

Таблица 2. Сравнительная характеристика спортсменов и здоровых добровольцев (контроль)

Параметр	Спортсмены (n=2148)	Контрольная группа (n=99)	p
Общая характеристика:			
возраст, годы	24,9±6,8	25,7±6,1	0,178
пол (мужчины/женщины), n	1267/881	56/43	
Антропометрические данные:			
рост, см	175,7±9,4	174,6±10,3	0,346
масса тела, кг	72,0±27,3	72,0±27,3	0,165
ИМТ, кг/м ²	23,2±9,2	23,2±4,5	0,984
Лабораторные данные:			
МК, мкмоль/л	316,1±85,7	296,9±90,3	0,031
ГУ, n (%)	306 (14,2)	12 (12,1)	0,6
креатинин, мкмоль/л	82,2±17,5	70,8±18,3	<10 ⁻⁵
креатинин >110/100 (мужчины/ женщины), мкмоль/л	134 (6,2)	0	0,01
СКФ, мл/мин	121,7±24,8	127,8±37,3	0,035
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	25 (1,3)	12 (12,1)	<10 ⁻⁵
ТГ, моль/л	0,8±0,5	1,0±0,4	0,0008
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	92 (4,3)	4 (4)	0,9
общий белок, г/л	72,5±5,2	73,3±5,9	0,142
АСТ, ед/л	23,9±14,7	19,1±8,5	0,0016
АЛТ, ед/л	19,8±12,5	19,5±15,8	0,84
ХС, ммоль/л	4,5±0,9	4,6±0,9	0,17
ХС >5,0 ммоль/л, n (%)	508 (23,6)	27 (27,3)	0,4

Таблица 3. Сравнительная характеристика спортсменов с ГУ и без ГУ

Параметр	Спортсмены с ГУ (n=306)	Спортсмены без ГУ (n=1842)	p
Общая характеристика:			
возраст, годы	24,3±6,8	25,0±6,6	0,088
Антропометрические данные:			
рост, см	179,6±8,1	175,7±9,3	<10 ⁻⁵
масса тела, кг	77,9±12,7	70,6±11,5	<10 ⁻⁵
ИМТ, кг/м ²	24±3,1	22,7±3,0	<10 ⁻⁵
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	96 (31,5)	369 (19,5)	<10 ⁻⁵
Лабораторные данные:			
МК, мкмоль/л	451,2±47,9	293,6±68,2	<10 ⁻⁵
креатинин, мкмоль/л	92 ± 24,6	80,6±15,5	<10 ⁻⁵
СКФ, мл/мин	126,3±28,0	120,7±24,0	0,031
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	7 (2,3)	36 (1,9)	<10 ⁻⁵
общий белок, г/л	74,6±5,7	72,2±5,0	<10 ⁻⁵
АСТ, ед/л	28,3 [18,7; 32]	23,1 [17; 25,9]	<10 ⁻⁵
АЛТ, ед/л	23,9 [15; 28,7]	19,1 [12; 22]	<10 ⁻⁵
ГГТП, ед/л	24,1 [14; 25]	17,1 [12; 19]	<10 ⁻⁵
ТГ, ммоль/л	1 [0,58; 1,03]	0,8 [0,52; 0,9]	<10 ⁻⁵
ХС, ммоль/л	4,5±1,0	4,5±0,9	0,217
КФК, ед/л	506,2 [160; 579]	324,9 [114; 330]	<10 ⁻⁵
миоглобин, мкг/л	64,7 [42,9; 65,4]	50,1 [37,1; 53,2]	<10 ⁻⁵
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3±1,2	2,3±1,4	0,925
тироксин, нмоль/л	17 [15,46; 18,47]	17,7 [15,09; 18,18]	0,779
тестостерон, нмоль/л	4,9 [3,72; 6,6]	3,8 [0,36; 6,6]	<10 ⁻⁵

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон.

поиск ассоциаций между ГУ с некоторыми другими нарушениями, выполненным на большой когорте профессиональных спортсменов.

Полученные результаты показали, что частота ГУ у спортсменов, которые традиционно считаются физически здоровыми людьми, немного превышала таковую в сопоставимой по полу и возрасту группе сравнения, а сывороточный уровень МК у них был достоверно выше. Данный факт может иметь практическое значение, так как, согласно данным ряда исследований, уровень МК <420 мкмоль/л и даже >360 мкмоль/л может являться фактором риска развития подагры, ХБП, гипертонической болезни, нарушений липидного и углеводного обмена, причем независимо от пола [23–27]. В то же время, если сравнивать полученные данные с результатами проведенных в других странах популяционных исследований, то распространенность ГУ в обследованной нами когорте спортсменов (14,2%) оказалась выше, чем у взрослого населения Великобритании (13%), Южной Кореи (13,8%), Китая (13,3%), Израиля (12,1%), Турции (12,1%), Индии (11,7%), при этом у спортсменов-мужчин эти данные (20%) сопоставимы с частотой ГУ у мужчин в США (21,2%) [3, 27–29].

Половые различия в частоте ГУ у спортсменов можно объяснить ролью эстрогенов, оказывающих мощное урикозурическое действие, более старшим возрастом развития ГУ у женщин и меньшей частотой употребления последними спиртных напитков [30–32]. В связи с этим интересно, что в нашем исследовании высокий сывороточный уровень тестостерона имели 208 (16,4%) спортсменов-мужчин и только 5 (0,57%) женщин, при этом уровень тестостерона прямо коррелировал с сывороточным уровнем МК. Это может быть еще одной возможной причиной большей частоты ГУ у мужчин, так как тестостерон препятствует почечной экскреции МК [33].

В нашем исследовании половые различия в частоте ГУ соответствовали популяционному контролю. Такие же различия в распространенности ГУ у мужчин (17,7%) и женщин (5,2%) выявлены в популяционном исследовании, проведенном в Китае [34]. Вместе с тем в других странах, например в США, не отмечено половых различий в частоте ГУ [3].

Помимо различий в уровне МК в сыворотке крови у профессиональных спортсменов и в группе сравнения, обращает на себя внимание достоверно более высокое содер-

нию авторов, наряду с гиперхолестеринемией (20% обследованных) было связано с особенностями их рациона. Недостатком цитируемой работы является небольшая выборка, тогда как крупных когортных исследований, целью которых было бы изучение причин развития ГУ и ее влияния на состояние здоровья спортсменов, не проводилось. Наша работа, таким образом, является первым сравнительным исследованием, направленным на выяснение частоты ГУ и

жание сывороточного креатинина и, что более важно, меньшее значение расчетной СКФ у спортсменов. И если в группе контроля уровень креатинина не превышал нормы и не отмечено клинически значимого снижения СКФ, то у 6,2% спортсменов сывороточный уровень креатинина был повышен, а расчетная СКФ <90 мл/мин определялась у 2% обследованных, что указывает на наличие у них клинически значимой ХБП. Интерпретация этих данных осложняется тем, что у спортсменов отсутствуют стандартизированные референсные значения для некоторых показателей, в том числе для креатинина сыворотки. По данным G. VanPi и соавт. [35], концентрация креатинина в сыворотке крови у спортсменов может отличаться от нормы, что объясняется физическими нагрузками. Наше исследование проводилось в период, когда не было соревнований, хотя полностью исключить влияние интенсивной физической нагрузки в каждом конкретном случае невозможно. Кроме того, могут иметь значение различия в мышечной массе спортсменов, что, по мнению авторов, требует коррекции уравнения по вычислению СКФ у этой категории лиц, а также периодического контроля у них уровня креатинина для сравнения значений, полученных в течение тренировочного и соревновательного сезонов, с базовыми уровнями, зафиксированными в период восстановления. Тем не менее нельзя исключить, что одной из возможных причин снижения почечной функции у спортсменов является именно ГУ, что подтверждает выявленная нами прямая корреляция между расчетной СКФ и сывороточным уровнем МК. Еще более обоснованным делает это предположение наличие аналогичных различий между спортсменами с/без ГУ. Это отражает современное представление о роли ГУ в генезе ХБП, подтвержденной рядом крупных, в том числе популяционных, исследований [13, 36]. Так, F. Vargkas и соавт. [36] на протяжении 3 лет наблюдали 1269 пациентов: сывороточный уровень МК ≥ 6 мг/дл соответствовал более чем двукратному увеличению риска возникновения ХБП.

Ожидаемо у спортсменов с ГУ был выше сывороточный уровень ТГ, среди них было больше лиц с гипертриглицеридемией. Одним из основных механизмов этого является индуцированный МК синтез ТГ: усиленный синтез МК приводит к окислительному стрессу митохондрий (mtROS), далее — к уменьшению активности аконитазы (ACO2) в цикле Кребса. Как следствие, цитрат накапливается и высвобождается в цитозоль, где он выступает в качестве субстрата для синтеза ТГ путем активации АТФ-цитратлиазы (ACL) и синтазы жирных кислот [37]. Другие показатели липидного обмена, а также показатели, отражающие функцию щитовидной железы, в сравниваемых группах были схожими.

Отдельно следует обсудить возможные причины ГУ у спортсменов, хотя это не было целью данного этапа работы.

Нельзя исключить, что высокие значения МК в сыворотке крови у спортсменов связаны с непрерывным сокращением мышц во время интенсивных физических нагрузок. Так, в ряде исследований описана низкая концентрация МК у бегунов на длинные дистанции при низкой интенсивности тренировок и наиболее высокая в течение интенсивной подготовки и во время соревнований. Косвенно это подтверждается наличием выявленных нами корреляций между уровнем МК и уровнями миоглобина, ГГТП, КФК и трансаминаз в сыворотке крови. Перечисленные показатели относят к основным биохимическим маркерам перетренированности [19, 38, 39]. Однако сила ассоциаций довольно низкая, а влияние на уровень МК интенсивных нагрузок остается спорным. G. Lombardi и соавт. [39] в течение четырех сезонов проводили мониторинг 18 спортсменов-горнолыжников из сборной Италии, изучая образцы крови до начала тренировочного процесса, в конце тренировки, а также перед началом и в конце международных соревнований. Оказалось, что тренировки высокой интенсивности не привели к значительным изменениям уровня МК в сыворотке. Наконец, требуют отдельного анализа как конкретные виды спорта, так и методики тренировочного процесса, отождествляющиеся с различными вариантами физических нагрузок, сопровождающиеся оксидативным стрессом и развитием транзиторной ГУ как одного из его маркеров. При этом значение может иметь даже то, в какое время суток проводится тренировка [40].

Среди других вероятных причин ГУ у спортсменов, помимо некорректируемых (генетических) факторов, следует признать избыточную массу тела, что подтверждается наличием соответствующей корреляции между ИМТ и уровнем МК сыворотки, и особенности питания, так как рацион спортсменов непременно включает большое количество белка, в том числе в виде белковых смесей. Качественный состав белков (животного, растительного происхождения, молочный белок) может иметь решающее значение, так как способен оказывать влияние на уратный обмен, хотя есть данные, что и общее количество потребляемого белка ассоциируется с риском развития ГУ [11, 41, 42]. Кроме того, следует учитывать калорийность пищи, потребление фруктозосодержащих (подслащенных) напитков, что также приводит к нарушению пуринового обмена. Возможно, именно оптимизация питания спортсменов, направленная на снижение риска ГУ, может уменьшить и риски, с ней связанные.

Таким образом, полученные данные, свидетельствующие о высокой частоте ГУ, наличии ассоциации между уровнем МК сыворотки и некоторыми ключевыми показателями, отражающими здоровье спортсменов, включая функцию почек, нарушения липидного обмена, ИМТ, делают необходимыми дальнейшие исследования, направленные на поиск возможных причин развития и профилактики ГУ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chen JH, Yeh WT, Chuang SY, et al. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2012 Feb;31(2):239-45. doi: 10.1007/s10067-011-1802-6. Epub 2011 Jul 15.
2. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of

serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*. 2004;4:9. Published online 2004 Mar 25.
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-

2008. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520.
4. Li Q, Li X, Kwong JS, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2017 Jun 23;7(6):e014928.

5. Yamanaka H. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. *Jordan KM Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;30(12):1018-29.
6. Nakamura K, Sakurai M, Miura K, et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Nov;22(11):989-96. doi: 10.1016/j.numecd.2011.01.003. Epub 2011 Mar 21.
7. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec 15;51(6):1023-9.
8. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study *Am J Med*. Author manuscript; available in PMC 2015 Apr 1. Published in final edited form as: *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):311-8. Published online 2014 Jan 17.
9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1093-103.
10. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):283-9.
11. Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):436-45. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):436-45. (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-436-445
12. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Dynamics of clinical manifestations of gout in men (data of 7-year retrospective observation). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(5):10-5. (In Russ)].
13. Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60-5. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60-5. (In Russ)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
14. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. In: Terkeltaub R, editor. *Gout and other crystal arthropathies*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. P. 226-38.
15. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol*. 1998 May;8(4):250-61.
16. Yamanaka H. Japanese Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout: Second Edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec;30(12):1018-29. doi: 10.1080/15257770.2011.596496.
17. Hidalgo y Teran Elizondo R, Martin Bermudo FM, Penalzo Mendez R, et al. Nutritional intake and nutritional status in elite Mexican teenagers soccer players of different ages. *Nutr Hosp*. 2015 Oct 1;32(4):1735-43. doi: 10.3305/nh.2015.32.4.8788.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
19. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, et al. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutricion Hospitalaria*. 2015;(31):237-44.
20. Корнякова ВВ, Конвай ВД, Муратов ВА. Нарушение метаболизма пуринов у спортсменов циклических видов спорта. Фундаментальные исследования. 2015;7(3):468-70. [Kornyakova VV, Konvai VD, Muratov VA. Metabolic disorders of purines in athletes of cyclic sports. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;7(3):468-70. (In Russ)].
21. Hershfield MS, Roberts LJ, Ganson NJ, et al. Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 10;107(32):14351-6. doi: 10.1073/pnas.1001072107. Epub 2010 Jul 26.
22. Lin WL, Yen KT, Chang CK. High prevalence of hyperuricemia in Taiwanese. *J Clin Rheumatol*. 2006 Jun;12(3):159-60.
23. Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Nov;20(11):975-80.
24. Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med*. 1993 Jul;234(1):25-30.
25. Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jan;78(1):25-9.
26. Facchini F, Ida Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991 Dec 4;266(21):3008-11.
27. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, et al. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30.
28. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Aug;3(8):443-9.
29. Li Q, Li X, Kwong JS, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2017 Jun 23;7(6):e014928. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014928.
30. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet*. 1999 Aug 21;354(9179):650.
31. Harrold LR, Yood R, Mikuls TR, et al. Sex differences in gout epidemiology, evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1368-72. Epub 2006 Apr 27.
32. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Денисов ИС, Барскова ВГ. Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011;49(6):28-31. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Denisov IS, Barskova VG. Risk factors for gout: Gender differences. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(6):28-31. (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-516
33. Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2230-3. doi: 10.1210/jc.2007-2467. Epub 2008 Mar 18.
34. You L, Liu A, Wuyun G, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and metabolic syndrome in the Asian Mongolian area. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(4):355-65. Epub 2014 Jan 7.
35. Banfi G, Del Fabbro M, Lippi G. Serum creatinine concentration and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate in athletes. *Sports Med*. 2009;39(4):331-7. doi: 10.2165/00007256-200939040-00005.
36. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res*

- Opin.* 2018 Jul;34(7):1193-1199. doi: 10.1080/03007995.2017.1372157. Epub 2017 Sep 21.
37. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes.* 2013 Oct;62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814.
38. Корнякова ВВ, Конвай ВД. Острое нарушение метаболизма пуринов как пусковой механизм развития утомления у спортсменов-пловцов. Современные проблемы науки и образования. 2015;(2):548. [Kornyakova VV, Konvai VD. Acute violation of the purine metabolism as trigger of the development of fatigue in athletes swimmers. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(2):548. (In Russ.)].
39. Lombardi G, Colombini A, Ricci C, et al. Serum uric acid in top-level alpine skiers over four consecutive competitive seasons. *Clin Chim Acta.* 2010 May 2;411(9-10):645-8. doi: 10.1016/j.cca.2010.01.021. Epub 2010 Jan 25.
40. Ammar A, Chtourou H, Hammouda O, et al. Acute and delayed responses of C-reactive protein, malondialdehyde and antioxidant markers after resistance training session in elite weightlifters: Effect of time of day. *Chronobiol Int.* 2015;32(9):1211-22. doi: 10.3109/07420528.2015.1079215. Epub 2015 Oct 9.
41. Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(3):347-58.
42. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 May;22(5):409-16. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.012. Epub 2011 Jan 28.

Поступила 1.06.2018

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.

Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава при ревматоидном артрите: среднесрочные результаты у 37 пациентов

Макаров М.А., Роскидайло А.А., Пантелеев М.В.

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

Цель исследования – оценить функциональные результаты и качество жизни пациентов с ревматоидным артритом (РА) после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава.

Пациенты и методы. Обследованы 37 пациентов с РА с поражением плечевого сустава, которым в 2006–2017 гг. выполнено эндопротезирование плечевого сустава с использованием реверсивного эндопротеза DeltaX-tend DePuy. Изучали объем движений, уровень боли по визуальной аналоговой шкале, функцию плечевого сустава по опроснику ASES Score (American Shoulder and Elbow Surgeons Score) и верхней конечности в целом по анкете DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand), функциональный статус больного по HAQ (Health Assessment Questionnaire), качество жизни (КЖ) по EQ-5D (Euro Quolish instrument), анализировали рентгенограммы плечевого сустава до операции и в отдаленные сроки после нее.

Результаты. Установлено увеличение объема движений в плечевом суставе. Через 28,7 мес после операции средний объем сгибания составил $107,4 \pm 15,2^\circ$; отведения $128,3 \pm 8,5^\circ$, наружной ротации $46,4 \pm 5,5^\circ$ ($p \leq 0,05$). В отдаленные сроки после операции боль пациентов не беспокоила. Среднее значение индекса ASES до операции – $25,0 \pm 4,7$ балла, на момент контрольного осмотра – $79,4 \pm 6,4$ балла ($p \leq 0,05$). Среднее значение индекса DASH до операции – $63,8 \pm 4,2$ балла, в отдаленные сроки оно снизилось до $18,2 \pm 8,6$ балла соответственно ($p \leq 0,05$). Среднее значение индекса HAQ до операции – $2,81$, после операции также отмечалось его уменьшение до $1,39$ ($p \leq 0,05$). Индекс КЖ EQ-5D после операции возрос с $0,41$ до $0,72$ балла. Уровень осложнений достигал $10,8\%$.

Выводы. Реверсивное эндопротезирование на поздних стадиях поражения плечевого сустава (Larsen 4–5) с дефектом вращательной манжеты позволяет увеличить объем движений, уменьшить боль, улучшить функцию верхней конечности, функциональный статус и качество жизни больных РА.

Ключевые слова: реверсивное эндопротезирование; плечевой сустав; ревматоидный артрит; качество жизни.

Контакты: Максим Анатольевич Макаров; ortopedniir@mail.ru

Для ссылки: Макаров МА, Роскидайло АА, Пантелеев МВ. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава при ревматоидном артрите: среднесрочные результаты у 37 пациентов. Современная ревматология. 2018;12(3):89–93.

Reverse shoulder joint replacement in rheumatoid arthritis: medium-term results in 37 patients

Makarov M.A., Roskidailo A.A., Panteleev M.V.

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

Objective: to assess functional results and quality of life in patients with rheumatoid arthritis (RA) after reverse shoulder joint replacement.

Patients and methods. Examinations were made in 37 patients with RA involving the shoulder joint, who underwent shoulder joint replacement using a reverse DeltaX-tend DePuy prosthesis in 2006–2017. The investigators studied the volume of movements, the level of pain using the visual analogue scale, the function of the shoulder joint using the American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Shoulder Score and the upper limb as a whole by the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire, a patient's functional status by the Health Assessment Questionnaire (HAQ), quality of life (QL) by EQ-5D (Euro Quolish instrument) and analyzed shoulder X-ray films before and in the late periods after surgery.

Results. The volume of shoulder joint movements was found to increase. At 28.7 months postsurgery, the mean volume of flexion, abduction, and external rotation was 107.4 ± 15.2 , 128.3 ± 8.5 , and $46.4 \pm 5.5^\circ$; respectively ($p \leq 0.05$). The patients experienced no pain in the late periods following surgery. Prior to surgery and at control examination, the mean ASES scores were 25.0 ± 4.7 and 79.4 ± 6.4 , respectively ($p \leq 0.05$). Before surgery, the mean DASH score was 63.8 ± 4.2 ; in the late periods it decreased to 18.2 ± 8.6 ($p \leq 0.05$). The mean preoperative HAQ score was 2.81 ; following surgery, it also decreased to 1.39 ($p \leq 0.05$). The postoperative EQ-5D QOL index score increased from 0.41 to 0.72 . The rate of complications reached 10.8% .

Conclusion. Reverse endoprosthesis replacement for end-stage shoulder joint damage (Larsen 4–5) with rotator cuff defect makes it possible to increase the volume of movements, to reduce pain, and to improve upper limb function, functional status, and quality of life in patients with RA.

Keywords: reverse endoprosthesis replacement; shoulder joint; rheumatoid arthritis; quality of life.

Contact: Maksim Anatolyevich Makarov; ortopedniir@mail.ru

For reference: Makarov MA, Roskidailo AA, Pantelev MV. Reverse shoulder joint replacement in rheumatoid arthritis: medium-term results in 37 patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):89–93.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-89-93

Плечевой сустав поражается у значительного числа больных ревматоидным артритом (РА). Так, F. Cuomo и соавт. [1] указывают на его вовлечение у 90% больных РА, а M. Rittmeister и F. Kerschbaumer [2] приводят данные о 75% пациентов с эрозивным поражением плечевого сустава. J.T. Lehtinen и соавт. [3] при долгосрочном наблюдении за прогрессированием РА обнаружили эрозивные изменения плечевого сустава у 48% больных, а сужение суставной щели – у 13% к 15-му году наблюдения. H. Tanaka и соавт. [4] при анализе рентгенограмм 402 пациентов выявили эрозивные изменения суставных поверхностей плечевого сустава в 68% случаев. Поражение плечевого сустава при РА характеризуется рецидивирующим экссудативно-пролиферативным синовитом в начальных стадиях заболевания и дальнейшим эрозивным поражением суставных поверхностей плечевой кости и суставного отростка лопатки на более поздних стадиях. На этом фоне из-за боли и воспаления происходит формирование вторичного адгезивного капсулита плечевого сустава с прогрессирующей потерей его функции [5]. Деструктивный воспалительный процесс захватывает, помимо сустава, также околоуставные образования, включая ротаторную манжету плеча [6–8]. M.A. van de Sande и соавт. [9] выявили корреляцию между костной деструкцией ревматоидного происхождения и жировой дегенерацией сухожилий вращательной манжеты плеча. Образование дефектов сухожилий вращательной манжеты сопровождается миграцией головки плечевой кости вверх. Анализ рентгенограмм больных с поражением плечевого сустава показал, что у 20% из них имеется сужение субакромиального пространства (<6 мм), что также является косвенным признаком несостоятельности вращательной манжеты [10]. В исследовании K. Ennevaaga и соавт. [11] разрывы сухожилий вращательной манжеты отмечены у 27% пациентов с РА с болью в плечевом суставе. Другие авторы наблюдали дефекты вращательной манжеты в 19–47% случаев [12, 13]. Морфологически при ревматоидном воспалении чаще поражаются надостная и подостная мышцы [2, 14].

Первые попытки эндопротезирования плечевого сустава у больных РА проводились с использованием анатомических имплантов. S. McCoу и соавт. [15] описали удовлетворительные результаты операции у 93% пациентов. Однако в работе W.P. Barrett и соавт. [16] у 140 пациентов с РА (50% из которых имели повреждение ротаторной манжеты) после анатомического эндопротезирования плечевого сустава средняя величина активного сгибания составила всего 34°. В значительной степени именно дефект вращательной манжеты определяет неудовлетворительные результаты анатомического эндопротезирования. Плохая функция, сохранение боли, миграция проксимального отдела плечевой кости вверх, нестабильность сустава, эксцентричная сила, ускоряющая износ полиэтиленового вкладыша, и асептическое расшатывание гленоидального компонента эндопротеза отмечены у 50% таких пациентов [7, 17].

Основываясь на полученных (не всегда удовлетворительных) результатах, было предложено использовать ре-

версивные эндопротезы у пациентов с дефицитом ротаторной манжеты плеча вследствие травм, дегенеративных и воспалительных заболеваний плечевого сустава. Впервые данную операцию выполнил P.M. Grammont в 1987 г. [18]. В дальнейшем J. Guegu и соавт. [19], а также C. Gerber и соавт. [20] опубликовали результаты реверсивного эндопротезирования у больных РА. Авторы отметили, что, несмотря на биомеханическое обоснование использования реверсивных имплантов у больных РА с дефектом вращательной манжеты, результаты данной операции не всегда позитивны. Это обусловлено часто встречающимся дефицитом костной массы суставного отростка лопатки, наличием остеопороза проксимального отдела плечевой кости, а также высоким риском гнойных осложнений на фоне постоянного воспаления и иммуносупрессивной терапии [19]. Однако, по ранее опубликованным данным, даже несмотря на перечисленные трудности, у этих пациентов удалось получить хорошие среднесрочные результаты [21, 22].

Цель исследования – оценить функциональные результаты и качество жизни пациентов с РА после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава.

Пациенты и методы. В 2006–2017 гг. в отделении травматологии и ортопедии ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой реверсивное эндопротезирование плечевого сустава было выполнено 37 больным с диагнозом РА. У всех пациентов был подтвержден диагноз РА; активность, стадию заболевания, а также степень функциональной недостаточности определяли согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR) [23]. В исследование включены 36 (97,3%) женщины и 1 (2,7%) мужчина. Средний возраст пациентов составил 41,5±8,2 года (28–70 лет). Длительность РА – 20,8±5,6 года (3–40 лет). Положительный ревматоидный фактор выявлен у 81% пациентов. На момент хирургического лечения активность заболевания у большинства обследованных была низкой (DAS28 1,8±0,6). Длительность поражения плечевого сустава составила в среднем 10,1±2,7 года. 56,8% пациентов получали базисные противовоспалительные препараты, в большинстве случаев метотрексат (в средней дозе 15 мг/нед), 27% пациентов – генно-инженерные биологические препараты, 78,4% – небольшие дозы глюкокортикоидов (в средней дозе 4 мг/сут). Ведущими симптомами и показанием к хирургическому лечению были постоянная боль в плечевом суставе, значительное ограничение движений и трудности при самообслуживании. Осмотр пациента включал измерение объема движений и проведение функциональных тестов для плечевого сустава с целью определения степени недостаточности мышц ротаторной манжеты и функции дельтовидной мышцы. При клиническом обследовании все пациенты имели дефицит объема движений, а также недостаточность сухожилий вращательной манжеты. Объем движений до операции составил: сгибание – 33,3±11,6°, отведение – 26,1±10,8°, наружная ротация – 6,5±1,8°.

Боль оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм): 0 – боль отсутствует, 100 мм – боль крайне сильная. Среднее значение боли по ВАШ до операции дос-

тигало $72 \pm 7,4$ мм. Рентгенологические изменения определяли по классификации Larsen, которая насчитывает 5 классов: 5-й класс — анкилоз плечевого сустава либо его полная деструкция, а 1-й класс — незначительное сужение суставной щели и околоуставной остеопороз [24]. При анализе рентгенограмм все пациенты имели 4-й или 5-й класс артрита по Larsen.

Функцию плечевого сустава оценивал врач по объему движений, а также сами пациенты по опросникам ASES Score (American Shoulder and Elbow Surgeons Score) и DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand). Опросник ASES создан группой исследователей из американской ассоциации хирургов плечевого и локтевого суставов и предназначен для стандартизированной оценки функции плечевого сустава в многоцентровых исследованиях. Анкета включает части для врача и пациента и носит субъективно-объективный характер. Часть для пациента содержит вопросы о боли в плечевом суставе, стабильности в нем, влиянии заболевания на повседневную активность пациента [25]. Среднее значение шкалы ASES в нашем исследовании составило $25,0 \pm 4,7$ балла.

Опросник DASH разработан учеными из США для оценки функциональных возможностей верхней конечности. Он включает 30 вопросов, посвященных обычным, повседневным действиям [26]. Среднее значение шкалы DASH у наших пациентов достигало $63,8 \pm 4,2$ балла.

Функциональный статус больного определяли с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire), качество жизни (КЖ) пациентов — по шкалам и индексу EQ-5D (Euro Qolish instrument).

Опросник HAQ служит для самооценки функционального состояния больного РА в целом, включает 20 вопросов, объединенных в 8 шкал, относящихся к активности пациента в повседневной жизни. Для каждого вопроса выбран 4-уровневый ответ со счетом от 0 до 3, при этом более высокий счет указывает на более выраженные функциональные ограничения. Индекс HAQ рассчитывается как среднее арифметическое суммы баллов по максимальным ответам по каждой шкале, имеет значения от 0 до 3 баллов и характеризует степень функциональных нарушений. Значения от 0 до 0,5 балла — отсутствие функциональных нарушений (популяционная норма); от 0,5 до 1,00 балла — минимальные нарушения; от 1,00 до 2,00 баллов — умеренные нарушения; от 2,00 до 3,0 баллов — выраженные нарушения [27]. Считается, что эффект лечения отсутствует при разнице значений индекса HAQ до и после лечения $< 0,22$ балла; умеренное клиническое улучшение $-0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$ балла; хороший эффект $-0,36 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,8$ балла; выраженное клиническое улучшение (очень хороший эффект) — $\text{HAQ} \geq 0,80$ балла. Среднее значение индекса HAQ до операции у наших пациентов было высоким ($2,81 \pm 0,34$ балла).

EQ-5D — опросник для оценки КЖ, позволяет определить статус здоровья на основании 5 компонентов, связанных со следующими аспектами: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль и дискомфорт, беспокойство или де-

прессия [28]. Каждый компонент разделен на 3 уровня в зависимости от степени выраженности показателя (отсутствие проблемы, незначительная или значительная проблема). Минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения соответствует разнице показателей в 0,10 балла. Градации оценки эффективности терапии по индексу EQ-5D: $\Delta \text{EQ-5D} < 0,10$ балла — нет улучшения КЖ, $0,10 \leq \Delta \text{EQ-5D} \leq 0,24$ балла — минимальное улучшение, $0,24 \leq \Delta \text{EQ-5D} < 0,31$ балла — умеренное улучшение, $\Delta \text{EQ-5D} \geq 0,31$ балла — выраженное улучшение. У больных в нашем исследовании зафиксированы низкие показатели КЖ (среднее значение индекса $0,41 \pm 0,06$ балла).

Результаты. Отдаленные результаты хирургического лечения плечевого сустава оценивали ретроспективно в среднем через 28,7 мес (от 4 до 86 мес). Проводили анкетирование больных по почте и по телефону с последующими контрольными осмотрами врачом.

При динамическом наблюдении выявлено постепенное увеличение объема движений в плечевом суставе. Через 28,7 мес после операции сгибание увеличилось с $33,3 \pm 11,6$ до $107,4 \pm 15,2^\circ$, отведение — с $26,1 \pm 10,8$ до $128,3 \pm 8,5^\circ$, ротация — с $6,5 \pm 1,8$ до $46,4 \pm 5,5^\circ$ ($p < 0,05$). Рентгенограммы правого плечевого сустава и объем движений в этом суставе до и после операции представлены на рис. 1, 2.

В отдаленные сроки после операции боль (по ВАШ) в плечевом суставе уменьшилась в несколько раз: с $72 \pm 7,4$ до



Рис. 1. Пациентка К. Рентгенограммы правого плечевого сустава до и после операции



Рис. 2. Пациентка К. Объем движений в правом плечевом суставе до и после операции

14±2,7 мм ($p \leq 0,05$). Улучшилась его функция по шкале ASES: среднее значение до операции составляло 25,0±4,7 балла, на момент контрольного осмотра — уже 79,4±6,4 балла ($p \leq 0,05$). Индекс DASH до операции достигал 63,8±4,2 балла, в отдаленные сроки он уменьшился до 18,2±8,6 балла ($p \leq 0,05$). Индекс HAQ до операции был высоким (2,81±0,34 балла), что свидетельствовало о выраженных функциональных нарушениях у больных РА. После операции отмечалось существенное улучшение функционального состояния больных, индекс HAQ снизился до 1,39±0,52 балла, при этом разница индекса до и после лечения составила 1,42 балла, что соответствовало выраженному клиническому улучшению (по критериям ACR). Индекс КЖ EQ-5D до операции равнялся 0,41±0,06 балла, после операции — 0,72±0,07 балла; при этом ΔEQ-5D составила 0,31 балла, что указывало на выраженное улучшение КЖ после операции (клиническое улучшение по критериям ACR — 70%).

Обсуждение. В метаанализе С.Н. Cho и соавт. [29] представлены 12 исследований, посвященных реверсивному эндопротезированию плечевого сустава у больных РА. Средний возраст пациентов был больше, чем в нашем исследовании (41,5 года) и достигал 67,9 года. Среднее время наблюдения также было больше — 46,6 мес против 28,7 мес в настоящей работе. В метаанализе также оценивались сгибание, отведение и наружная ротация, которые увеличились с 57,2; 50,4 и 11,4° до 127,1; 116,7 и 26,4° соответственно. Наши данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований, в которых сгибание составляло в среднем 33–78° до операции и уже 115–139° после нее, отведение — соответственно 26–66 и 103–134°, наружная ротация — 0,6–23 и 5,8–52° [30–33].

Функция плечевого сустава улучшилась с 25 до 79,4, что сопоставимо с данными метаанализа: индекс ASES увеличился в среднем с 27,5 до 73,7 балла [29].

Боль при отдаленном исследовании пациентов практически не беспокоила и составляла 14 и 10 мм соответственно в нашем и зарубежном исследовании [30–32].

В зарубежных работах не проводилась оценка КЖ по опроснику EQ-5D, также не оценивался функциональный статус больного РА по шкале HAQ.

В нашем исследовании осложнения возникли у 4 (10,8%) из 37 пациентов, что в 2 раза ниже среднего уровня осложнений (19%) в иностранных исследованиях. В 1 случае отмечена послеоперационная приводящая контрактура плечевого сустава, что было связано с недостаточной реабилитацией. Еще у 1 пациента наблюдался проходящий плексит плечевого сплетения с нарушением чувствительности в дистальных отделах верхней конечности, который полностью купировался консервативной терапией. У 2 пациентов отмечены рецидивирующие вывихи плеча, 1 из них потребовалась ревизионная операция по переустановке гленоидального компонента (гленосферы).

С. Wierks и соавт. [34] провели метаанализ 13 исследований, в которых интраоперационные и послеоперационные осложнения после тотального эндопротезирования плечевого сустава у 512 пациентов прослежены на протяжении 8,3 года. Было установлено, что среди осложнений первое место занимала нестабильность компонентов эндопротеза — 62 (12,1%) случая, в том числе гленоидального — 56 случаев (10,9%) и плечевого — 6 (1,7%), затем следовали переломы гленоида — 24 (4,68%) случая и плечевой кости — 3 (0,58%), также наблюдались эпизоды развития инфекции — 17 (3,32%) случаев, формирование гематом — 13 (2,53%), плексит — 12 (2,34%). Однако гнойных осложнений, а также переломов большого бугорка, акромиона, клювовидного и суставного отростка лопатки, у которых упоминается в зарубежных исследованиях, у наших пациентов не было. Мы также не отметили на момент контрольного осмотра ни одного случая расшатывания гленоидального компонента.

Выводы. У больных РА с эрозивным поражением плечевого сустава и дефектом сухожилий вращательной манжеты реверсивное эндопротезирование плечевого сустава ведет к уменьшению боли, увеличению объема движений, улучшению функционального статуса и КЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Cuomo F, Greller MJ, Zuckerman JD. The rheumatoid shoulder. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Feb;24(1):67-82.
- Rittmeister M, Kerschbaumer F. Grammont reverse total shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and non-reconstructible rotator cuff lesions. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001 Jan-Feb;10(1):17-22.
- Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, et al. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol.* 2000 Feb;27(2):347-50.
- Tanaka H, Sugamoto K, Sahara W, et al. The mode of destruction in shoulders with rheumatoid arthritis based on radiographic findings. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Sep-Oct;16(5):539-43. Epub 2007 Jul 12.
- Kelly IG, Foster RS, Fisher WD. Neer total shoulder replacement in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1987 Nov;69(5):723-6.
- Betts HM, Abu-Rajab R, Nunn T, Brooksbank AJ. Total shoulder replacement in rheumatoid disease: a 16- to 23-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Sep;91(9):1197-200. doi: 10.1302/0301-620X.91B9.22035.
- Khan A, Bunker TD, Kitson JB. Clinical and radiological follow-up of the Aequalis third-generation cemented total shoulder replacement: a minimum ten-year study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Dec;91(12):1594-600. doi: 10.1302/0301-620X.91B12.22139.
- Stewart MP, Kelly IG. Total shoulder replacement in rheumatoid disease: 7- to 13-year follow-up of 37 joints. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Jan;79(1):68-72.
- Van de Sande MA, de Groot JH, Rozing PM. Clinical implications of rotator cuff degeneration in the rheumatic shoulder. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar 15;59(3):317-24. doi: 10.1002/art.23330.
- Lehtinen JT, Belt EA, Lyback CO, et al. Subacromial space in the rheumatoid shoulder: a radiographic 15-year follow-up study of 148 shoulders. *J Shoulder Elbow Surg.* 2000 May-Jun;9(3):183-7.
- Ennevaara K. Painful shoulder joint in rheumatoid arthritis. A clinical and radiological study of 200 cases, with special reference to arthrography of the glenohumeral joint. *Acta Rheumatol Scand.* 1967;Suppl 11:1-116.
- Friedman RJ, Thornhill TS, Thomas WH, Sledge CB. Non-constrained total shoulder replacement in patients who have rheumatoid arthritis and class-IV function. *J Bone Joint Surg Am.* 1989 Apr;71(4):494-8.
- Levy O, Funk L, Sforza G, Copeland SA. Copeland surface replacement arthroplasty of the shoulder in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Mar;86-A(3):512-8.
- Jolles BM, Grosso P, Bogoch ER. Shoulder arthroplasty in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6):876-83.

15. McCoy S, Warren RF, Bade HA, et al. Total shoulder arthroplasty in Rheumatoid Arthritis. *J Arthroplasty*. 1989;4(2):105-13.
16. Barrett WP, Thornhill TS, Thomas WH, et al. Non-constrained total shoulder arthroplasty in patients with polyarticular rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty*. 1989;4(1):91-6.
17. Sperling JW, Cofield RH, Schleck CD, Harmsen WS. Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty for rheumatoid arthritis of the shoulder: results of 303 consecutive cases. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007 Nov-Dec;16(6):683-90. Epub 2007 Oct 29.
18. Grammont PM, Baulot E. Delta shoulder prosthesis for rotator cuff rupture. *Orthopedics*. 1993 Jan;16(1):65-8.
19. Guery J, Favard L, Sirveaux F, et al. Reverse total shoulder arthroplasty. Survivorship analysis of eighty replacements followed for five to ten years. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Aug;88(8):1742-7.
20. Gerber C, Pennington SD, Nyffeler RW. Reverse total shoulder arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 May;17(5):284-95.
21. Makarov M, Makarov S, Kolomatskiy V, et al. «Reverse Shoulder Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis Patients». 27th Congress of the European Society for Surgery of the Shoulder and the Elbow. Berlin; 2017. №48.
22. Макаров МА, Пантелеев МВ, Макаров СА и др. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава у больных ревматоидным артритом. В кн.: Пироговский форум с международным участием «Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани». Сборник материалов. Москва; 2017. С. 396.
- [Makarov MA, Panteleev MV, Makarov SA, et al. Reversible shoulder replacement in patients with rheumatoid arthritis. In: *Pirogovskii forum s mezhdunarodnym uchastiem «Khirurgiya povrezhdenii, kriticheskie sostoyaniya. Spasi i sokhrani»yu Sbornik materialov* [Pirogov forum with international participation «Surgery of injuries, critical condition. Save and save». Collection of materials]. Moscow; 2017. P. 396.]
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, 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.
24. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977 Jul;18(4):481-91.
25. Smith MV, Calfee RP, Baumgarten KM, et al. Upper Extremity-Specific Measures of Disability and Outcomes in Orthopaedic Surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Feb 1; 94(3):277-85. doi: 10.2106/JBJS.J.01744.
26. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The Upper Extremity Collaborative Group (UECG). *Am J Ind Med*. 1996 Jun;29(6):602-8.
27. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb; 23(2):137-45.
28. <http://www.eurogol.org/>
29. Cho CH, Kim DH, Song KS. Reverse Shoulder Arthroplasty in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Clin Orthop Surg*. 2017 Sep;9(3): 325-331.
30. Hatstrup SJ, Sanchez-Sotelo J, Sperling JW, Cofield RH. Reverse shoulder replacement for patients with inflammatory arthritis. *J Hand Surg Am*. 2012 Sep;37(9): 1888-94. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.05.015. Epub 2012 Jun 30.
31. Ekelund A, Nyberg R. Can Reverse Shoulder Arthroplasty be Used with Few Complications in Rheumatoid Arthritis? *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Sep;469(9):2483-8. doi: 10.1007/s11999-010-1654-4.
32. Holcomb JO, Hebert DJ, Mighell MA, et al. Reverse shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010 Oct;19(7):1076-84. doi: 10.1016/j.jse.2009.11.049. Epub 2010 Apr 2.
33. Young A, Smith M, Bacle G, et al. Early results of reverse shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Oct 19;93(20):1915-23. doi: 10.2106/JBJS.J.00300.
34. Wierks C, Skolasky RL, Ji JH, McFarland EG. Reverse total shoulder replacement: intraoperative and early postoperative complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2009 Jan;467(1):225-34. doi: 10.1007/s11999-008-0406-1. Epub 2008 Aug 7.

Поступила 15.06.2018

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.

Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Бичурина Д.М.¹, Гайдукова И.З.², Патрикеева Д.А.¹, Ребров А.П.¹

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ²кафедра терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41

Цель исследования — оценка функции почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП), принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повторными короткими курсами по поводу интенсивной боли в спине.

Пациенты и методы. В исследование включено 97 пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП по поводу боли в спине (основная группа). Группу контроля составили здоровые лица, не использовавшие НПВП в течение последнего года, сопоставимые с пациентами основной группы по возрасту и полу (n=40). Оценивали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПІ и маркеры почечного повреждения (альбуминурия и глобулинурия).

Результаты. В основной группе СКФ была снижена у 61 (62,9%) пациента до <90 мл/мин/1,73 м², у 11 (11,3%) — до <60 мл/мин/1,73 м², средняя величина СКФ — 77,5 [68,0; 89,0] мл/мин/1,73 м²; в контрольной группе уменьшение СКФ до 89–60 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано в 35 (62,5%) случаях, в остальных 15 (37,5%) наблюдениях этот показатель составил >90 мл/мин/1,73 м², средняя СКФ — 82,5 [70,8; 90,0] мл/мин/1,73 м² (p>0,05 для всех попарных сравнений). Снижение СКФ до <60 мл/мин/1,73 м² выявлено у 11 (11,3%) больных основной группы и не наблюдалось в контрольной группе (p=0,026). Повышение уровня альбуминурии отмечено у 74 (76,3 %) пациентов с ДДЗП и у 9 (22,5%) здоровых (p<0,05). Отношение альбумин/креатинин в основной группе равнялось 57,1 [33,8; 82,4] мг/г, в контрольной — 25,0 [17,5; 32,9] мг/г (p<0,0001). Увеличение уровня глобулинурии установлено у всех пациентов с ДДЗП и только у 3 (7,5%) здоровых обследованных. Отношение глобулин/креатинин в основной группе составило 134,7 [77,5; 197,7] мг/г, в контрольной — 12,9 [0,5; 18,1] мг/г (p<0,0001).

Выводы. Снижение СКФ до <60 мл/мин/1,73 м² у пациентов, принимающих НПВП по поводу боли в спине, обусловленной ДДЗП, наблюдается чаще, чем у здоровых. При сопоставимой СКФ уровень маркеров почечного повреждения в основной группе был значительно выше, чем в контрольной, что свидетельствует о наличии у больных с ДДЗП, принимающих НПВП, субклинических тубулоинтерстициальных и клубочковых изменений.

Ключевые слова: боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; почечное повреждение; дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Бичурина ДМ, Гайдукова ИЗ, Патрикеева ДА, Ребров АП. Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Современная ревматология. 2018;12(3):94–97.

Repeated short cycles of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney injury in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases

Bichurina D.M.¹, Gaydukova I.Z.², Patrikeeva D.A.¹, Rebrov A.P.¹

¹Department of Inpatient Therapy, Faculty of General Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ²E.E. Eikhvald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹112, Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Objective: to evaluate kidney function in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases (SDDDs) who take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as repeated short cycles of treatment for severe back pain.

Patients and methods. The investigation enrolled 97 patients with SDDDs who took NSAIDs for back pain (a study group). A control group consisted of sex- and age-matched healthy individuals who had not used NSAIDs within the past year (n=40). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated using the CKD-EPI equation and markers of kidney injury (albuminuria and globulinuria) were measured.

Results. In the study group, GFR was decreased to <90 ml/min/1.73 m² in 61 (62.9%) patients, to <60 ml/min/1.73 m² in 11 (11.3%); the mean GFR was 77.5 [68.0; 89.0] ml/min/1.73 m²; in the control group, a decline in GFR to 89–60 ml/min/1.73 m² was recorded in 35 (62.5%) cases; this indicator was >90 ml/min/1.73 m² in the remaining 15 (37.5%) cases; the mean GFR was 82.5 [70.8; 90.0] ml/min/1.73 m² (p>0.05 for all pairwise comparisons). A decrease in GFR to <60 ml/min/1.73 m² was found in 11 (11.3%) patients in the study group and in nobody

in the control group ($p=0.026$). Elevated albuminuria was noted in 74 (76.3%) patients with SDDs and in 9 (22.5%) healthy individuals ($p<0.05$). Albumin/creatinine ratio was 57.1 [33.8; 82.4] mg/g in the study group and 25.0 [17.5; 32.9] mg/g in the control group ($p<0.0001$). Increased globulinuria was established in all the patients with SDDs and only in 3 (7.5%) healthy examinees. Globulin/creatinine ratio was 134.7 [77.5; 197.7] mg/g in the study group and 12.9 [0.5; 18.1] mg/g in the control group ($p<0.0001$).

Conclusion. A decline in GFR to <60 ml/min/1.73 m² was more often seen in the patients taking NSAIDs for spine pain caused by SDDs than in the healthy individuals. In case of comparable GFR, the level of kidney injury markers was significantly higher in the study group than that in the control group, which suggests that patients with SDDs who take NSAIDs have subclinical tubulointerstitial and glomerular changes.

Keywords: back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; kidney injury; spinal degenerative-dystrophic diseases.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Bichurina DM, Gaydukova IZ, Patrikeeva DA, Rebrov AP. Repeated short cycles of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney injury in patients with spinal degenerative-dystrophic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):94–97.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-94-97

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в клинической практике для лечения боли различного генеза, они оказывают анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Вместе с тем хорошо известно, что даже кратковременный прием НПВП ассоциируется с развитием ряда класс-специфических нежелательных реакций (НР), многие из которых представляют угрозу для жизни и могут сокращать ее продолжительность [1]. Важное место среди таких НР занимают осложнения со стороны почек [2–6]. Нефропатия, ассоциированная с приемом НПВП, чаще всего проявляется острым почечным повреждением, которое подробно изучено, в то же время данных о хроническом повреждении почек на фоне приема НПВП существенно меньше [2–12].

Для лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП) применяются короткие курсы НПВП, которые при рецидивах болевого синдрома могут повторяться до нескольких раз в год. Вопрос о возможности развития субклинического повреждения почек при проведении повторных коротких курсов НПВП остается открытым. В связи с этим раннее выявление признаков поражения почек позволит своевременно скорректировать терапию и снизить вероятность возникновения серьезной нефропатии у пациентов, вынужденных принимать НПВП повторными курсами. Изучение частоты и характера нефропатии у лиц, принимающих НПВП и имеющих факторы риска ее развития, представляется актуальной задачей.

Цель исследования — оценка функции почек у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП повторными короткими курсами для купирования боли в спине.

Пациенты и методы. Основную группу составили 97 пациентов 18–65 лет с ДДЗП (коды МКБ-10 M51.1, M54.4), получавших НПВП и находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). Все пациенты испытывали боль, интенсивность которой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла $>4,0$ балла. Пациенты использовали НПВП не менее 7 дней за последние 30 дней, при этом ранее им уже назначали не менее трех курсов НПВП (по 7–14 дней) в течение года, предшествовавшего настоящему обследованию. В группу контроля вошли 40 здоровых лиц, не принимавших НПВП на протяжении последнего года. Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице. Обследованные основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска (уро-

вень артериального давления, индекс массы тела, содержание общего холестерина, курение).

В исследование не включали пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника (анкилозирующий спондилит и др.), аномалиями строения позвоночника, заболеваниями мочевыделительной системы (острые и хронические воспалительные заболевания, мочекаменная болезнь, нарушения развития, опухоли, гломерулонефрит, острая и хроническая почечная недостаточность, амилоидоз и др.), травмами или онкологическими заболеваниями, другой хронической патологией в стадии обострения (язвенная болезнь, хронический холецистит и др.), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (III–IV класс по NYHA), инфекционными заболеваниями и беременностью.

Проводили объективное обследование пациентов. Изучали следующие параметры: биохимический анализ крови с определением уровня креатинина в сыворотке крови и моче по методу Яффе на биохимическом анализаторе Hitachi 912 с использованием реагентов фирмы DiaSys; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13]; уровень α -микроглобулина в моче (аппарат Hitachi 912) с расчетом отношения глобулин/креатинин мочи (в мг/г) и уровень альбумина в утренней порции мочи (аппарат Hitachi 912) с расчетом отношения альбумин/креатинин мочи (в мг/г). Вычисляли индекс приема НПВП ASAS (Assessment Spondyloarthritis International Society) за год, предшествовавший настоящему обследованию [14].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, применяли расчет Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерии Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, χ^2 .

Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. У 61 (62,9 %) пациента основной группы выявлено снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м². У лиц контрольной группы СКФ от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² зарегистрирована в 35 (62,5 %) наблюдениях (различия недо-

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

Клиническая характеристика обследованных основной и контрольной групп

Показатель (Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Основная группа (n=97)	Контрольная группа (n=40)	p
Возраст, годы	48,5 [38,5; 55,0]	51,0 [45,5; 55,0]	0,17
ИМТ, кг/м ²	27,9 [24,2; 31,1]	26,2 [24,0; 30,8]	0,32
Общий холестерин, моль/л	5,6 [4,8; 6,3]	5,0 [4,3; 6,0]	0,48
Креатинин, мкмоль/л	90,5 [82,0; 99,0]	86,5 [78,0; 96,0]	0,42
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	77,5 [68,0; 89,0]	82,5 [70,8; 90,0]	0,59
Индекс Даугадоса за год, %	4,5 [1,9; 20,0]	—	—
Число курсов НПВП за год, предшествовавший исследованию	4,0 [3,0; 6,0]	—	—

верны). Уменьшение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имелось у 11 (11,3%) больных основной группы и не выявлено у здоровых (p=0,026). Распределение пациентов по степени снижения СКФ представлено на рисунке. Средняя СКФ у пациентов основной и контрольной групп была сопоставима (см. таблицу).

У пациентов с ДДЗП установлено повышение уровня альбумина и глобулина. Возрастаение уровня альбумина в моче выявлено у 74 (76,3%) больных и у 9 (22,5%) здоровых. У 23 (23,7%) пациентов основной группы отношение альбумин/креатинин не превышало 30 мг/г, у 72 (74,2%) больных составляло от 30 до 300 мг/г, а отношение альбумин/креатинин мочи >300 мг/г зарегистрировано у 2 (2,1%) пациентов. Медиана отношения альбумин/креатинин мочи у пациентов основной группы равнялась 57,1 [33,8; 82,4] мг/г, у лиц контрольной группы – 25,0 [17,5; 32,9] мг/г (p<0,0001).

Повышение уровня глобулина наблюдалось у 100% пациентов основной группы и у 3 (7,5 %) обследованных контрольной группы (p<0,0001). Медиана для отношения микроглобулин/креатинин мочи у пациентов с ДДЗП составила 134,7 [77,5; 197,7] мг/г, у здоровых лиц – 12,9 [0,5; 18,1] мг/г (p<0,0001).

Установлено, что у пациентов основной группы при уровне альбумина <30 мг/г (n=23) уровень глобулина был значительно выше, чем у лиц контрольной группы (n=31) при тех же значениях альбуминурии (79,49 [61,3; 112,5] и 12,9 [9,6; 14,8] мг/г соответственно; p<0,0001).

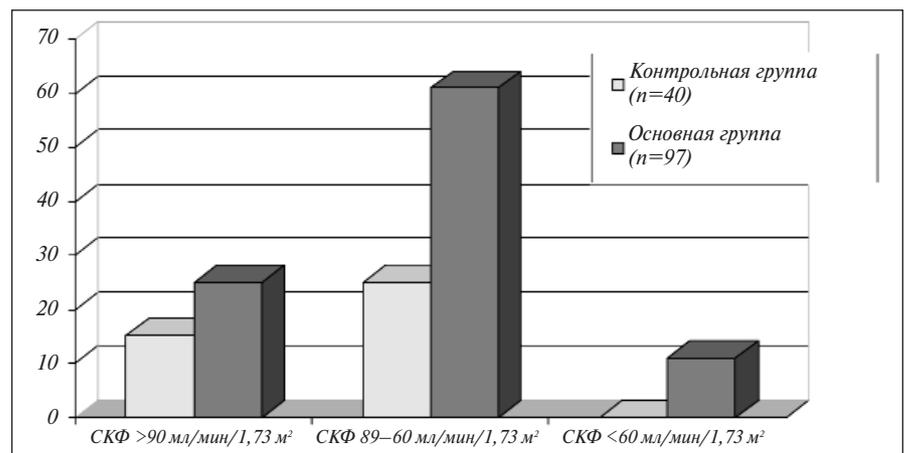
В целом признаки клубочкового повреждения (СКФ <90 мл/мин/1,73м² и/или наличие альбуминурии >30 мг/г) имелись у 95 (97,9%) больных с ДДЗП.

Обсуждение. Частота повреждения почек и/или умеренное снижение СКФ в общей популяции неуклонно растет [9], в том числе за счет увеличения случаев лекарственного повреждения почек. Поражение тубулоинтерстициального аппарата почек, вызванное приемом НПВП, в основном диагностируется, когда оно уже необратимо и необходимо проведение заместительной почечной терапии [12]. Поэтому предпринятая нами попытка

выявления доклинического поражения почек у пациентов, принимающих нефротоксичные препараты, представляется весьма важной. Повреждение почек у пациентов с ДДЗП ранее практически не исследовалось, хотя эти больные систематически используют НПВП (постоянно или курсами). Есть данные, что пациенты с ДДЗП имеют более выраженное повреждение почек, чем больные с иным генезом хронической боли в спине [7]. При этом прекращение приема НПВП может остановить прогрессирование почечного повреждения и в некоторых случаях привести к улучшению или восстановлению функции почек [5, 11].

При различных заболеваниях, сопровождающихся болью в спине, режим приема НПВП может быть разным. Больные с ДДЗП, как правило, используют НПВП короткими курсами, иногда самостоятельно («по требованию»), нередко меняя и комбинируя препараты, создавая «лекарственный хаос».

Повышение уровня альбумина независимо от СКФ является одним из факторов, ассоциирующимся с риском развития фатальных осложнений [6]. Известно, что альбуминурия указывает на повреждение почек, исходом которого может быть нефросклероз [15–19]. В связи с этим столь важно выявленное в нашем исследовании субклиническое поражение почек у больных, принимающих НПВП короткими



Число обследованных с различной СКФ в основной и контрольной группах. Различия в числе лиц со СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² в основной и контрольной группах недостоверны (p≥0,05) для всех попарных сравнений; различия в числе лиц со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в основной и контрольной группах достоверны (χ²=4,9; p=0,026)

курсами. Вызывает интерес и стадийность нарушения функции почек у таких пациентов. Ранее продемонстрировано, что повреждение тубулоинтерстиция почек при некоторых системных заболеваниях наступает раньше поражения клубочкового аппарата [8, 10]. Установленное в нашем исследовании повышение уровня глобулина даже у пациентов с оптимальным или незначительно увеличенным уровнем альбумина может свидетельствовать о том, что поражение тубулоинтерстициального аппарата почек на фоне приема НПВП предшествует снижению СКФ. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными в указанных выше работах Н.С. Киршиной и Л.Т. Пименова [8], а также А.Э. Мациониса и соавт. [10].

Оценка возможности обратного развития поражения почек после прекращения приема НПВП или динамики дальнейших тубулоинтерстициальных нарушений при продолжении приема НПВП дизайном настоящей работы не предусмотрена. Вместе с тем неясно, сохранится ли

снижение СКФ после отмены НПВП. Неизвестно также, является ли установленное нами изменение функции почек проявлением острого или хронического почечного повреждения. В связи с этим необходимо продолжить изучение в динамике особенностей функции почек на фоне разных режимов приема НПВП, а также состояния почек у таких пациентов, желательно с оценкой морфологических нарушений.

Выводы. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у пациентов, принимающих НПВП по поводу боли в спине, обусловленной ДДЗП, наблюдается чаще, чем у здоровых, не принимающих НПВП. При сопоставимой СКФ уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, были значимо выше, чем у здоровых обследованных, что свидетельствует о наличии у таких пациентов субклинических тубулоинтерстициальных и клубочковых изменений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191. Epub 2011 Jul 21.
2. Bennet WM, Burdmann EA, Andoh TE, et al. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9 Suppl 4:141-5.
3. Cao YL, Tian ZG, Wang F, et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13956-65. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13956.
4. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSION.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
5. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. The burden of nephrotoxic drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: a retrospective population-based study in Southern Italy. *PLoS One*. 2014 Feb 18;9(2):e89072. doi: 10.1371/journal.pone.0089072. eCollection 2014.
6. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17.
7. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лебединская ОА и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической болью в спине, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016;(1):40-4. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lebedinskaya OA, et al. Chronic kidney disease in patients with chronic back pain taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2016;(1):40-4. (In Russ.)].
8. Киршина НС, Пименов ЛТ. Этапность развития дисфункции почек и анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2009;(3):21-5. [Kirshina NS, Pimenov LT. Phasing of renal dysfunction and anemia in patients with chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2009;(3):21-5. (In Russ.)].
9. Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Москва; 2012. 78 с. [Shvetsov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES. *Khronicheskaya bolezni' pochek i nefroprotektivnaya terapiya* [Chronic kidney disease and renal protection therapy]. Moscow; 2012. 78 p.]
10. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. Нефрология. 2007;20(3):53-6. [Matsionis AE, Batyushin MM, Povilaitite PE, Litvinov AS. Morphological analysis of pathological changes in the kidneys depending on the duration of arterial hypertension. *Nefrologiya*. 2007;20(3):53-6. (In Russ.)].
11. Тарева ИЕ, редактор. Нефрология: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. 688 с. [Tareeva IE, editor. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachei* [Nephrology: guidelines for physicians]. Moscow: Meditsina; 2000. 688 p.]
12. Шишкин АН. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003;(2):28-31. [Shishkin AN. Analgesic nephropathy: a hidden threat. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2003;(2):28-31. (In Russ.)].
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
14. Dougados M, Wood E, Gossec L, et al. Discriminant Capacity of Clinical Efficacy and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-sparing Endpoints, Alone or in Combination, in Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2361-8. doi: 10.3899/jrheum.150378. Epub 2015 Nov 15. doi:10.3899/jrheum.150378.
15. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens*. 2002 Mar;20(3):353-5.
16. Raine AE. Hypertension and the kidney. *Br Med Bull*. 1994 Apr;50(2):322-41.
17. Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a non-diabetic population. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Oct;11(10):1882-8.
18. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609-16. doi: 10.1001/jama.293.13.1609.
19. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.

Поступила 28.01.2018

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.

Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита

Жолобова Е.С., Николаева М.Н., Чебышева С.Н., Мелешкина А.В., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А., Афонина Е.Ю.

ГОУ ВПО «Университетская детская клиническая больница», кафедра детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
101000, Москва, Большая Пироговская ул., 19, стр. 1

В статье обсуждается возможность использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в режиме монотерапии. Показано, что комбинация различных ГИБП с метотрексатом (МТ) позволяет получить хороший результат у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), торпидных к стандартной противоревматической терапии. У 80–90% больных эффективность такой терапии соответствует критериям ACRpedi50, у трети больных удается достигнуть неактивной стадии заболевания. При использовании ГИБП снижается частота использования нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов. Отмена МТ на первом году лечения ГИБП возможна только у 15% больных, достоверно чаще при использовании тоцилизумаба.

Ключевые слова: метотрексат; генно-инженерная биологическая терапия; ювенильный идиопатический артрит.

Контакты: Елена Спартакoвна Жолобова; zholobova@msmu.ru

Для ссылки: Жолобова ЕС, Николаева МН, Чебышева СН и др. Метотрексат в комплексной терапии ювенильного идиопатического артрита. Современная ревматология. 2018;12(3):98–102.

Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis

Zholobova E.S., Nikolaeva M.N., Chebysheva S.N., Meleshkina A.V., Loskutova O.Yu., Galstyan L.A., Afonina E.Yu.
University Children's Hospital, Department of Childhood Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
19, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 1, Moscow 101000

The paper discusses whether biological agents (BAs) may be used as monotherapy. The combination of different BAs and methotrexate (MTX) allows a good result in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to standard antirheumatic therapy. The efficiency of this therapy meets the ACRpedi50 criteria in 80–90% of patients; one third of patients can achieve the inactive stage of the disease. When BAs are administered, the frequency of use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids is reduced. In only 15% of patients, MTX can be discontinued during the first year of therapy with BA, significantly more frequently with tocilizumab.

Keywords: methotrexate; biological therapy; juvenile idiopathic arthritis.

Contact: Elena Spartakovna Zholobova; zholobova@msmu.ru

For reference: Zholobova ES, Nikolaeva MN, Chebysheva SN, et al. Methotrexate in the combination therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):98–102.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-98-102

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний, встречающихся у детей. Это артрит неустановленной этиологии, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Распространенность ЮИА в Российской Федерации достигает 62,3, первичная заболеваемость — 16,2 на 100 тыс. населения, смертность — 0,5–1%. Чаще ЮИА болеют девочки [1, 2].

Ключевым звеном патогенеза ЮИА является активация клеток-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины — интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, 17, фактор некроза опухоли α (ФНО α) и др. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща, формирования паннуса и необратимого разрушения суставных структур. Провоспалительные цитокины также являются причиной развития системных проявлений заболевания. В структуре ЮИА выделяют системный вариант,

олигоартрит, полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору (РФ), полиартрит, негативный по РФ, энтезитный вариант и другие артриты.

Традиционное лечение ЮИА подразумевает последовательное назначение сначала симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) с постепенным подключением патогенетических препаратов. Основные цели терапии ЮИА: купирование симптомов заболевания, поддержка полноценного функционального состояния, предотвращение повреждения суставов и хрящей, сохранение высокого качества жизни [1–4].

Патогенетические болезнью-модифицирующие базисные противоревматические препараты (БПВП) не только влияют на активность заболевания, но и замедляют его прогрессирование. Они не дают немедленного эффекта, их действие развивается постепенно. В то же время БПВП обладают долговременной эффективностью, способностью модифицировать активность заболевания и замедлять деструк-

цию суставов. Из препаратов этой группы в детской ревматологии используются в основном метотрексат (МТ), лефлуноמיד, сульфасалазин, плаквенил, циклоспорин А как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГК [1–3].

В настоящее время МТ считается БПВП № 1 во всем мире для лечения ревматоидного артрита (РА) взрослых и ЮИА [4]. МТ – цитостатик группы антиметаболитов, ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. МТ тормозит репарацию ДНК и клеточный митоз. Являясь антиметаболитом, он влияет на синтез провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. В средних дозах 10–15 мг/м²/нед МТ оказывает скорее противовоспалительный, чем иммуносупрессивный эффект. Наиболее предпочтителен парентеральный путь введения МТ. Биологическая доступность МТ при приеме внутрь варьируется от 21% до полной биологической доступности. Больше количество МТ экскретируется в неизменном виде с мочой в течение 48 ч, уровень экскреции может колебаться 46 до 98% при длительной терапии [5]. Терапия МТ рекомендуется всем пациентам с активным суставным синдромом после установления диагноза ЮИА, при необходимости МТ сочетают с внутрисуставными инъекциями ГК и НПВП. При отсутствии побочных эффектов МТ длительно применяется в стандартных дозах, эффективен при различных вариантах ЮИА. У ряда больных он приостанавливает деструкцию суставов. МТ хорошо сочетается с другими иммуносупрессивными и биологическими препаратами. В исследовании E. Silverman и соавт. [6] отмечена беспрецедентная ответная реакция ACR-Pedi70 у 86% больных с полиартикулярным вариантом ЮИА через 2 года открытого приема МТ. Особенностью МТ является недостаточная эффективность при использовании в низких дозах, в то же время при увеличении дозы >15 мг/м²/нед повышается риск развития побочных эффектов. Отмечается низкая эффективность при системных вариантах ЮИА. У ряда больных после первоначального хорошего эффекта развивается резистентность, некоторые пациенты плохо переносят МТ, особенно при пероральном приеме [1, 2, 4]. Практический опыт и данные исследований свидетельствуют о большей эффективности подкожного пути введения МТ по сравнению с пероральным приемом. Так, в работе K. Alsufyani и соавт. [7] 31 пациент с ЮИА был переведен с перорального приема на подкожное введение МТ вследствие неэффективности терапии у 13 из них, недостаточной эффективности у 7 и выраженных диспептических явлений у 18. В результате у 76% больных отмечено улучшение. Авторы указали также на уменьшение токсических проявлений при подкожном введении МТ.

Однако далеко не во всех случаях при использовании базисной терапии удается контролировать активность процесса, замедлить прогрессирование поражения суставов. В последнее десятилетие подходы к лечению ювенильных артритов сильно изменились. В 90-е годы XX столетия появилось новое направление в лечении РА – непосредственное воздействие на клетки-мишени и цитокины, или терапия биологическими агентами. Эти препараты созданы с помощью генно-инженерных технологий и получили название «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Большинство из них – моноклональные антитела к провоспалительным цитокинам, их рецепторам или иммунокомпетентным клеткам. В настоящее время в детской

практике используются следующие ГИБП: ингибиторы ФНО α этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА), тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой антитела к рецепторам ИЛ6, абатацепт (АБЦ), являющийся блокатором активации Т-лимфоцитов. Благодаря использованию ГИБП удается не только значительно улучшить качество жизни пациентов с ЮИА, но и достичь стойкой медикаментозной ремиссии или низкой активности заболевания в большинстве случаев, что подтверждено в многочисленных клинических исследованиях [5–13]. Сегодня биологическая терапия занимает ведущее место в лечении ЮИА, торпидного к стандартной противоревматической терапии [1, 2, 4].

Большинство ГИБП, зарегистрированных для лечения ЮИА, могут использоваться в виде монотерапии. Только для АДА указана большая эффективность комбинации с МТ. Для уточнения роли МТ в комбинациях с ГИБП нами была отобрана группа пациентов, более 1 года получающих разные биологические препараты. В детском ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им И.М. Сеченова активное назначение биологической терапии начато в 2009 г., после того как для большинства ГИБП были зарегистрированы показания к использованию в детском возрасте. В этот период нами проводилось определение эффективности и безопасности терапии МТ у детей с разными вариантами ЮИА, определялась потребность в усилении стандартной противоревматической терапии ГИБП. По нашим данным, 67% детей с системным и 43% с полиартикулярным вариантами ЮИА нуждались в подключении биологической терапии.

Целью настоящей работы явилось определение места МТ в комплексной терапии с ГИБП в лечении пациентов с ЮИА. Оценивали эффективность сочетанного приема МТ и ГИБП, возможность отмены сопутствующей терапии, в том числе МТ, на фоне использования ГИБП.

Пациенты и методы. Была отобрана группа из 78 детей, получавших ГИБП в сочетании с МТ и регулярно наблюдававшихся в отделении в течение 1 года и более. Среди них было 27 мальчиков и 51 девочка, средний возраст – 11,2 \pm 3,2 года, дебют заболевания приходился на возраст 5,4 \pm 3,0 года.

Системный вариант ЮИА диагностирован у 22 пациентов (11 девочек и 11 мальчиков, средний возраст 10,04 \pm 3,2 года), полиартикулярный вариант – у 43 (33 девочки и 10 мальчиков, средний возраст 11,9 \pm 3,4 года), олигоартикулярный вариант – у 8 (2 мальчика и 6 девочек, средний возраст 11,5 \pm 3,8 года), энтезитный вариант – у 5 (3 мальчика и 2 девочки, средний возраст 15,8 \pm 0,8 года).

Все дети получали комплексную стандартную противоревматическую терапию, включавшую НПВП и МТ в дозе 10–15 мг/м², из них 42 (53,8%) пациента – подкожные инъекции МТ, 36 (46,2%) – пероральные формы МТ. Пероральные ГК использовали 19 (24,4%) пациентов – 10 с системным вариантом и 9 с суставной формой ЮИА и высокой клинико-лабораторной активностью. Средняя доза преднизолона составила 5,6 \pm 3,7 мг/сут. До назначения ГИБП все пациенты получали внутрисуставные инъекции ГК в среднем 2 раза в год в стандартных дозах. Пульс-терапию метилпреднизолоном проводили всем больным с системным вариантом ЮИА и 10 больным с полиартикулярным вариантом ЮИА с высокой клинико-лабораторной активностью 1–2 раза в год в дозе 10–15 мг/кг в течение 3 дней.

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

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ЮИА, получающих ГИБП

ГИБП	n	Девочки/мальчики	Средний возраст, годы	Вариант ЮИА			
				системный	полиартикулярный	олигоартикулярный	энтезитный
ЭТЦ	42	33 : 9	13,12±5,1	4	32	3	3
АДА	16	8 : 8	12,2±5,2	4	5	5	2
АБЦ	5	3 : 2	9,4±2,2	–	5	–	–
ТЦЗ	15	7 : 8	9,1±3,2	14	1	–	–

В связи с неэффективностью терапии стандартными противоревматическими препаратами детям была назначена генно-инженерная биологическая терапия. Были использованы четыре препарата: ТЦЗ, ЭТЦ, АБЦ и АДА в стандартных возрастных дозах. Доза ТЦЗ составила 8–12 мг/кг внутривенно (в/в) капельно по схеме 1 раз в 2 нед, ЭТЦ – 0,8 мг/кг 1 раз в неделю подкожно, АБЦ – 10 мг/кг в/в капельно по схеме 0-я, 2-я, 4-я недели и далее каждые 4 нед, АДА – 20 или 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно (в зависимости от возраста и массы тела пациента). В табл. 1 представлены демографическая характеристика и клинические варианты заболевания у обследованных в зависимости от получаемого ГИБП. Как видно из табл. 1, ТЦЗ назначали пациентам преимущественно с системным вариантом ЮИА, а ЭТЦ, АДА и АБЦ – с суставными вариантами.

Для оценки эффективности терапии использовали «педиатрические» критерии Американской коллегии ревматологов (ACR_{pedi}), включающие следующие шесть показателей: число суставов с признаками активности (из 75 суставов); число суставов с ограничением функции (из 75 суставов); СОЭ и/или уровень СРБ; общую оценку активности болезни, по мнению врача (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ); оценку общего состояния здоровья (активность болезни), по мнению пациента или его родителя (по ВАШ); оценку функциональной способности с помощью Опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ).

Мы изучали эффективность терапии различными ГИБП в сочетании с МТ в течение 1 года. На фоне лечения у всех пациентов, получавших различные ГИБП, отмечена выраженная положительная динамика (см. рисунок).

Результаты. На фоне комплексной терапии с использованием ЭТЦ отмечена хорошая динамика симптомов заболевания, особенно у детей с полиартикулярным и энтезитным вариантами ЮИА: у 14 (33,3%) из 42 детей достигнуто улучшение ACR_{pedi}90, у 31 (73,81%) – ACR_{pedi}70, у 41 (97,6%) – ACR_{pedi}50. Несмотря на снижение общей активности заболевания, у 2 (4,8%) детей развился увеит *de novo*, и они были переведены на другой ГИБП.

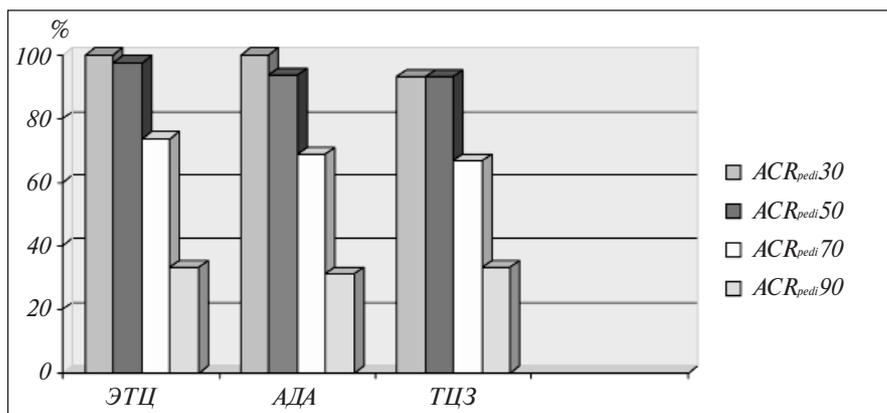
Из 5 детей, получавших АБЦ, у 2 (40%) наблюдалось улучшение ACR_{pedi}90, у 3 (60%) – ACR_{pedi}70, у 4 (80%) – ACR_{pedi}50. Препарат отменен у 1 ребенка в связи с прогрессированием увеита.

Из 16 детей, которым назначали комплексную терапию с использованием АДА, у 5 (31,25%) зарегистрировано улучшение, соответствовавшее ACR_{pedi}90, у 11 (68,75%) – ACR_{pedi}70, у 15 (93,75%) – ACR_{pedi}50, 1 ребенок прекратил прием препарата по желанию родителей.

Терапия ТЦЗ оказалась особенно эффективной у детей с системным вариантом ЮИА. Уже после первых введений произошло снижение показателей лабораторной активности и купирование системных проявлений заболевания, замедление динамики суставного синдрома. У 5 (33,3%) из 15 детей достигнут критерий ACR_{pedi}90, у 10 (66,7%) – ACR_{pedi}70, у 14 (93,3%) – ACR_{pedi}50, лишь 1 (6,7%) ребенок выбыл из исследования, у него не зафиксировано даже 30% улучшение в связи с развитием инфузионной реакции.

В целом комплексная терапия с использованием ГИБП была эффективна и хорошо переносилась пациентами. Нами отмечены следующие побочные эффекты на фоне этой терапии: у 1 ребенка развилась инфузионная реакция во время введения ТЦЗ и еще у 1 – аллергическая реакция на прием ЭТЦ, что потребовало отмены препаратов. У 3 пациентов наблюдалось кратковременное повышение (в пределах трех норм) уровня трансаминаз на фоне приема ТЦЗ, что не потребовало отмены терапии. У 2 детей, получавших ЭТЦ, возник увеит *de novo*.

Мы также оценивали переносимость МТ в комплексной терапии с ГИБП. На фоне подключения ГИБП у 12 (15,4%) из 78 детей отмечено усиление диспепсических явлений, у 3 (4%) из них препарат отменен из-за значительной их выраженности. Повышение уровня трансаминаз выявлено у 3 пациентов, у 1 из них пришлось отказаться от приема МТ и продолжить терапию ГИБП. Вторичные инфекции возникли у 5 детей, у 1 из которых МТ был отменен. На фоне комплексной терапии МТ и ГИБП установлено по-



Эффективность ГИБП через 12 мес терапии в соответствии с критериями ACR_{pedi}

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

Таблица 2. Коррекция сопутствующей терапии у больных ЮИА через 12 мес лечения ГИБП, n (%)

Терапия	ТЦЗ (n=15)	ЭТЦ (n=42)	АДА (n=16)	АБЦ (n=5)	Всего (n=78)
Преднизолон:					
до начала терапии ГИБП	7 (46,7)	6 (14,3)	4 (25)	2 (40)	19 (24)
через 1 год терапии ГИБП	2 (13,3)*	—	—	—	2 (3)
МТ:					
до начала лечения ГИБП	15 (100)	42 (100)	16 (100)	5 (100)	78 (100)
через 1 год лечения ГИБП	10 (66,6)*	37 (88,1)	16 (100)	3 (60)	66 (85)

*p<0,05.

вышение чувствительности пациентов к побочным эффектам МТ. У таких детей чаще наблюдались диспепсические явления, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ.

Была изучена и возможность уменьшения активности противоревматической терапии у больных, леченных ГИБП. Практически у всех детей (у 75 из 78), достигших 50% улучшения по критериям ACR_{pedi}50, были отменены НПВП. Также большинство пациентов смогли отказаться от приема преднизолона: из 19 пациентов, получавших пероральные ГК до начала терапии, через 1 год лечения у 17 (90%) удалось их полностью отменить и у 2 (10%) снизить первоначально высокую дозу ГК до 5 мг/сут (табл. 2). Внутрисуставные инъекции ГК и пульс-терапия метилпреднизолоном не потребовались ни одному из наших пациентов.

В то же время МТ был отменен только у 12 (15,4%) из 78 детей: у 5 в связи с нежелательными явлениями (НЯ) и у 7 в связи с достижением неактивной стадии заболевания. В частности, МТ отменен у 5 (33,3%) из 15 пациентов, получавших ТЦЗ, у 5 из 42 (11,9%) детей, леченных ЭТЦ, и у 2 из 5 больных, получавших АБЦ. На первом году лечения АДА отменить МТ не удалось ни в одном случае.

У 7 (9%) детей при попытке отмены МТ развивалось обострение заболевания, что заставило нас вернуться к исходной терапии. Также при возможности все дети были переведены на подкожное введение МТ.

Обсуждение. Лечение ЮИА — сложная задача в связи с гетерогенностью его клинических вариантов, различной чувствительностью к противоревматической терапии, возможностью развития НЯ [1, 2]. Биологическая терапия существенно изменила качество жизни и прогноз у пациентов

с ЮИА [8–13]. Однако вопрос о роли МТ как наиболее часто используемого препарата для лечения ЮИА остается дискуссионным [14]. Большинство пациентов, несмотря на назначение ГИБП, продолжают получать МТ [15]. Вопрос о выборе способа введения препарата также полностью не решен. Преобладающее число работ и повседневная практика свидетельствуют о большей эффективности и меньшей токсичности подкожного введения МТ [5, 7]. Основной задачей нашего исследования было оценить возможность отмены сопутствующей терапии, в том числе МТ, при комбинированной терапии, включающей ГИБП. Практически у всех детей удалось отказаться от приема НПВП. Из 19 пациентов, получавших пероральные ГК до начала терапии ГИБП, через 1 год лечения у 17 (90%) они были полностью отменены и у 2 (10%) первоначально высокая доза ГК снижена до 5 мг/сут. На фоне достигнутого эффекта (уменьшение активности заболевания) МТ был отменен только у 12 из 78 (15,4%) детей (у 5 в связи с НЯ и у 7 после достижения неактивной стадии заболевания). У 85% пациентов МТ оставался важным компонентом комплексной терапии ЮИА.

Выводы. Комбинированная терапия ГИБП + МТ эффективна у пациентов с ЮИА, торпидным к стандартной противоревматической терапии, позволяет добиться снижения активности заболевания в соответствии с критериями ACR_{pedi}50 в 80–97% наблюдений, неактивной стадии у трети больных.

В большинстве случаев отмена МТ на первом году лечения ГИБП у пациентов с активным ЮИА невозможна. МТ является важной составляющей комплексной терапии ЮИА наряду с ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Алексеева ЕИ, Литвицкий ПФ. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. В кн.: Баранов АА, редактор. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Москва: ВЕДИ; 2007. 385 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms of diagnosis and treatment. In: Baranov AA, editor. *Rukovodstvo dlya vrachei, prepodavatelei, nauchnykh sotrudnikov* [Guidelines for doctors, teachers, researchers]. Moscow: VEDI; 2007. 385 p.]
- Жолобова ЕС, Шахбазян ИЕ, Улыбина ОВ и др. Ювенильный ревматоидный артрит. В кн.: Тепле НА, Подчерняева НС, Лыскина ГА, редакторы. Руководство по детской ревматологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 162–245. [Zholobova ES, Shakhbazyan IE, Ulybina OV, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Geppe NA, Podchernyaeva NS, Lyskina GA, editors. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii* [Guidelines for pediatric rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. P. 162–245.]
- Beukelman T1, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):465–82. doi: 10.1002/acr.20460.
- Родионовская СР, Никишина ИП. Метотрексат в терапии ювенильных хронических артритов. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):65–71. [Rodionovskaya SR, Nikishina IP. Methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):65–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-772
- Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):645–8.
- Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):554-62.
7. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004 Jan; 31(1):179-82.
8. Базарова ТМ, Алексева ЕИ, Васильева СИ и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(1):2-15. [Bazarova TM, Alekseeva EI, Vasil'eva SI, et al. Safety of use of inhibitors of tumor necrosis factors alpha in adult and pediatric rheumatology practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2010;9(1):2-15. (In Russ.)].
9. Никишина ИП. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита. Русский медицинский журнал. 2009;17(3):2-7. [Nikishina IP. Soluble receptors to tumor necrosis factor (etanercept) in the treatment of juvenile arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009;17(3):2-7. (In Russ.)].
10. Otten M, Prince F, Twilt M, et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2010 Mar;37(3):665-7. doi: 10.3899/jrheum.090550. Epub 2010 Jan 15.
11. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427.
12. Алексева ЕИ, Митенко ЕВ, Валиева СИ и др. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(1):90-7. [Alekseeva EI, Mitenko EV, Valieva SI, et al. Efficacy and safety of adalimumab therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2012;11(1):90-7. (In Russ.)].
13. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):998-1006. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60454-7.
14. Niehues T, Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2006;8(6):347-56.
15. Севостьянов ВК, Жолобова ЕС, Мелик-Гусейнов ДВ. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. Русский медицинский журнал. 2017;(1):6-10. [Sevost'yanov VK, Zholobova ES, Melik-Guseinov DV. The structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;(1):6-10. (In Russ.)].

Поступила 24.04.2018

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.

Опыт клинического применения апремиласта при псориатическом артрите

Логинава Е.Ю., Коротаева Т.В.

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

В настоящее время для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА) применяется новый таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБПВП) апреиласт (АП) – ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4). Лечение АП способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению активности воспалительных изменений. В статье представлены клинические наблюдения эффективности АП при ПсА. Продемонстрировано, что при ПсА с умеренной активностью применение АП в дозе 60 мг/сут приводит к уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом), а также достижению низкой или минимальной активности болезни. Показано, что в целом АП хорошо переносится больными.

Ключевые слова: апреиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4; псориаз; псориатический артрит.

Контакты: Елена Юрьевна Логинава; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинава ЕЮ, Коротаева ТВ. Опыт клинического применения апреиласта при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2018;12(3):103–108.

Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis

Loginova E. Yu., Korotaeva T. V.

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

The novel targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug apremilast (AP), a phosphodiesterase 4 inhibitor, is currently used to treat psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). AP treatment can reduce the level of proinflammatory cytokines and the activity of inflammatory changes. The article describes a clinical observation of the efficacy of AP in PsA. It is demonstrated that AP used at a dose of 60 mg/day for moderate PsA activity leads to a reduction in the manifestations of peripheral arthritis, psoriasis (both during monotherapy and in combination with methotrexate), as well as to the achievement of low or minimal disease activity. It is shown that AP is generally well tolerated by patients.

Keywords: apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; psoriasis; psoriatic arthritis.

Contact: Elena Yuryevna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV. Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):103–108.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-103-108.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и кожи с высокой распространенностью коморбидной патологии, функциональными нарушениями и снижением продолжительности жизни больных по сравнению с таковой в популяции.

Для лечения ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно (в/с), базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1–2]. Среди БПВП наиболее часто при псориазе и ПсА используют метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), циклоспорин и сульфасалазин (СУЛЬФ). Однако существуют ограничения для назначения стандартной системной терапии и ГИБП. Не все БПВП эффективны при псориазе. Не доказано их влияние на энтезит, дактилит и спондилит. При длительной терапии традиционными БПВП существует риск развития гепатотоксичности, а также возникновения или обострения тяжелых инфекций.

Применение ГИБП нередко сдерживается из-за появления иммуногенности (снижение эффекта терапии, ана-

филактические реакции). На фоне лечения ГИБП также могут развиваться или обостриться тяжелые инфекции, онкологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника. В редких случаях отмечаются парадоксальные реакции (псориаз, увеит и др.). Иногда приходится увеличивать дозу препаратов (при повышенной массе тела, неэффективности терапии и т. д.). Пациенты вынуждены чаще обращаться в лечебно-профилактические учреждения, так как эти препараты вводятся парентерально и необходим строгий мониторинг результатов терапии. Таким образом, нужны новые эффективные и безопасные препараты для лечения ПсА.

В настоящее время для терапии псориаза и ПсА предложены лекарственные средства, оказывающие селективное действие на определенные звенья патогенеза заболевания, в частности на отдельные компоненты иммунного каскада. К ним относится новый таргетный синтетический БПВП (тсБПВП) апреиласт¹ (АП), специфически ингибирующий фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ4). Последняя вырабатывается (экспрессируется) лейкоцитами, а также иммун-

¹Апреиласт (Отесла®).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ными клетками, включая дендритные клетки, Т-клетки, макрофаги и моноциты. Выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, клетках кожи, гладкомышечной ткани, эндотелии сосудов и хондроцитах. Таргетное ингибирование ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ и интерлейкин (ИЛ) 23, и повышению выработки противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ10, что в свою очередь способствует уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [3–9].

С 2016 г. АП зарегистрирован в Российской Федерации и рекомендован для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и активного ПсА у взрослых пациентов с недостаточным ответом, непереносимостью или наличием противопоказаний для применения синтетических БПВП (сБПВП), а также с ускользанием эффекта на фоне использования ГИБП [1, 2, 10]. Эффективность АП в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [11–17], однако данных о применении АП в реальной практике в нашей стране пока нет.

Мы оценивали эффективность и безопасность АП у больных ПсА с неэффективностью и/или непереносимостью сБПВП. В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводится открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности АП у больных ПсА. На старте исследования всем пациентам с активным ПсА назначали монотерапию АП в таблетках, начиная с 10 мг/сут, с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до 60 мг/сут (период титрования), после чего они продолжали принимать препарат по 30 мг 2 раза в сутки. Через 14 нед, а затем каждые 3 мес оценивали количество больных, достигших умеренной (DAPSA >14–28) и низкой (DAPSA >4–14) активности болезни, ремиссии (DAPSA \leq 4) и минимальной активности заболевания (МАЗ). Состояние расценивали как МАЗ при наличии 5 из 7 следующих признаков: число припухших суставов (ЧПС) \leq 1; число болезненных суставов (ЧБС) \leq 1; индекс тяжести псориаза (PASI) \leq 1 или площадь псориаза (BSA) \leq 3%; оценка боли пациентом (ОБП) \leq 15 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка активности заболевания пациентом (ОЗП) \leq 20 мм по ВАШ; индекс HAQ \leq 0,5; \leq 1 болезненный энтезис.

Ранее пациенты получали сБПВП, главным образом метотрексат (МТ). Однако сопутствующие заболевания, такие как вирусный гепатит С или жировой гепатоз, хронические инфекции дыхательных путей, латентная туберкулезная инфекция, воспалительные заболевания кишечника либо нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта или крови, препятствовали проведению терапии в адекватной дозе. В ближайшее время будут представлены первые результаты этого исследования: наблюдения в течение 3,5 и 6 мес 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с ранним ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст – 39,1 \pm 10,6 года, медиана длительности ПсА – 7 (4; 24) мес, псориаза – 36 (12; 84) мес.

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие наш опыт применения АП у пациентов с ПсА.

Больной А., 35 лет, обратился в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июне 2017 г. Страдает ПсА с 2002 г., в течение

16 лет. Одновременно появились псориазические высыпания на коже волосистой части головы, локтей и боль в левом коленном и левом локтевом суставах, поясничном отделе позвоночника. Наблюдался по месту жительства с диагнозом ПсА. Периодически принимал НПВП (мовалис 15 мг).

В мае 2014 г. развился острый дактилит II и III пальцев правой стопы, возникли боль в тазобедренных суставах, синовиит правого коленного сустава. Госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, назначена терапия: метипред 4 мг/сут, ГК в/с, аркоксиа 90 мг/сут, МТ в подкожной форме (методжект) 10–15 мг/нед. В связи с упорным рецидивирующим синовиитом 12.12.2016 была проведена артроскопическая синовэктомия правого коленного сустава. Но уже 23.12 возникло обострение: боль в плечевых, правых коленном и локтевом суставах с ограничением движений в них, дактилит правой стопы. С января 2017 г. была возобновлена терапия методжектом, выполнено 4 инъекции по 10–10–15–20 мг/нед, после каждой инъекции отмечался жидкий стул с примесью крови. Проведена колоноскопия с биопсией тонкой кишки, при которой выявлены признаки диффузной воспалительной инфильтрации, единичные фолликулы, дегенеративная перестройка, а также биопсия толстой кишки, при которой определялись признаки диффузной лимфоцитарной инфильтрации, очаговой дегенерации эпителия крипт, формирования лимфоидных фолликулов. Консультирован проктологом, установлен диагноз: хронический терминальный илеит, хронический колит, данных в пользу воспалительного заболевания кишечника не получено.

С 23.02.2017 принимал СУЛЬФ 2 г/сут и метипред 4 мг/сут, сохранялась потребность в частом в/с введении дипроспана в правый коленный сустав.

Перед назначением ГИБП проконсультирован физиотерапевтом. Диаскинтест 21.02.2017 положительный (папула 15 мм, гиперемия 22 мм). Рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: патологии в легких не выявлено. В связи с наличием латентной туберкулезной инфекции назначен курс превентивной противотуберкулезной терапии изониазидом в течение 3 мес.

С мая 2017 г. – рецидивирующий синовиит правого коленного сустава, артрит II и V пястно-фаланговых суставов (ПФС) правой кисти, плюснефаланговых (ПлФС) и межфаланговых суставов правой стопы, деформация II пальца левой стопы, артрит и сгибательная контрактура правого локтевого сустава, субфебрилитет, повышение острофазовых показателей. Повторное в/с введение ГК – без эффекта, возобновил прием метипреда 4 мг/сут, НПВП.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост – 180 см, масса тела – 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 32,4 кг/м², окружность талии – 112 см. Псориазические бляшки на коже волосистой части головы и в области локтей, BSA – 1,5%. Ониходистрофия I пальцев кистей. Артрит правого локтевого, правого коленного, II и III правых и IV левого ПФС и III левого проксимального межфалангового сустава (ПМФС) кистей, II, III, IV правых и III левого ПлФС стоп и II, III, IV правых и III левого ПМФС стоп. Острый дактилит II и III пальцев правой и III пальца левой стопы. Деформация IV пальца левой кисти по типу «шеи лебедя», молоткообразная деформация II пальца левой стопы. Сгибательная контрактура локтевых суставов (больше справа). ЧБС – 15 (из 78); ЧПС – 14 (из 76). Энтезис в месте прикрепления ахиллова сухожилия к правой пяточной кости. Поясничный лордоз сглажен. Огра-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника: экскурсия грудной клетки — 3,5 см, симптом Шобера — 4 см, расстояние подбородок — грудина — 0 см, расстояние затылок — стена — 0 см. ОЗП — 39 мм по ВАШ, общая оценка активности заболевания врачом (ОЗВ) — 42 мм, ОБП — 40 мм. DAPSA — 37,44, что свидетельствует о высокой активности ПсА. HAQ — 0,625, что указывает на ограничение функциональной способности. По внутренним органам без особенностей. Результаты лабораторных исследований: СОЭ — 8 мм/ч, СРБ — 5,4 мг/л, ревматоидный фактор IgM < 9,5 МЕ/мл, HLA-B27 положительный.

При рентгенологическом исследовании кистей и стоп выявлены сужение щелей многих суставов, множественные эрозии ПФС, ПМФС, ПлФС с подвывихами некоторых суставов стоп, деформация и укорочение II пальца левой стопы. При исследовании кистей и лучезапястных суставов, плюсен и фаланг стоп определялись признаки эрозивного артрита с подвывихами. При исследовании таза в области крестцово-подвздошных суставов обнаружены незначительный субхондральный склероз, местами нечеткость контуров суставных поверхностей. В области тазобедренных суставов — субхондральный склероз, сужение щелей до 3,8 мм, вытянуты наружные углы вертлужных впадин, небольшие остеофиты на краях. Заключение: двусторонний коксартроз, двусторонний сакроилит I—II стадии.

При УЗИ коленных суставов выявлен активный синовит; при УЗИ пяточных областей — признаки энтезопатии ахиллова сухожилия с двух сторон, плантарного фасциита справа, деструктивных изменений слева, дегенеративных изменений с двух сторон.

Диагноз: ПсА, эрозивный полиартрит, III стадия, острый дактилит стоп, спондилит, HLA-B27 положительный, двусторонний сакроилит I—II стадии, ахиллобурсит слева, высокая активность: DAPSA — 46,63, BASDAI — 5,20, ASDAS — 2,68, функциональная недостаточность (ФН) 2. Бляшечный псориаз, псориагическая ониходистрофия. Состояние после артроскопической синоэктомии правого коленного сустава. Двусторонний коксартроз II стадии. Сопутствующие заболевания: латентный туберкулез, хронический терминальный илеит и колит.

Учитывая высокую активность ПсА, деструктивные изменения в суставах кистей и стоп, неэффективность и непереносимость сБПВП, сопутствующие заболевания, рекомендовано усиление терапии тсБПВП ингибитором ФДЭ4 АП.

10.07.2017 начата терапия АП. Через 14 нед приема препарата (17.10) по данным объективного исследования и УЗИ отмечена положительная динамика в виде исчезновения воспалительных явлений в суставах кистей и стоп, энтезита ахиллова сухожилия справа и уменьшения выраженности синовита правого коленного сустава. Уменьшилась площадь поражения кожи псориазом, BSA — 0,1%. ЧБС — 4, ЧПС — 1, ОЗП — 8 мм, ОЗВ — 9 мм, ОБП — 10 мм. Нормализовались лабораторные показатели: СОЭ — 2 мм/ч, СРБ — 2,7 мг/л. Снизилась активность ПсА: DAPSA — 7,07 (низкая активность). Сохранилась функциональные нарушения (HAQ — 1,375). Достигнута MAZ. Биохимические показатели были в пределах нормы: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 27 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 17 Ед/л, общий билирубин — 17 мкмоль/л, глюкоза — 5,0 ммоль/л, холестерин — 5,3 ммоль/л.

С сентября 2017 г. пациент самостоятельно начал снижать дозу метипреда и полностью отменил его к середине октября.

10.04.2018, через 9,5 мес (38 нед) монотерапии АП, пациент был осмотрен во время очередного визита. Сохранились боль при пальпации в отдельных мелких суставах стоп, единичные мелкие псориагические высыпания на коже волосистой части головы, правого локтя, BSA — 0,1%. ЧБС/ЧПС — 2/1, ОБП — 20 мм, ОЗП — 12 мм, ОЗВ — 10 мм, СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 4,6 мг/л, DAPSA — 6,66, BASDAI — 6,4, LEI — 0. Констатируется низкая активность заболевания, улучшились функциональные способности пациента (HAQ — 0,5), сохранилась MAZ.

Неблагоприятных реакций не отмечалось. В первые 2 нед терапии АП наблюдался жидкий стул 1—2 раза в день, который в дальнейшем нормализовался. Уровень печеночных трансаминаз в пределах нормы: АЛТ — 23 Ед/л, АСТ — 15 Ед/л. Боли в животе, нарушения стула, примеси крови или слизи в стуле не было.

При повторном обследовании у фтизиатра 06.04.2018 отрицательной динамики не выявлено: диаскинтест оставался прежним (папула — 15 мм), рентгенография органов грудной клетки без патологии.

Таким образом, терапия АП у пациента с ПсА позволила существенно снизить активность заболевания, полностью отменить метипред 8 мг/сут и в/с инъекции ГК, перейти на прием НПВП только по требованию. Переносимость препарата была хорошей. Ухудшения течения сопутствующих заболеваний не отмечено. Продолжена монотерапия АП

Больная Б., 51 года, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой в январе 2014 г. Страдает псориазом в течение 20 лет. Дебют ПсА в 2007 г. с воспалительной боли в спине (ВБС) и моноартрита левого плечевого сустава. С 2009 г. присоединился артрит мелких суставов кистей и стоп. В 2011 г. — госпитализация в НИИР, при обследовании выявлены двусторонний сакроилит II стадии, эрозивный полиартрит, HLA-B27 отрицательный. С июля 2015 г. — острый дактилит пальцев стоп, талалгии, боль в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах. Наблюдалось обострение ПсА и псориаза. Получала НПВП (мовалис, целебрекс) без стойкого эффекта. На фоне регулярного приема НПВП возникли боль в эпигастральной области и диспептические явления, при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный гастрит. Отмечалась непереносимость многих лекарственных препаратов: через 1 мес приема СУЛЬФ 1 г/сут появилась выраженная боль в животе, после 3 подкожных инъекций МТ 10 мг/нед развилась острая вирусная инфекция, осложнившаяся острым бронхитом затяжного течения. Консультирована пульмонологом, при КТ легких поставлен диагноз хронического бронхита и интерстициального пневмонита. На фоне приема ЛЕФ (арава) 20 мг/сут возникли обострение хронического бронхита и розацеа папулопустулезного типа, в связи с чем неоднократно принимала курсы антибиотиков. На фоне сохраняющейся высокой активности артрита и спондилита 27.04.2017 была инициирована терапия ГИБП — адалимумаб (хумира) 40 мг. Через 36 ч после первой инъекции наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы с выраженным зудом, которая была купирована в течение недели антигистаминной и дезинтоксикационной терапией.

При осмотре состояние удовлетворительное. Масса тела — 65 кг, рост — 168 см, ИМТ — 23. Псориагические бляшки в области волосистой части головы, туловища и конечностей: BSA — 9%, PASI — 8,8 балла. Псориагическая ониходистрофия кистей и стоп. Боль и ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника. Артрит ПлФС и ПМФС обеих

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

стоп. Субакромиальный бурсит в области плечевых суставов с ограничением движений. Острый дактилит III пальца левой кисти, II и IV пальцев левой и II и III пальцев правой стоп. ЧБС – 19, ЧПС – 19. DAPSA – 48,75, BASDAI – 8,4, ASDAS – 4,32 (очень высокая активность), HAQ – 4. Результаты лабораторных исследований: СОЭ – 17 мм/ч, СРБ – 9,5 мг/л, HLA-B27 отрицательный, РФ IgM <9,5 МЕ/мл. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина в пределах нормы.

Диаскинтест 18.04.2017 отрицательный. КТ органов грудной клетки без признаков активного туберкулеза. Консультация фтизиатра 21.04.2017: активный туберкулез органов дыхания отсутствует.

При рентгенографии в кистях и дистальных отделах стоп выявлены сужение щелей суставов, множественные эрозии. В шейном отделе позвоночника лордоз выпрямлен, остеофиты и синдесмофиты передних углов тел C_{IV-V}.

Денситометрия 24.04.2017: минеральная плотность костной ткани (Т-критерий) составляла в поясничном отделе позвоночника (L_{I-IV}) -2,7 (остеопороз); в шейке левой бедренной кости -2,0 (остеопения); в целом в проксимальном отделе бедренной кости -1,2 (остеопения).

По данным ЭГДС – множественные эрозии слизистой оболочки антрального отдела желудка, картина антрального гастрита. Уреазный тест отрицательный.

На электрокардиограмме ритм синусовый. Частота сердечных сокращений – 71 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Увеличение левого предсердия. Эхокардиография 05.05.2017: уплотнение и кальциноз стенок аорты. Дилатация левого предсердия. Систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, правого желудочка – на нижней границе нормы. Начальные проявления диастолической дисфункции миокарда правого желудочка. Незначительное уплотнение и утолщение створок аортального клапана. Краевое уплотнение и утолщение створок митрального клапана. Митральная недостаточность 2-й степени. Аортальная недостаточность 0–1-й степени. Регургитация трикуспидального клапана 1–2-й степени, клапана легочной артерии 1–2-й степени. Невыраженное уплотнение и утолщение листков перикарда. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. По сравнению с предыдущим исследованием (4.04.2016) увеличились размеры левого предсердия, степень недостаточности митрального, трикуспидального клапанов и клапанов легочной артерии и в незначительной мере толщина миокарда левого желудочка. Консультация кардиолога: артериальная гипертензия 1-й степени, риск 2. Гиперхолестеринемия.

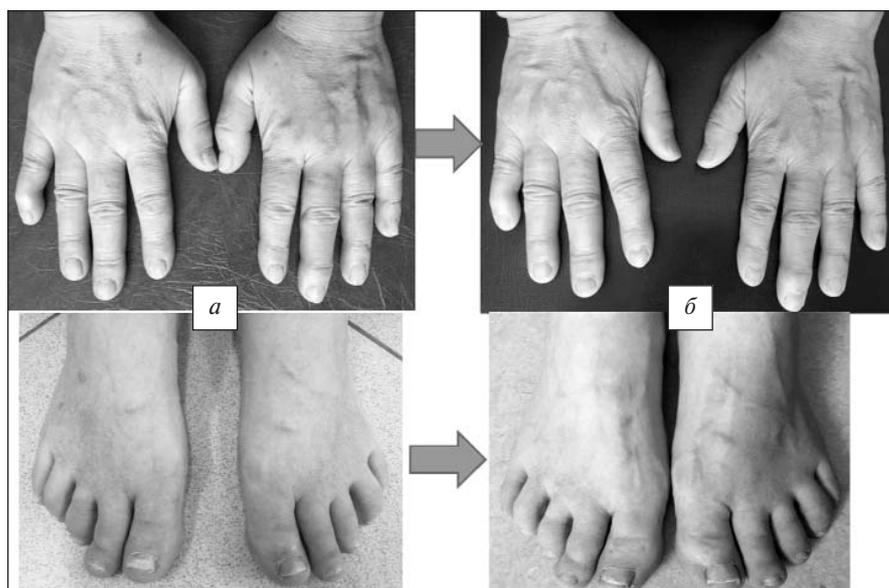


Рис. 1. Больная Б. Динамика поражения суставов кистей и стоп, а также ногтей до (а) и через 24 нед (б) монотерапии АП. а – DAPSA – 48,8, BASDAI – 8,4, ЧБС/ЧПС – 19. Острый дактилит пальцев стоп и III пальца левой кисти. Ониходистрофия; б – DAPSA – 24,3, BASDAI – 3,4, ЧБС/ЧПС – 11/7. Улучшение состояния ногтей стоп

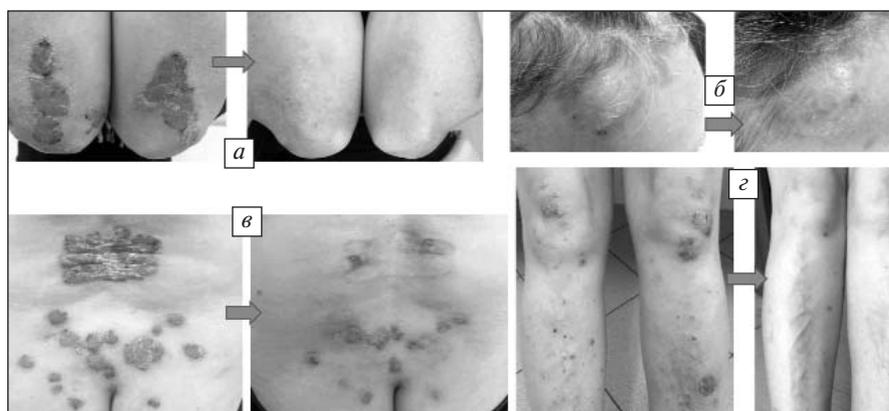


Рис. 2. Больная Б. а–г: динамика псориаза до лечения (BSA 9%, PASI 8,8 балла) и через 24 нед монотерапии АП (BSA 1%)

Рекомендованы гипохолестериновая диета, продолжение терапии ивабрадином и амлодипином в прежних дозах.

Диагноз: псориатический спондилит, двусторонний сакроилит II стадии, воспалительная боль и ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, синдесмофиты, эрозивный полиартрит III стадии, острый дактилит пальцев стоп, талалгии, HLA-B27 отрицательный, активность высокая (BASDAI 7,4, DAPSA 48,75), ФН 2. Бляшечный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия. Псориатическая ониходистрофия. Остеопороз. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1-й степени, риск 2. Дислипидемия 2а типа. Синусовая тахикардия. Диастолическая дисфункция правого желудочка. Небольшая митральная недостаточность. Эрозивный антральный гастрит. Розацеа папулопустулезного типа. Хронический бронхит. Пневмонит. Аллергическая крапивница на однократное введение 40 мг ингибитора ФНОα адалимумаба (хумира).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Принимая во внимание сопутствующие заболевания, ограничивающие выбор традиционной терапии, пациентке был назначен АП в сочетании с небольшой дозой НПВП (целебрекс 200 мг/сут).

Через 14 нед терапии АП улучшилось самочувствие, уменьшились боль и припухлость суставов стоп, увеличился объем движений в плечевых суставах. Площадь и выраженность поражения кожи уменьшились, BSA – 3%. ЧБС – 15, ЧПС – 5. Отмечалось снижение СОЭ до 15 мм/ч и уровня СРБ (0 мг/л), уровень трансаминаз печени – в пределах нормы. HAQ – 1,25. DAPSA – 27, BASDAI – 5,8, ASDAS – 1,93, что свидетельствует о сохранении умеренной активности заболевания.

Через 24 нед приема АП значительно улучшилось состояние кожи и ногтей, BSA – 1%. ЧБС – 11, ЧПС – 7. Сохранялась умеренная активность заболевания: DAPSA – 24,3, BASDAI – 3,4. СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 0 мг/л (рис. 1, а, б, рис. 2, а–г).

Серьезных НЯ в период лечения АП не отмечалось. Первые 2 нед, во время эскалации дозы АП, наблюдались головная боль и бессонница, которые в дальнейшем не беспокоили. Обостренный хронического бронхита, аллергических реакций не зафиксировано. Больная была удовлетворена достигнутым эффектом и настроена на дальнейшее лечение этим препаратом. Монотерапия АП продолжена.

Больная Ш., 31 года, псориаз с локализацией высыпаний на коже волосистой части головы и локтей отмечается с 2003 г. Дебют ПсА в 2013 г. с моноартрита левого коленного сустава с кистой Бейкера, энтезита в области латерального надмыщелка правой плечевой кости. СОЭ – 34 мм/ч по Вестергергену, СРБ – 26,4 мг/л. С ноября 2013 г. начата терапия НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), в/с введение ГК, МТ в подкожной форме (методжект) в дозе 15 мг, затем 20 мг/нед. Через 6 мес терапии наблюдались стойкое улучшение, полное очищение кожных покровов, исчезновение энтезита, снижение показателей лабораторной активности (СОЭ 16 мм/ч, СРБ 2,2 мг/л). Через 9 мес, в августе 2014 г., была достигнута клинико-лабораторная ремиссия (DAS28 1,94, DAS 0,91), которая сохранялась на фоне приема НПВП (аркоксиа 60 мг/сут) и поддерживающей дозы методжекта 15 мг 1 раз в 2 нед, с февраля 2016 г. – 10 мг 1 раз в 2 нед.

В июне 2016 г. появилась острая боль в пояснично-крестцовой области слева с иррадиацией в ногу, СОЭ – 26 мм/ч, СРБ – 4,3 мг/л. Выявлен двусторонний сакроилиит II стадии (активный слева, по данным магнитно-резонансной томографии), HLA-B27 отрицательный. В октябре 2016 г. возникли боль в левых плечевом и коленном суставах, энтезит в области правого локтевого сустава и месте прикрепления ахиллова сухожилия к правой пяточной кости, наблюдалось постепенное усиление проявлений псориаза. Была повышена доза НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), периартикулярно в область энтезитов введен дипроспан, доза методжекта увеличена до 15 мг/нед. В связи с плохой переносимостью МТ (тошнота, рвота после введения) пациентка снизила его дозу до 15 мг 1 раз в 2 нед, а после 10.08.2017 полностью отменила препарат. С июля 2017 г. обострился суставной синдром. Отмечались острый дактилит III пальца правой и I, II, III и V пальцев левой стоп, артрит первых ПлФС стоп и левого лучезапястного сустава. ЧБС – 8, ЧПС – 6, ОЗП – 71 мм, ОБП – 68 мм, ОЗВ – 71 мм. HAQ – 0,875. LEI – 0. ВБС не беспокоила. Прогрессирование псориаза с распространением высыпаний по всему кожному покрову,

BSA – 10%. PASI – 9 баллов. СОЭ – 35 мм/ч, СРБ – 43,2 мг/л. Рост – 170 см, масса тела 90 кг, ИМТ – 31.

Диагноз: ПсА, полиартрит II стадии, острый дактилит пальцев стоп, двусторонний сакроилиит II стадии, HLA-B27 отрицательный, высокая активность (DAPSA 32,2), ФН 2. Бляшечный псориаз умеренной степени тяжести, прогрессирующее течение.

В связи с высокой активностью артрита и псориаза, а также плохой переносимостью МТ 02.10.2017 пациентке была назначена монотерапия АП. При очередном визите 25.01.2018, после 16 нед терапии АП 60 мг/сут в сочетании с НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), положительной динамики не отмечено, сохранялись боль и припухлость в суставах: артрит коленных, большие левого, левых лучезапястного и плечевого суставов, первых ПлФС стоп, суставов предплюсны слева, острый дактилит V пальца левой и III пальца правой стопы. ЧБС увеличилось до 11, ЧПС – до 10. ОБП – 80 мм, ОЗП – 80 мм, ОЗВ – 65 мм. HAQ – 0,75, DAPSA – 41. Усилился псориаз, BSA – 8%, PASI – 12 баллов. СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 40 мг/л.

В связи с выраженным синовитом была проведена пункция левого коленного сустава, удалено 40 мл синовиальной жидкости воспалительного характера, введен дипроспан 1,0. Рекомендовано возобновить терапию МТ в дозе 15 мг/нед.

Через 24 нед (8 нед комбинированной терапии АП + МТ) отмечалось стабильное улучшение: уменьшение боли и припухлости в суставах, выраженности и тяжести псориатических высыпаний, BSA – 5%. ЧБС – 4, ЧПС – 4. ОБП – 20 мм, ОЗП – 20 мм, ОЗВ – 18 мм, PASI – 2,9 балла. ВБС не наблюдалось. В анализах крови 23.03.2018 СОЭ снизилась до 20 мм/ч, уровень СРБ – до 0,3 мг/л, все биохимические показатели в пределах нормы. Констатирована низкая активность ПсА (DAPSA 12,03). Продолжена комбинированная терапия АП 60 мг/сут и методжектом 15 мг/нед подкожно до наступления ремиссии. Планируется постепенное снижение дозы МТ до максимально переносимой.

Заключение. Представленные клинические случаи показывают, что при ПсА с умеренной активностью применение АП в дозе 60 мг/сут приводит к уменьшению проявлений периферического артрита и псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ, способствуя достижению низкой активности болезни по индексу DAPSA и МАЗ. У пациентов, ранее принимавших МТ, не рекомендуется отменять его сразу, одновременно с назначением АП, при необходимости возможно в/с введение ГК для снижения активности артрита, как это было сделано у нашей третьей пациентки. Следует сначала добиться стабильного улучшения состояния, поскольку эффект АП развивается постепенно – к 14–16-й неделе приема. Таким образом, МТ может служить временным «мостиком», так называемой *bridge-терапией*, на период накопления АП в организме и достижения его максимальной эффективности. Результаты применения АП, полученные в рамках клинической практики, совпадают с данными РКИ [11–17].

Интересно, что у нашего первого пациента не наблюдалось реактивации латентного туберкулеза на фоне лечения АП, это свидетельствует о безопасности препарата. В целом АП в дозе 60 мг/сут хорошо переносится больными. Среди нежелательных реакций, которые не привели к отмене препарата и постепенно прошли, зафиксированы головная боль, бессонница, жидкий стул. Профиль безо-

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

пасности АП в представленных клинических наблюдениях совпадает с таковым в РКИ: не выявлено оппортунистических инфекций, включая туберкулез, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота, ди-

арея, инфекция верхних дыхательных путей и головная боль [10, 12].

Более полный анализ всей группы пациентов, включенных в исследование, будет представлен после его завершения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-1253. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
3. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013 Apr 27;3(1):1-15. doi: 10.1007/s13555-013-0023-0. Print 2013 Jun.
4. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jun 15; 83(12):1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001. Epub 2012 Jan 10.
5. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb;159(4):842-55. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x. Epub 2009 Dec 24.
6. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017 Mar; 77(4):459-472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
7. Capone L, Rogovitz A, Gandhi AK, et al. Anti-inflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts in vitro. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 Suppl):1844.
8. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother*. 2016 Apr;50(4):282-90. doi: 10.1177/1060028015627467. Epub 2016 Jan 18.
9. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, et al. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 May;16(7):1099-108. doi: 10.1517/14656566.2015.1034107. Epub 2015 Apr 11.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА® ЛП-003829-060917, 2017 г. [Instructions for medical use of the drug OTESLA® LP-003829-060917, 2017].
11. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647. Epub 2015 Jan 15.
12. Crowley J, Wollenhaupt J, Reich K, et al. Long-term safety in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with apremilast: pooled analysis for C156 weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [abstract no. P2052 plus poster]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
13. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1703.
14. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast Is Associated With Long-term (4-Year) DAS-28 (CRP) Remission and Improvements in Skin Disease: Results From a Phase III Study in DMARD/Biologic-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2017; 14-17 June 2017; Madrid, Spain. FRI0487.
15. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S346-7.
16. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
17. Papp K, Cather J, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4. Epub 2012 Jun 29.

Поступила 15.07.2018

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.

Гигантская киста локтевой ямки у пациентки с ревматоидным артритом (случай из практики)

Роскидайло А.А.

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

Описана 58-летняя пациентка с ревматоидным артритом, которая обратилась с жалобами на наличие массивного мягкотканного образования по передней и боковым поверхностям области левого локтевого сустава. Был заподозрен бурсит области левого локтевого сустава. По данным магнитно-резонансной томографии прослеживалась связь (имеются соустья) массивного образования и сустава. Предпринято хирургическое вмешательство. Иссечена киста, состоящая из двух частей, произведены переднебоковая синовэктомия, пластика передней капсулы локтевого сустава. Пациентка обследована спустя 6 мес, результат удовлетворительный.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовиальная киста; локтевой сустав; локтевая ямка; бурсит.

Контакты: Анастасия Александровна Роскидайло; roskidailo@mail.ru

Для ссылки: Роскидайло АА. Гигантская киста локтевой ямки у пациентки с ревматоидным артритом (случай из практики). Современная ревматология. 2018;12(3):109–111.

Giant cyst of the antecubital fossa in a female patient with rheumatoid arthritis (A case report)

Roskidailo A.A.

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

The paper describes a case of rheumatoid arthritis in a 58-year-old female patient who sought medical advice for complaints of a massive soft tissue tumor upon the anterior and lateral surfaces of the left elbow joint. Left elbow bursitis was suspected. Magnetic resonance imaging showed a relationship between the massive tumor (anastomoses) and the joint. A surgical intervention was undertaken. A cyst consisting of two components was excised; anterolateral synovectomy and plastic surgery of the anterior elbow joint capsule were performed. The patient was examined 6 months later; the result was satisfactory.

Keywords: rheumatoid arthritis; synovial cyst; elbow joint; antecubital fossa; bursitis.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Roskidailo; roskidailo@mail.ru

For reference: Roskidailo AA. Giant cyst of the antecubital fossa in a female patient with rheumatoid arthritis (A case report). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):109–111.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-109-111

Частота поражения локтевого сустава при ревматоидном артрите (РА) достигает 56% к 15-му году наблюдения. Проявления болезни могут быть как суставными, так и внесуставными. Суставные проявления типичны: рецидивирующий синовит, развитии фиброзного или костного анкилоза, а также остеолитическая форма поражения (деструкция суставных концов). К внесуставным проявлениям относятся ревматоидные узелки, воспаление слизистых сумок локтевого отростка, длинной головки бицепса, а также невропатия лучевого, локтевого нервов, вызванная васкулитом или сдавлением извне [1].

Синовиальные кисты — это заполненные жидкостью пространства, внутренней выстилкой которых является синовиальная оболочка, связанные с полостью сустава, слизистой сумкой или синовиальным влагалищем сухожилий. Первое упоминание синовиальной кисты в литературе относится к 1840 г., когда ирландский хирург М. Адамс описал кисту подколенной ямки, которая была связана с коленным суставом. Английский хирург Уильям Бейкер сообщил о

своих наблюдениях синовиальных кист только в 1877 г., однако именно его именем была названа киста. У 30% пациентов с поражением коленного сустава при РА обнаруживаются подколенные кисты Бейкера. При кисте локтевой ямки наблюдаются те же изменения и тот же клапанный механизм, что и при кисте Бейкера [2].

Приводим наше клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 58 лет, обратилась в отделение травматологии и ортопедии НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на наличие опухолевидного образования больших размеров в области левого локтевого сустава. Клинический диагноз: РА (серопозитивный полиартрит, стадия поздняя, активность 2, функциональная недостаточность 2).

Из анамнеза известно, что заболевание возникло в 1990 г., когда развился артрит плюснефаланговых суставов. После обследования пациентке был установлен диагноз РА, назначена терапия глюкокортикоидами (ГК, метипред 3 таблетки в день), нестероидными противовоспалительными препаратами

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

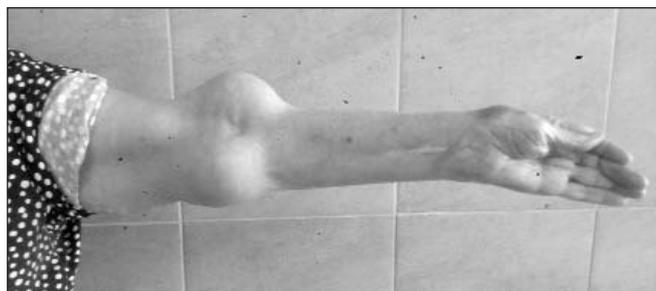


Рис. 1. Изменение левого локтевого сустава у пациентки Б.

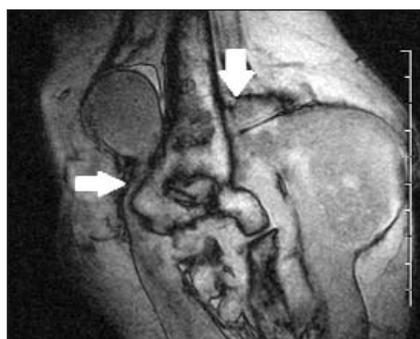


Рис. 2. МРТ левого локтевого сустава. Определяются две многокамерные кисты с неоднородным жидким содержимым, связанные с локтевым суставом (стрелки)



Рис. 3. Рентгенограмма левого локтевого сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях

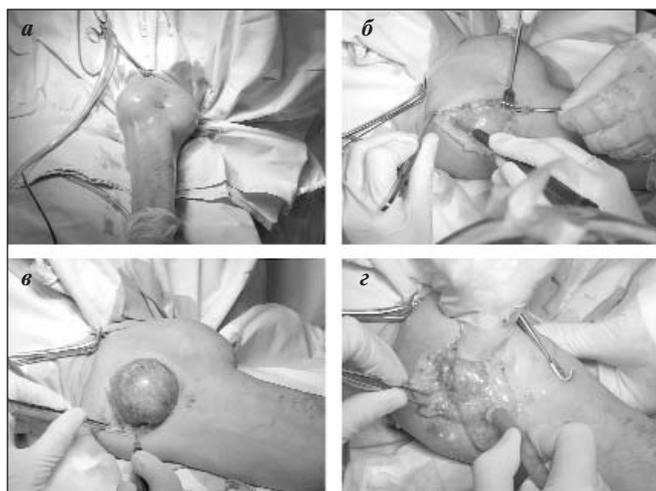


Рис. 4. Этапы иссечения кисты локтевой ямки (а–г)



Рис. 5. Перевязка в 1-е сутки после операции

(НПВП). Также отмечался артрит плечевых, коленных и голеностопных, лучезапястных суставов. В 1994 г. назначен метотрексат (МТ), который больная принимает постоянно. В настоящее время получает МТ 15 мг/нед, метипред 6 мг/сут, НПВП.

В 2013 г. впервые отметила появление опухолевидных образований в области левого локтевого сустава. Постепенно образования увеличивались и достигли гигантских размеров.

В 2006 и 2008 гг. выполнено эндопротезирование обоих коленных суставов.

При объективном обследовании левый локтевой сустав визуально изменен за счет наличия гигантских опухолевидных образований по передней поверхности (рис. 1). Опухолевидные образования (вероятно, кисты) на ощупь мягкоэластические, связаны с кожей и окружающими тканями. Отмечается гипотрофия мышц плеча и предплечья. Локальной болезненности нет.

Пассивные и активные движения в полном объеме. Боковая стабильность сохранена. Симптомы раздражения локтевого и лучевого нервов не обнаружено. Нейроциркуляторных и трофических расстройств нет.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ): визуализируются две многокамерные кисты с неоднородным жидким содержимым, связанные с локтевым суставом (рис. 2). На рентгенограммах левого локтевого сустава —

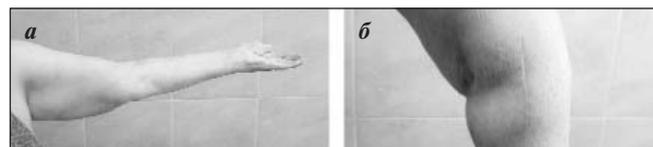


Рис. 6. Контрольный осмотр пациентки через 6 мес после операции (а, б)

эрозивное поражение суставных поверхностей, признаки деструкции локтевой кости (остеолитическое поражение левого локтевого сустава), околосуставной остеопороз, наличие массивного образования мягких тканей (рис. 3, а, б).

09.03.2017 под проводниковой анестезией была проведена операция. В положении больной на спине, с пневматическим жгутом в верхней трети левого плеча, выполнены два линейных боковых разреза длиной по 7 см (рис. 4, а–г). Подкожно визуализированы две гигантские кисты, которые тупо и остро выделены из окружающих тканей. Излилось густое содержимое кисты. Стенками кисты являлась капсула сустава. Кисты иссечены. В устье кист визуализировалась передняя поверхность плечевой кости. Произведена передняя синовэктомия. Капсула сустава ушита, наложены швы на кожу, асептическая повязка (рис. 5). В послеоперационном периоде осложнений не было. Выписана для амбулаторного наблюдения.

При контрольном осмотре через 6 мес после операции жалоб не предъявляла (рис. 6, а, б). Визуально область левого локтевого сустава не изменена. Имеются линейные послеоперационные рубцы без признаков воспаления. Выпот в суставе не определяется. Активные и пассивные движения в локтевом суставе — в полном объеме, безболезненные. Сила мышц сохранена. Выявлена умеренная боковая нестабильность, что, веро-

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

ятно, связано с прогрессированием деструкции суставных концов (остеолитическое поражение).

Обсуждение. Хотя у пациентов с РА часто возникают синовиальные кисты, упоминания кисты локтевой ямки редко встречаются в литературе. Впервые данную патологию описал в 1973 г. G.E. Ehrlich [3] у пациента с длительным анамнезом эрозивного серопозитивного РА. Автор сравнил антекубитальную кисту с кистой Бейкера, а также выявил сходные механизмы их образования.

В 1973 г. R.D. Leffert и H.D. Dorfman [4], а намного позже, в 2011 г., В. Oppermann и соавт. [5] опубликовали схожие по клиническим проявлениям случаи.

Киста антекубитальной ямки во многом напоминает подколенную кисту, однако механизм формирования последней до сих пор является предметом дискуссии. Некоторые авторы полагают, что увеличение внутрисуставного давления при физической активности может привести к растяжению капсулы коленного сустава и формированию гры-

жевого выпячивания. Авторы отметили, что в большинстве случаев синовиальная жидкость может перемещаться из сустава в кисту, но редко в обратном направлении, что предполагает наличие клапанного механизма. Вероятно, эффект клапана возникает из-за скопления большого количества вязкого фибрина в полости кисты, что затрудняет обратный ток синовиальной жидкости. Локтевой сустав не несет осевой нагрузки, однако внутрисуставное давление изменяется при сгибании и разгибании [3].

В некоторых случаях киста может сдавливать близлежащие нервы и приводить к явлениям невропатии локтевого, лучевого или срединного нервов [6–8].

Некоторые наблюдения были связаны с мимикрией синовиальной кисты под псевдоаневризму плечевой артерии [9, 10].

Иссечение антекубитальной кисты дает лишь косметический эффект. Без выполнения синовэктомии избыточная выработка синовиальной жидкости продолжится, что приведет в остеолитическому поражению локтевого сустава.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Lehtinen JT, Kaarela K, Kauppi MJ, Belt EA, Mäenpää HM, Lehto MU. Bone destruction patterns of the rheumatoid elbow: a radiographic assessment of 148 elbows at 15 years. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002 May-Jun;11(3):253-8.
2. Ehrlich GE. Antecubital cysts in rheumatoid arthritis - a corollary to popliteal (Baker's) cysts. *J Bone Joint Surg Am.* 1972 Jan;54(1):165-9.
3. Ehrlich GE, Guttman GG. Valvular mechanisms in antecubital cysts of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1973 Mar-Apr;16(2):259-64.
4. Leffert RD, Dorfman HD. Antecubital cyst in rheumatoid arthritis--surgical find-

- ings. *J Bone Joint Surg Am.* 1972 Oct;54(7):1555-7.
5. Oppermann B, Morris S, Ayoub W. Antecubital fossa cyst in longstanding seropositive rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2011 Oct;17(7):401.
6. Ishikawa H, Hirohata K. Posterior interosseous nerve syndrome associated with rheumatoid synovial cysts of the elbow joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 May;(254):134-9.
7. Monacelli G, Ceci F, Prezemoli G, Spagnoli A, Lotito S, Irace S. Posterior interosseous nerve palsy by synovial cyst of proximal radioulnar joint: our experience after 5 years. *J Neurosurg Sci.* 2011 Jun;55(2):93-6.

8. Scholz C, Gierthmuehlen M, Egger K, Hauschild O, van Velthoven-Wurster V. Ulnar neuropathy caused by a widespread synovial cyst of the elbow joint in a patient with rheumatoid arthritis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014 Nov;75(6):491-4.
9. Filis K, Galyfos G, Larentzakis A, Karanikola E, Zarmakoupis C. Synovial cyst of the antecubital fossa mimicking a brachial artery pseudoaneurysm: report of a case. *Ann Vasc Surg.* 2014 Jul;28(5):1323.e13-6.
10. Bortolotto C, Carone L, Draghi F. An antecubital fossa «cyst» caused by postoperative kinking of the brachial artery. *J Ultrasound.* 2013 Feb 26;16(1):29-31.

Поступила 2.07.2018

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

Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации

Ли́ла А.М.¹, Древа́ль Р.О.², Ши́пицын В.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²НП «Центр социальной экономики», Москва, Россия; ³ООО «Фарм Си Ай Эс», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1;

³115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 44

Представлен обзор данных, касающихся оценки заболеваемости ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА, артропатический псориаз), а также связанных с этими заболеваниями потери трудоспособности, инвалидизации и экономического бремени, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Рассмотрены вопросы организации и качества медицинской помощи, лекарственного обеспечения, нормативно-правового регулирования. Показано важное эпидемиологическое и социально-экономическое значение РА, АС и ПсА в России, отмечены региональные особенности оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения и предложены решения для их оптимизации на федеральном и местном уровнях. При подготовке исследования были учтены мнения многих специалистов и экспертов в данной области из различных субъектов Российской Федерации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; актуальность; эпидемиология; инвалидизация; базисная терапия; экономическое бремя; социальное бремя; организация медицинской помощи; лекарственное обеспечение; нормативно-правовые акты.

Контакты: Руслан Орестович Древал; dreval.ruslan@gmail.com

Для ссылки: Ли́ла АМ, Древа́ль РО, Ши́пицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология. 2018;12(3):112–119.

Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation

Lila A.M.¹, Dreval R.O.², Shipitsyn V.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Nonprofit Partnership «Center for Social Economics», Moscow, Russia;

³ООО «Pharm CIS», Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²111, Leninsky Prospect, Build. 1, Moscow 119421;

³44, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093

This article reviews data on the assessment of the incidence of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and psoriatic arthritis (PsA, arthropathic psoriasis), as well as related disability and the economic burden of these nosological entities, including their therapy with biological agents. It considers the issues of organization and quality of medical care, drug supply, normative and legal regulation. The paper also shows the important epidemiological and socioeconomic importance of RA, AS, and PsA in Russia, points out the regional peculiarities of medical care and drug provision, and proposes solutions for their optimization at the federal and local levels. In preparing this investigation, the authors have taken into account the opinions of many specialists and experts in this field from different subjects of the Russian Federation.

Keywords: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; relevance; epidemiology; disability; basic therapy; economic burden; social burden; organization of medical care; drug provision; regulatory legal acts.

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; dreval.ruslan@gmail.com

For reference: Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112–119.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119

Актуальность и статистические данные

Ревматические болезни — группа заболеваний, обусловленных системным или локальным поражением соединительной ткани, наиболее часто проявляющимся суставным синдромом. Степень тяжести заболеваний различна: от легкой локальной боли до тяжелых, опасных для жизни состояний. Поскольку ревматические болезни являются хроническими и прогрессирующими, больным необходимо не только приспосабливаться к физическим ограничениям, но и преодолевать психологические проблемы.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное и тяжелое иммуновоспалительное заболевание, ведущее к инвалидизации пациентов. Уже через 8–10 лет после начала заболевания примерно 37–60% пациентов становятся инвалидами. По некоторым оценкам, в Российской Федерации РА могут страдать от 800 тыс. до 1 млн человек [1, 2]. Согласно официальной статистике, в 2016 г. заболеваемость РА в нашей стране составляла 33 232 (22,7 на 100 тыс.), всего зарегистрировано 302 516 больных (206,4 на 100 тыс.) [3].

Анкилозирующий спондилит (АС) — в разных странах им страдают от 0,01 до 6% населения [2]. Распространенность АС в основном зависит от частоты носительства антигена HLA-B27. С момента заболевания до установления окончательного диагноза проходит от 5 до 10 лет. АС характеризуется высокой инвалидизацией пациентов молодого трудоспособного возраста. Уже через 7 лет после диагностики АС, в среднем в возрасте 40 лет, почти 50% больных становятся инвалидами (собственные данные)¹. В большинстве случаев АС начинается в молодом трудоспособном возрасте (16–30 лет). Мужчины болеют в 3–7 раз чаще и значительно тяжелее, чем женщины.

По некоторым данным, в Российской Федерации насчитывается минимум 150 тыс. больных АС [4].

Согласно официальной статистике, заболеваемость спондилопатиями в нашей стране составляет 24 542 (16,7 на 100 тыс.), всего зарегистрировано 124 030 больных (84,6 на 100 тыс.) [3]. С учетом данных НИИР им. В.А. Насоновой доля АС среди спондилопатий достигает 44%. Таким образом, в Российской Федерации в 2016 г. зарегистрировано 10 798 больных АС (7,4 на 100 тыс.), всего — 54 573 больных (37,2 на 100 тыс.).

Псориатический артрит (ПсА, артропатический псориаз) — псориаз выявляется у 1–3% населения [5]. Нет единого мнения по поводу частоты артрита в популяции больных псориазом: этот показатель варьируется от 5–7 до 61% (в среднем 37–48%) [6, 7]. У кровных родственников вероятность заболеть ПсА в 50 раз выше, чем в общей популяции. Обычно ПсА развивается в 25–55 лет. Женщины и мужчины болеют одинаково часто. У 75% больных поражение суставов обнаруживается в среднем через 10 лет после появления первых признаков поражения кожи. В 10–15% случаев ПсА предшествует возникновению псориаза и в 11–15% протекает одновременно с ним. По экспертным оценкам (собственные данные), в Российской Федерации ПсА страдают от 70 до 300 тыс. человек (или 5–7% больных псориазом).

Согласно официальной статистике, заболеваемость ПсА в Российской Федерации за 2016 г. составляла 3540 (2,42 на 100 тыс.); всего зарегистрировано 20 022 больных (13,66 на 100 тыс.) [3].

На рис. 1 представлены статистические показатели заболеваемости ревматическими болезнями и их распро-

странности в Российской Федерации за 2016 г. При оценке статистических данных используют и абсолютные значения заболеваемости (показатель, который отражает только вновь выявленные случаи заболевания за отчетный период) и распространенности (медико-статистический показатель, определяющий распространенность зарегистрированных заболеваний, как вновь возникших, так и ранее существовавших, по поводу которых были первичные обращения в календарном году), и их относительные величины (на 100 тыс. человек). Поскольку в данном исследовании при расчете экономического бремени относительные показатели не применялись, в графиках представлены абсолютные значения.

Цифры официальной статистики сильно расходятся с результатами независимых международных исследований и

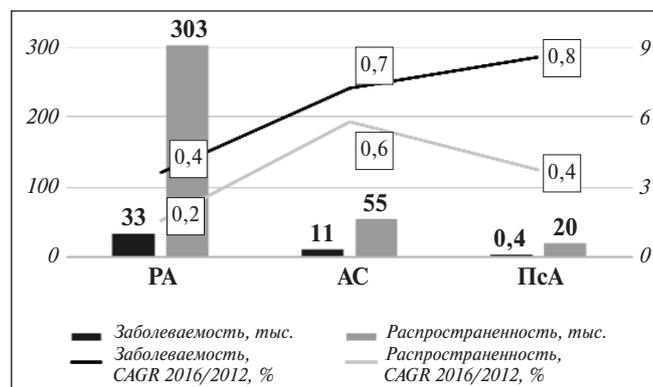


Рис. 1. Заболеваемость ревматическими болезнями и их распространенность, по данным Минздрава России за 2016 г. По оси ординат: слева — заболеваемость и распространенность; справа — совокупный среднегодовой темп роста (Compound Annual Growth Rate, CAGR), используемый для оценки динамики этих показателей. $CAGR = [(V_n/V_0)^{1/N}] - 1$, где: V_0 — значение исследуемого параметра на начало периода расчетов, V_n — его же величина к концу периода, N — количество временных интервалов, на которые разбит исследуемый период

экспертными оценками [1, 2, 5–8] по всем трем нозологиям. Такое расхождение во многом объясняется поздним обращением пациентов за медицинской помощью и сложностью установления диагноза врачами общей практики и терапевтами, а также несистемным подходом к формированию статистических данных, отсутствием федеральных регистров. При этом именно ревматические заболевания характеризуются высоким уровнем инвалидизации в первые 5 лет [9–11].

Тем не менее на сегодняшний день статистика Минздрава России по заболеваемости и распространенности остается единственным полным источником данных. Характерны широкая амплитуда колебаний и разнонаправленность статистических показателей в регионах: по некоторым субъектам Российской Федерации отмечается превышение статистических показателей в сравнении с данными главных специалистов региональных органов управления здравоохранением, в то время как в целом по Российской Федерации эксперты, напротив, убеждены в недостаточной диагностике этих заболеваний (собственные данные).

¹Собственные данные: цикл глубинных интервью со специалистами и экспертами системы здравоохранения, проведенных в рамках данного исследования в период с марта по май 2018 г. в 10 субъектах Российской Федерации.

Пациентские регистры на региональном уровне, как правило, охватывают только больных, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Предоставление данных в федеральный регистр не является обязательным для регионов, что резко снижает релевантность существующей информации и возможность ее экстраполяции на общероссийские пациентские популяции. Учитывая, что системной статистической информации, альтернативной официальной, в том же объеме не существует, расхождения данных из разных источников произвольно распределяются относительно медиан (в данной работе принимается допущение об использовании в расчетах эпидемиологических данных по РА, АС, ПсА, опубликованных Минздравом России) [3].

Структура терапии

Тяжесть течения ревматических заболеваний, в том числе РА, АС и ПсА, обусловлена не только поражением суставов и нарушением их функции, но и системными проявлениями хронического воспалительного процесса, повышенным риском развития сопутствующих заболеваний, которые в основном и являются причиной смерти пациентов. Общая смертность от различных причин у пациентов с РА в 2,5 раза выше, чем в общей популяции соответствующего возраста [9]. Средний возраст начала РА составляет 30–45 лет (трудоспособное население) [12]. Пациенты с ревматическими заболеваниями нуждаются в лечении на протяжении всей жизни.

Из трех рассматриваемых нозологий РА – самое распространенное заболевание. По нашим данным, полученным в ходе глубинных интервью со специалистами, в настоящее время у 85% пациентов с РА используется базисная противовоспалительная терапия, у 10% – комбинированные схемы, в том числе с применением глюкокортикоидов, у 5% – комбинированные схемы, включающие ГИБП (рис. 2). По мнению экспертов, *раннее назначение базисной терапии, ее быстрое и решительное проведение, повышение доз при необходимости (перевод пациента на инъекционные формы) – основные факторы успеха лечения.* Подходы к применению ГИБП в разных странах существенно различаются. По сообщениям G. Nageberg и соавт. [13], Е.Л. Насонова и соавт. [14], Ш.Ф. Эрдеса и соавт. [15], 10–30% пациентов нуждаются в применении ГИБП в связи с неэффективностью других схем терапии, однако, как показало наше полевое исследование, 25–80% таких больных в зависимости от региона (в среднем 40–50%) в связи с недостаточным финансированием получают только базисную терапию.

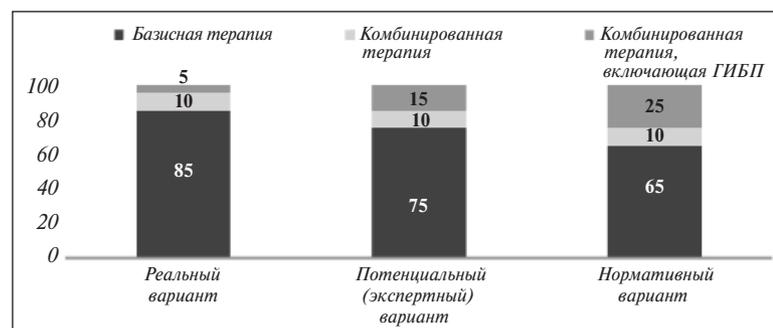


Рис. 2. Структура терапии РА (в %, с учетом различных подходов к оценке, рассмотренных в данном исследовании)

Своевременное включение ГИБП в стратегию лечения РА позволяет снизить инвалидизацию на 25% [1] и сократить смертность пациентов с РА от сердечно-сосудистых заболеваний на 30% [16]. Структура необходимой фармакотерапии при РА представлена на рис. 2. При этом реальная обеспеченность ГИБП существенно отличается в разных регионах: в среднем ГИБП получают лишь 50–60% нуждающихся в такой терапии пациентов (собственные данные).

Мнения профессионального сообщества и регуляторов здравоохранения сходятся по двум позициям:

- терапия ГИБП, безусловно, должна назначаться пациентам с неэффективным ответом на базисные противовоспалительные препараты;
- доля таких пациентов среди больных с ревматическими заболеваниями может составлять от 15 до 25%.

Экономическое бремя

В настоящей работе приведены результаты расчета экономического бремени РА, АС и ПсА в Российской Федерации, основанные на данных государственной статистики, нормативно-правовых актах и экспертных оценках специалистов системы здравоохранения (в том числе по итогам цикла глубинных интервью) с применением преимущественно нормативного метода расчетов.

В расчет включены прямые и косвенные затраты.

Прямые затраты:

- 1) стоимость фармакотерапии;
- 2) оплата труда медицинского персонала медицинских учреждений;
- 3) оплата труда прочего персонала медицинских учреждений;
- 4) страховые начисления на фонд оплаты труда медицинских учреждений;
- 5) прочие расходы медицинских учреждений.

Косвенные затраты:

- 1) недополученный валовой внутренний продукт (валовой региональный продукт, ВРП);
- 2) оплата листов временной утраты трудоспособности;
- 3) выплаты при инвалидности.

Результаты расчета исходя из стандартов Минздрава России, международных рекомендаций и сложившихся клинических практик (нормативный вариант)

Абсолютное экономическое бремя (в рублях) представляет собой сумму прямых и косвенных затрат, ассоциированных с определенным заболеванием. Относительное экономическое бремя (в рублях на 1 человека) может быть рассчитано как для отдельной нозологии (в пересчете на 1 пациента с данным заболеванием), так и для всего населения Российской Федерации или ее субъекта (в пересчете на душу населения страны или региона; табл. 1).

Суммарное экономическое бремя РА, АС и ПсА в Российской Федерации составляет 176 млрд руб., или 1197 руб. на 1 человека в год. Значительные расхождения между регионами в показателе экономического бремени на 1 человека обусловлены как объективными (разница в ВРП), так и субъективными (различия в системах диагностики и учета пациентов) факторами.

Таблица 1. Нормативный расчет экономического бремени ревматических заболеваний в Российской Федерации

Нозология	Бремя, млрд руб.	Бремя на 1 пациента, тыс. руб.	Прямые затраты, млрд руб.	Косвенные затраты, млрд руб.	Бремя на душу населения, руб.
РА	142,6	471,3	56,9	85,6	973
АС	24,2	444,1	5,8	18,4	163
ПсА	8,9	444,1	2,1	6,8	61
Всего	175,7	—	64,8	110,8	1197

Результаты расчета с учетом данных госзакупок (zakupki.gov.ru), каналов финансирования и экспертных оценок (реальный вариант)

Приведенные в стандартах Минздрава России усредненные показатели предоставления пациентам ГИБП зачастую далеки от реальности. Масштабное полевое исследование, включавшее в себя серию глубинных интервью с представителями профессионального сообщества, главными внештатными экспертами (ревматологами и дерматологами), организаторами здравоохранения, специалистами региональных органов управления, при сравнении с данными госзакупки ГИБП показало следующее.

1. Охват терапией ГИБП в среднем по целевым нозологиям:

– количество пациентов, амбулаторно получающих терапию ГИБП, составляет 4,55% всей популяции больных с ревматическими заболеваниями (4,65%, или 14 067 пациентов с РА; 4,15%, или 2265 пациентов с АС; 4,15%, или 831 пациент с ПсА);

– количество пациентов, получающих терапию ГИБП в стационаре, равно 0,93% всей популяции больных с ревматическими заболеваниями (0,95%, или 2875 пациентов с РА; 0,85%, или 464 пациентов с АС; 0,85%, или 170 пациентов с ПсА).

Обеспеченность пациентов с ревматическими заболеваниями (РА, АС и ПсА) ГИБП представлена на рис. 3.

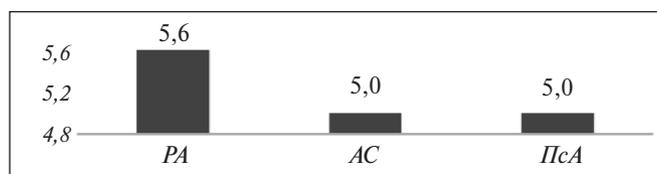


Рис. 3. Доля пациентов с ревматическими заболеваниями, получавших терапию ГИБП в 2016/17 г. (в %): оценка по данным госзакупок/данным аналитических агентств

2. Реальный охват терапией ГИБП в сравнении со стандартами:

– примерно соответствует заявленному в стандартах уровню для амбулаторной медицинской помощи;

– критически отстает от заявленного в стандартах уровня для стационарной медицинской помощи.

3. С учетом этих данных реальное экономическое бремя в настоящий момент меньше приведенного выше расчетного – государственное финансирование не достигает необходимого уровня (закрепленного в стандартах Минздрава России).

4. Основной «провал» в структуре финансирования связан с системой обязательного медицинского страхования

(ОМС), не обеспечивающей необходимый объем стационарной медицинской помощи.

Реальное экономическое бремя ревматических заболеваний в Российской Федерации (исходя из представленной выше обеспеченности пациентов ГИБП) составляет: для РА **131,1 млрд руб.**, для АС **23,3 млрд руб.** и для ПсА **8,5 млрд руб.**, суммарно **163 млрд руб.**

Результаты расчета с учетом данных экспертных оценок (потенциальный вариант)

По данным нашего полевого исследования, потенциально в терапии ГИБП нуждаются до 15% пациентов. Этот показатель находится ровно посередине между нормативным (25% для стационарной помощи) и реально сложившимся (5–6%) уровнями лекарственного обеспечения.

Результаты потенциального варианта расчета свидетельствуют о том, что распределение пациентов между каналами финансирования (амбулаторная/стационарная медицинская помощь) нецелесообразно при текущем уровне нормативно-правового применения и сложившейся практики. Вероятно, при использовании потенциального варианта обеспечения пациентов ГИБП одновременно произойдет значительное перераспределение финансирования между каналами, которое позволит оптимизировать структуру оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения и привести в соответствие реально применяемые алгоритмы и нормативно-правовую базу.

Потенциальное экономическое бремя ревматических заболеваний в Российской Федерации (исходя из приведенной выше обеспеченности пациентов ГИБП) составляет: для РА **136,0 млрд руб.**, для АС **23,6 млрд руб.**, для ПсА **8,7 млрд руб.**, суммарно **168 млрд руб.**

Сравнительный анализ вариантов расчетов с учетом размера пациентской популяции и экономического бремени

1. Реальный вариант расчетов показывает фактически сложившуюся ситуацию в Российской Федерации с обеспечением пациентов ГИБП:

– нуждаются в ГИБП **20 674** пациента с ревматическими заболеваниями;

– суммарное экономическое бремя РА, АС и ПсА – **163 млрд руб.**

2. Потенциальный вариант расчетов показывает объем обеспечения ГИБП, оцениваемый экспертами и специалистами как необходимый, соответствующий минимальным реальным потребностям системы здравоохранения с точки зрения предоставления современной фармакотерапии пациентам, у которых неэффективна базисная терапия:

– нуждаются в ГИБП 56 567 пациентов с ревматическими заболеваниями;
 – суммарное экономическое бремя РА, АС и ПсА – 168 млрд руб.

3. Нормативный вариант расчетов оценивает объем обеспечения ГИБП исходя из стандартов Минздрава России, международных рекомендаций и сложившихся клинических практик:

– нуждаются в ГИБП 107 828 пациентов с ревматическими заболеваниями;
 – суммарное экономическое бремя РА, АС и ПсА – 176 млрд руб.

Сравнительный анализ вариантов расчетов с учетом размера пациентской популяции и экономического бремени показывает, что увеличение финансирования нозологии на 3–8% обеспечивает увеличение доступности ГИБП для нуждающихся в 2–5 раз (рис. 4).

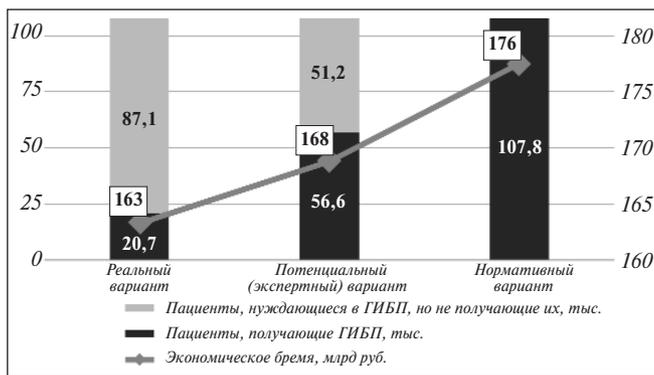


Рис. 4. Сравнительный анализ вариантов расчета пациентской популяции (терапия ГИБП) и экономического бремени суммарно для трех нозологий (РА, АС и ПсА) в Российской Федерации за 2016 г.

По оси ординат: слева – количество пациентов (в %), справа – экономическое бремя (в млрд руб.)

Таблица 2. ГИБП и их показания

МНН	Показания
АБЦ	РА, ЮА
АДА	РА, АС, ПсА, ЮА, ПС, БК
ЦЗП	РА, АС, ПсА, БК
ЭТЦ	РА, АС, ПсА, ЮА, ПС
ГЛМ	РА, АС, ПсА
ИНФ	РА, АС, ПсА, ПС, БК, ЯК
РТМ	РА
ТЦЗ	РА, ЮА
ТОФА	РА

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; АБЦ – абатацепт; АДА – адалимумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; ЭТЦ – этанерцепт; ГЛМ – голimumаб; ИНФ – инфликсимаб; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; ТОФА – тофацитиниб; ЮА – ювенильный артрит; ПС – псориаз; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит.

Оценка когорты пациентов, получающих терапию ГИБП

Используя данные о госзакупках ГИБП в рамках льготного обеспечения и о стоимости средней курсовой дозы, можно оценить объем когорты пациентов, у которых применяется биологическая терапия. Поскольку при анализе госзакупок препаратов их невозможно распределить по целевым нозологиям, которые рассматриваются в настоящем исследовании, применен метод агрегирования данных на уровне молекул. Для каждой молекулы определяли набор показаний, согласно инструкциям по применению (табл. 2), далее данные госзакупок распределяли пропорционально распространенности заболевания и усредненному показателю частоты предоставления того или иного ГИБП в соответствующих стандартах лечения.

Используя данные о госзакупках ГИБП в рамках льготного обеспечения и данные о стоимости средней курсовой дозы, можно оценить объем когорты пациентов, у которых применяется биологическая терапия (табл. 3–5).

Представленные выше расчеты рынка ГИБП практически совпадают с расчетными данными модели и экспертными оценками по результатам глубинных интервью, проведенных в рамках данного исследования. На льготное обеспечение, согласно данным госзакупок, приходится 76% общего объема госфинансирования; канал ОМС обеспечивает 11%. Кроме того, по экспертным оценкам, через систему ОМС финансируется около 50% закупок, использующих средства учреждений, что составляет 35% финансирования из «средств учреждений, включая прочие источники финансирования» (собственные данные).

Таким образом, исходя из объемов госзакупок ГИБП в рамках льготного обеспечения (по данным аналитических агентств), можно получить следующие оценки когорты пациентов в Российской Федерации, находившихся на терапии ГИБП в 2016/17 г. При РА этот показатель составил 16 945 пациентов (5,6% всех зарегистрированных пациентов), при АС – 2728 пациентов (5,0% всех зарегистрированных пациентов), при ПсА – 1001 пациент (5,0% всех зарегистрированных пациентов).

Выводы и рекомендации

1. Текущая ситуация с организацией медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях (РА, АС и ПсА) характеризуется следующими особенностями:

– статистическая достоверность показателей заболеваемости, по данным Минздрава России, подвергается сомнению специалистами и экспертами системы здравоохранения: эти показатели для целевых нозологий могут быть выше и значительно варьируются в разных оценках, однако какой-либо другой полноценной альтернативной статистики не существует;

– ключевыми проблемами ведения пациентов являются слабая профессиональная подготовка врачей первичного звена по целевым нозологиям исследования и нехватка профильных специалистов;

– признается необходимость обеспечения ГИБП каждого 4–7-го пациента с РА, АС и ПсА в связи с неэффективностью у них базисной (первой линии) терапии;

– реально обеспечивается ГИБП только каждый 18-й пациент, т. е. около двух третей больных, нуждающихся в современной биологической терапии, не получают ее;

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 3. Оценка когорты пациентов с РА, получающих терапию ГИБП (льготное обеспечение)

МНН	Закупки в рамках льготного обеспечения, млн руб.	Стоимость курса терапии, тыс. руб.	Количество пациентов
АБЦ	167	591	282
АДА	1800	770	2337
ЦЗП	150	114	1322
ЭТЦ	373	616	605
ГЛМ	270	67	4018
ИНФ	865	460	1879
РТМ	421	141	2982
ТЦЗ	330	644	512
ТОФА	85	653	130
Всего	4461	—	14 068

Таблица 4. Оценка когорты пациентов с АС, получающих терапию ГИБП (льготное обеспечение)

МНН	Закупки в рамках льготного обеспечения, млн руб.	Стоимость курса терапии, тыс. руб.	Количество пациентов
АДА	430	770	558
ЦЗП	36	114	316
ЭТЦ	89	616	145
ГЛМ	64	67	960
ИНФ	207	690	299
Всего	826	—	2278

Таблица 5. Оценка когорты пациентов с ПсА, получающих терапию ГИБП (льготное обеспечение)

МНН	Закупки в рамках льготного обеспечения, млн руб.	Стоимость курса терапии, тыс. руб.	Количество пациентов
АДА	158	770	205
ЦЗП	13	114	116
ЭТЦ	33	616	53
ГЛМ	24	67	352
ИНФ	76	690	110
Всего	303	—	836

– в различных субъектах Российской Федерации используются разные схемы финансирования, как правило, многоканальные, с преобладанием финансирования из региональных и частично федерального бюджетов; система ОМС, несмотря на имеющуюся нормативно-правовую базу и функционирующую систему клинико-статистических групп, занимает около 10% в общем объеме государственного финансирования;

– при отсутствии адекватного лечения 50–80% пациентов становятся инвалидами, что приводит к значительным косвенным экономическим издержкам.

2. Экономическое бремя РА, АС и ПсА складывается из прямых затрат (на оказание медицинской помощи) и кос-

венных затрат (которые несет общество вследствие утраты пациентом трудоспособности):

– расчетное экономическое бремя, вычисленное на основании нормативно-правовых документов (стандарты лечения Минздрава России), составляет суммарно 176 млрд руб. в год при охвате терапией ГИБП около 108 тыс. пациентов;

– реальное экономическое бремя, вычисленное исходя из данных госзакупок ГИБП и экспертных оценок распределения пациентов по схемам терапии, составляет суммарно 163 млрд руб. в год при охвате терапией ГИБП около 21 тыс. пациентов;

– потенциальное экономическое бремя, вычисленное с учетом экспертных оценок необходимости применения

ГИБП у пациентов при неэффективности базисной терапии, составляет суммарно 168 млрд руб. в год при охвате терапией ГИБП около 57 тыс. пациентов;

— сохранение текущего уровня обеспечения пациентов терапией ГИБП там, где он превышает таковой, заявленный в стандартах Минздрава России, с одновременным повышением уровня обеспечения пациентов терапией ГИБП до показателя, заявленного в стандартах Минздрава России, там, где он его не достигает, приведет к охвату терапией ГИБП около 113 тыс. пациентов в год, что в 5 раз больше текущих значений; дополнительные затраты при этом составят 14 млрд руб. в год (рис. 5).

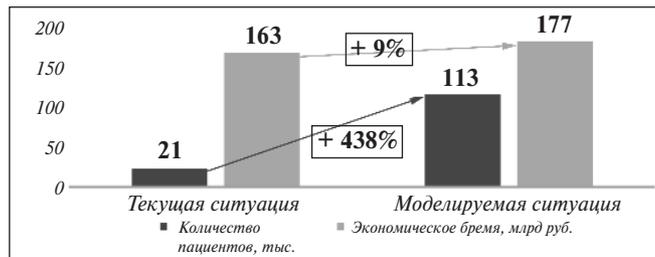


Рис. 5. Соотношение текущей и моделируемой ситуаций при различных уровнях обеспечения терапией ГИБП

Перспективные направления оптимизации оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения

1. Разработка и утверждение (приказом Минздрава России) нормативно-правового механизма, регламентирующего организацию и эффективное функционирование федерального регистра пациентов с ревматическими заболеваниями, включая систему учета и контроля применения ГИБП.

2. Принятие современного стандарта оказания стационарной медицинской помощи при РА вместо устаревшего стандарта Минздрава России № 41 от 2007 г.

3. Подготовка профильным медицинским сообществом, с использованием экспертных рекомендаций, предложений по оптимизации ведения пациентов с ревматическими заболеваниями и дальнейшее внесение этих предложений в органы управления здравоохранения субъектов Российской Федерации.

4. Разработка и утверждение на уровне субъектов Российской Федерации приказов «О маршрутизации пациентов с ревматоидным артритом», «О маршрутизации пациентов с анкилозирующим спондилитом», «О маршрутизации пациентов с псориатическим артритом».

5. Изменение (увеличение) норматива количества ревматологов, внедрение обучающих программ по диаг-

ностике ревматических заболеваний для врачей первичного звена.

6. Выделение ревматологических диагнозов в качестве основных, остальных диагнозов в качестве сопутствующих для адекватного отражения значимости ревматических заболеваний в данных Медицинского информационно-аналитического центра.

7. Повышение охвата пациентов терапией ГИБП до среднемировых норм (15% популяции пациентов), что соответствует оценке когорты пациентов с неэффективностью стандартной базисной терапии, в том числе путем выделения большего числа случаев на клинко-статистическую группу с использованием ГИБП, ориентируясь не на финансирование, а на реальную потребность.

8. Использование возможностей применения биоаналогов ГИБП для повышения охвата пациентов высокотехнологической терапией без увеличения объема финансирования нозологии.

9. Урегулирование существующих структурных диспропорций между нормативно-правовой базой и финансовыми потоками: обоснование расчета тарифа клинко-статистической группы для канала ОМС, с одной стороны, и разработка механизмов оплаты оказания медицинской помощи и исключения бесконтрольного контакта пациентов с лекарственными препаратами в амбулаторном звене — с другой.

10. Возведение профилактики ранней инвалидизации пациентов с ревматическими заболеваниями (в том числе за счет своевременного применения высокотехнологичного лечения ГИБП) в ранг основного показателя эффективности ревматологической службы.

11. Устранение привязки возможности получения пациентами ГИБП в рамках льготного обеспечения к инвалидизации.

12. Для практической реализации п. 7 и 8 создание рабочей группы с участием представителей управления здравоохранением федерального и регионального уровней, профильного медицинского сообщества, пациентских организаций, экспертов системы здравоохранения.

13. Выработка и обоснование рабочей группой предложений по внесению изменений и дополнений в федеральное и региональное законодательство в сфере здравоохранения и подзаконные нормативно-правовые акты, обеспечивающих оптимизацию оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях.

14. Рассмотрение на уровне Минздрава России возможности подготовки и реализации федеральной программы по борьбе с ревматическими заболеваниями.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Фоломеева ОМ, Насонов ЕЛ, Андрианова ИА. 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. 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. <https://www.lvrach.ru/news/4952193/>, <http://r-factor.ru/ra.htm>

3. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Централь-

ный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Москва; 2017. [The Ministry of health of the Russian Federation, Department of monitoring, analysis, and strategic development of health care, «Central scientific-research Institute of organization and Informatization of health» of Ministry of health of Russia.

- Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy* [Morbidity of the whole population of Russia in 2016. Statistical data]. Moscow; 2017.]
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Анкилозирующий спондилит (КР 252). [The Ministry of health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Ankylosing spondylitis (КР 252).] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175>
 5. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология-2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е издание. Москва: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya-2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem* [Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th edition. Moscow: Delovoi ekspress; 2016. 768 p.]
 6. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009 Aug;83:28-9. doi: 10.3899/jrheum.090218.
 7. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Oct;53(4):573.
 8. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an over-view. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
 9. Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1989;79:67-96.
 10. Fex E, Larsen BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol.* 1998 Jan;25(1):44-50.
 11. Фоломеева ОМ, Лобарева ЛС, Ушакова МА. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2001;39(1):15-21. [Folomeeva OM, Lobareva LS, Ushakova MA. Disability due to rheumatic diseases among residents of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2001;39(1):15-21. (In Russ.)]
 12. Аджигайтканова СК. Диагностика и лечение отдельных форм ревматических заболеваний с позиции доказательной медицины. Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2013. [Adzhigaitkanova SK. *Diagnostika i lechenie otdel'nykh form revmaticheskikh zabolevaniy s pozitsii dokazatel'noi meditsiny* [Diagnosis and treatment of certain forms of rheumatic diseases from the standpoint of evidence-based medicine]. Moscow: GBOU VPO RNIMU im. N.I.Pirogova; 2013.]
 13. 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.
 14. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
 15. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ, Тельных МЮ и др. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике России (ИРАКЛ). Сообщение 2. Определение потребности в ГИБП. Научно-практическая ревматология. 2010;48(4):40-8. [Erdes ShF, Folomeeva OM, Tel'nykh MYu, et al. Results of a cross-sectional epidemiological study determining the needs for genetic engineering biologicals for therapy in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice in Russia (IRACL). Communication 2. Determination of needs for genetic engineering biologicals. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(4):40-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1164
 16. 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

Поступила 16.08.2018

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.

Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

Обсуждается проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом (РА). В связи с риском возникновения неблагоприятных реакций, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, гепатотоксичности, гематологических нарушений, ухудшения функции почек, инфекций, кровотечений, обусловленных применением БПВП и ГИБП, необходимы рекомендации, касающиеся перечня тестов для лабораторного контроля в период использования такой терапии и частоты их выполнения у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лабораторный мониторинг; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2018;12(3):120–123.

The problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in patients with rheumatoid arthritis

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

The paper discusses the problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in patients with rheumatoid arthritis (RA). Due to the risk of adverse reactions, in particular to that of cardiovascular diseases, hepatotoxicity, hematological disorders, deterioration of renal function, infections, and bleeding caused by the use of DMARDs and BAs, recommendations are needed to have a list of tests for laboratory monitoring during this therapy and the frequency of their implementation in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; laboratory monitoring; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. The problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):120–123.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-120-123

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [1], что обусловлено развитием сопутствующих, наиболее часто сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2–6]. Давно не секрет, что высокий риск ССЗ у больных РА связан с воспалительным процессом (причина быстрого развития атеросклероза) [7], распространенностью традиционных факторов риска (артериальная ги-

пертензия, дислипидемия и курение) [8, 9] и зависит от проводимого лечения основного заболевания. Предварительная номенклатура применяемых при РА базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих достичь целевых уровней лечения, представлена в таблице [1].

В связи с риском возникновения неблагоприятных реакций (НР), в частности ССЗ, гепатотоксичности, гематологических нарушений, ухудшения функции почек, инфекций, кровотечений, обусловленных применением БПВП и ГИБП, необходимы рекомендации, касающиеся перечня

Ф А Р М А К О Л О Г И Ч Е С К И Й Н А Д З О Р

Предварительная номенклатура БПВП и ГИБП, используемых для лечения РА

БПВП				
стандартные	синтетические	таргетные	биологические (ГИБП)	
			оригинальные	
			биоаналоги	
МТ ЛЕФ СУЛЬФ ГХ Другие		ТОФА	Ингибиторы ФНО α : ИНФ АДА ГЛМ ЦЗП ЭТЦ С другим механизмом действия: РТМ АБЦ ТЦЗ	ГИБП: фламмэгис ацеллбия

Примечание. МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ТОФА – тофицитиниб; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; ЭТЦ – этанерцепт; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб.

тестов для лабораторного контроля в период использования такой терапии и частоты их выполнения у больных РА. В настоящее время в этом перечне отсутствуют показатели липидов сыворотки крови, хотя у больных РА по сравнению с общей популяцией на 50–60% повышен риск сердечно-сосудистой смертности [2] и EULAR рекомендует у всех пациентов с этим заболеванием оценивать индивидуальный риск ССЗ [8], дополнив применяемые тесты лабораторного контроля определением уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и отношения уровней ОХ : ЛПВП. При этом следует учитывать, что оценку риска ССЗ и последующее лечение затрудняет «липидный парадокс», проявляющийся во взаимосвязи выраженного воспаления с уменьшением уровня липидов, правда, далеко не у всех больных [10, 11].

Нельзя забывать и о патологии почек, которая наблюдается у 8–15% больных РА и может нарастать в результате проводимого лечения, наличия амилоидоза или васкулита [12, 13]. Однако сегодня практически отсутствуют специфические рекомендации по частоте мониторинга функции почек у больных РА, но имеются указания на необходимость ежегодной оценки уровня креатинина независимо от осуществляемого лечения. [12]. Амилоидоз – одно из наиболее тяжелых осложнений РА, которое наблюдается у 5–19% больных [14]. Благодаря применению новых методов лечения РА его частота снижается [15]. Тем не менее, учитывая, что наличие протеинурии часто является признаком развития амилоидоза, определение этого показателя у больных, длительно страдающих РА и/или резистентных к проводимому лечению, нужно признать целесообразным [16].

Повреждение печени нехарактерно для РА, однако длительное применение БПВП (обычно МТ или ЛЕФ) вызывает нарушение ее функции. Поэтому рекомендуется контроль уровня таких ферментов печени, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), учитывая режим назначения БПВП.

Больные РА также склонны к развитию серьезных инфекций, которые возникают у них почти в два раза чаще по сравнению с общей популяцией [17], что может быть связано с нейтропенией, в большинстве случаев обусловленной использованием БПВП и ГИБП [18], хотя наблюдались случаи выраженной нейтропении, не сопровождавшейся инфекцией [19]. Тем не менее, поскольку риск развития ин-

фекции зависит от выраженности нейтропении, во время лечения РА необходим контроль абсолютного числа нейтрофилов. Тромбоцитопения также не является распространенным проявлением РА и может быть обусловлена проводимой терапией [20].

В широко применяемых в настоящее время рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР), а также Американской коллегии ревматологов (ACR), Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Британской ассоциации ревматологов (BSR) по лабораторному мониторингу терапии синтетическими стандартными БПВП (МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ) не содержится информации об определении уровня сывороточных липидов, но указано на необходимость проведения исходно, а затем каждые 2–4 нед в первые 3 мес, каждые 8–12 нед в следующие 3–6 мес и далее каждые 12 нед только общего анализа крови, исследования уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови [1] либо тех же показателей исходно и затем каждые 2 нед до получения стабильной дозы в течение 6 нед, ежемесячно в следующие 3 мес, затем каждые 12 нед [21–25].

Эти скрининговые исследования обоснованы, однако доказательств пользы лабораторного мониторинга для предупреждения НР явно недостаточно. Кроме того, предшествующий опыт лечения вызывает у больных вопросы о частоте лабораторного контроля при продолжительном использовании лекарственных средств. Так, если в течение 2 лет применения МТ регулярно (каждые 2–3 мес) контролировались лабораторные показатели, нужно ли с такой же частотой осуществлять их контроль в дальнейшем? Если нет, то как часто это нужно делать? Получить ответ на этот вопрос для больных РА чрезвычайно важно. Помимо минимизации венопункций, у них возникает стремление к сокращению временных и особенно материальных затрат (в настоящее время анализы нередко осуществляются на платной основе) и выполнению анализов крови не чаще 1–2 раз в год. Необходимы стандартизованный перечень лабораторных тестов и частота их проведения в период терапии БПВП и/или ГИБП у больных РА. Пока лабораторный контроль при терапии ГИБП (ИНФ, ГЛМ, РТМ), применяемыми в комбинации с МТ, проводится так же, как при лечении МТ. Однако отсутствует информация о лабораторном мониторинге при терапии АДА, ЭТЦ, ЦЗП, АБЦ и анакинрой, а также ГИБП (ИНФ, ГЛМ при изолированном использовании, без МТ) и биоаналогами. Специально лабораторный контроль

описан для терапии ТЦЗ и ТОФА: после начала лечения уровень липидов сыворотки крови исследуют через 4–8 нед, затем каждые 6 мес; общий анализ крови, уровень АЛТ и АСТ – через 4–8 нед [26].

Таким образом, проблемой лабораторного мониторинга при терапии БПВП и ГИБП у больных РА является отсутствие в «Российских клинических рекомендациях. Ревматология» [1] следующей информации:

- лабораторный контроль уровня сывороточных липидов на фоне применения БПВП и/или ГИБП;
- лабораторный контроль при терапии ГИБП;
- частота мониторинга при длительном использовании БПВП.

Кроме того, нет доказательств предупреждающего влияния длительного и частого лабораторного мониторинга на НР при терапии БПВП и ГИБП.

В связи с этим предлагается включить в следующее издание рекомендаций специальные разделы:

- лабораторный контроль уровня сывороточных липидов на фоне применения БПВП: исходно и ежегодно определение уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения

уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции выявленных нарушений (диета, статины);

- лабораторный мониторинг при терапии ГИБП: АДА, ЭТЦ, ЦЗП, АБЦ и анакинрой, а также ИНФ, ГЛМ, применяемыми изолированно (без МТ), и биоаналогами исходно, а затем каждые 2–4 нед в первые 3 мес, каждые 8–12 нед в следующие 3–6 мес, затем каждые 12 нед исследование общего анализа крови, уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови, а также исходно и ежегодно уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений (диета, статины);

- частота лабораторного мониторинга при длительном использовании БПВП: при назначении постоянных доз БПВП и/или ГИБП более 1 года: каждые 24 нед исследование общего анализа крови, уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови, а также ежегодное определение уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений (диета, статины).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1690-7. doi: 10.1002/art.24092.
3. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):885-906.
4. Ursum J, Nielsen MM, Twisk JW, et al. Increased risk for chronic comorbid disorders in patients with inflammatory arthritis: a population based study. *BMC Fam Pract*. 2013 Dec 23;14:199. doi: 10.1186/1471-2296-14-199.
5. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005. Epub 2012 Mar 27.
6. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Feb;27(2):136-140. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006. Epub 2016 Aug 3.
7. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224. Epub 2014 Jun 6.
8. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
9. Ferraz-Amaro I, Winchester R, Gregersen PK, et al. Coronary Artery Calcification and Rheumatoid Arthritis: Lack of Relationship to Risk Alleles for Coronary Artery Disease in the General Population. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):529-541. doi: 10.1002/art.39862.
10. Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):691-6. doi: 10.1038/nrrheum.2014.121. Epub 2014 Aug 5.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):460-9. doi: 10.1136/ard.2008.101964.
12. Couderc M, Tatar Z, Pereira B, et al. Prevalence of Renal Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Cross-Sectional Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):638-44. doi: 10.1002/acr.22713.
13. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
14. Bourke BE, Woodrow DF, Scott JT. Proteinuria in rheumatoid arthritis--drug-induced or amyloid? *Ann Rheum Dis*. 1981 Jun;40(3):240-4.
15. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3.
16. Niederstadt C, Happ T, Tatsis E, et al. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jan;38(1):28-33.
17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287-93.
18. Lazaro E, Morel J. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Jul;82(4):235-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.005. Epub 2015 Mar 26.
19. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1.
20. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
21. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.

22. Smolen JS, Landew OR, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
23. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):762-84. doi: 10.1002/art.23721.
24. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):865-868. doi: 10.1093/rheumatology/kew479.
25. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):924-5. Epub 2006 Aug 28.
26. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241. Epub 2017 Oct 31.

Поступила 7.06.2018

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.