

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Издаётся при научной поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Ли́ла, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.И. Бялик, д.м.н., профессор, Москва, Россия

Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия

А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия

Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия

Г.В. Лукина, д.м.н., профессор, Москва, Россия

К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия

С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия

Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль

А. Баланеску, профессор, Румыния

Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, Польша

Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан

И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

A.M. Lila, MD, DSc, Moscow, Russia

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia

E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia

E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia

A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia

I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia

A.E. Karatеев, 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, № 4

Современная
ревматология.
2018;12(4):1–136

Подписано в печать
4.12.2018
Отпечатано
в типографии
«Print-House»
Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Панафидина Т.А., Попкова Т.В.

Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений	4
--	---

ОБЗОРЫ

Торгашина А.В., Соловьев С.К.

Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой	9
---	---

Четина Е.В., Маркова Г.А.

Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите	16
---	----

Иголкина Е.В., Чичасова Н.В.

Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α : основные причины и тактика замены препаратов	23
---	----

Клюквина Н.Г., Гунчикова В.М., Новикова А.М.

Синдром лекарственной волчанки	32
--------------------------------------	----

Елисеев М.С.

Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES	42
--	----

Зонова Е.В., Каратеев А.Е.

Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите	47
---	----

Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью	54
---	----

Торопцова Н.В.

Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии	59
---	----

Чичасова Н.В.

Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе	65
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Кортаева Т.В., Самцов А.В., Бакулев А.Л., Кохан М.М., Минуллин И.К.,
Вылегжанина О.А., Дубенский В.В., Халилов Б.В., Хотко А.А., Зыкова О.С.,
Чумаченко И.В., Лукьянов А.М., Артемьева А.В., Дербин С.И., Стукалина Е.Ю.,
Черняева Е.В., Иванов Р.А.*

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы	71
--	----

*Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С., Тарасова Г.М.,
Черкасова М.В., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В.*

Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения	85
---	----

Шкиреева С.Ю., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М.

Факторы риска необратимых органических повреждений у женщин в пери- и постменопаузе с системной красной волчанкой	89
---	----

Балабанцева А.П., Каратеев А.Е.

Частота и клиничко-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений	95
--	----

*Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Муравьева Л.А., Муравьева Н.В.,
Алексеева А.В., Нурбаева К.С., Михайлов К.М., Розов А.В.*

Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите	101
---	-----

Балабанова Р.М.

Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике	106
---	-----

Аношенкова О.Н., Калягин А.Н., Максимова Ю.В., Синдыхеева Н.Г., Синьков А.В., Синькова Г.М.

Ультразвуковой метод с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту, при остеоартрите коленных суставов с периапатритом	112
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Гавва Т.Н., Кузьменкова Л.В., Земсков Е.В., Клюквина Н.Г.

Тяжелое поражение легких у больной с недиагностированной системной красной волчанкой	118
--	-----

Агафонова Е.М., Клюквина Н.Г., Урумова М.М.

Сочетание системной красной волчанки и псориазического артрита: данные литературы и описание случая	123
---	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиля А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В.

Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний	129
---	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Panafidina T.A., Popkova T.V.

General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events	4
---	---

REVIEWS

Torgashina A.V., Solovyev S.K.

Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus	9
---	---

Chetina E.V., Markova G.A.

Patient stratification and choice of therapy based on blood gene expression profiles in rheumatoid arthritis	16
--	----

Igolkina E.V., Chichasova N.V.

The survival rate of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors: main causes and drug substitution tactics	23
---	----

Klyukvina N.G., Gunchikova V.M., Novikova A.M.

Drug-induced lupus	32
--------------------------	----

Eliseev M.S.

Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study	42
--	----

Zonova E.V., Karateev A.E.

A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis	47
--	----

Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Lila A.M.

Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity	54
---	----

Toroptsova N.V.

Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement	59
---	----

Chichasova N.V.

Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage	65
--	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Korotaeva T.V., Samtsov A.V., Bakulev A.L., Kokhan M.M., Minullin I.K., Vylegzhanina O.A., Dubensky V.V., Khalilov B.V., Khotko A.A., Zykova O.S., Chumachenko I.V., Lukyanov A.M., Artemyeva A.V., Derbin S.I., Stukalina E.Yu., Chernyaeva E.V., Ivanov R.A.

Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris.	
---	--

Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial	71
---	----

Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., Tarasova G.M., Cherkasova M.V., Muraviev Yu.A., Lukina G.V., Demidova N.V.

Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study	85
--	----

Shkireeva S.Yu., Zotkin E.G., Lesnyak O.M.

Risk factors for irreversible organ damages in peri- and postmenopausal women with systemic lupus erythematosus	89
---	----

Balabantseva A.P., Karateev A.E.

The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries	95
--	----

Muraviev Yu.V., Gridneva G.I., Muravieva L.A., Muravieva N.V., Alexeeva A.V., Nurbaeva K.S., Mikhailov K.M., Rozov A.V.

Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis	101
---	-----

Balabanova R.M.

A 16-week multicenter observational study of the efficiency and safety of rheumatoid arthritis therapy with methotrexate and hydroxychloroquine in real clinical practice	106
---	-----

Anoshenkova O.N., Kalyagin A.N., Maksimova Yu.V., Sindykheeva N.G., Sinkov A.V., Sinkova G.M.

Ultraphonophoresis with a hyaluronic acid-containing gel for knee osteoarthritis with periarthritis	112
---	-----

CLINICAL OBSERVATIONS

Gavva T.N., Kuzmenkova L.V., Zemskov E.V., Klyukvina N.G.

Severe lung involvement in a female patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus	118
---	-----

Agafonova E.M., Klyukvina N.G., Urumova M.M.

Concurrence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and a case report	123
--	-----

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V.

The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities	129
---	-----

Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений

Панафидина Т.А., Попкова Т.В.

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

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Поражение почек — самое частое из тяжелых проявлений СКВ, развивается у 40–80% пациентов и у 15–20% из них прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности. Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с волчаночным нефритом (ВН) рекомендована биопсия почки. В статье представлены методы лечения ВН в зависимости от морфологического класса с подробным описанием дозы, способа введения и длительности приема различных групп препаратов в индукционную и поддерживающую фазы лечения, особенности терапии рефрактерного ВН. Учитывая, что пациенты с СКВ в целом и с ВН, в частности, имеют повышенную частоту сердечно-сосудистых осложнений, предложены методы воздействия на традиционные и специфические факторы риска кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; индукционная фаза лечения; поддерживающая фаза лечения; рефрактерный нефрит; кардиоваскулярные заболевания; традиционные факторы риска; специфические факторы риска.

Контакты: Татьяна Александровна Панафидина; panafidina@inbox.ru

Для ссылки: Панафидина ТА, Попкова ТВ. Общие принципы лечения волчаночного нефрита с профилактикой сердечно-сосудистых осложнений. Современная ревматология. 2018;12(4):4–8.

General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events

Panafidina T.A., Popkova T.V.

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology, which is characterized by the hyperproduction of organ-nonspecific autoantibodies to various components of the cell nucleus with the development of immunoinflammatory tissue and visceral damages. Kidney damage is one of the most common severe manifestations of SLE, which develops in 40–80% of patients and, in 15–20% of them, progresses to end-stage renal failure. A renal biopsy is recommended for all patients with lupus nephritis (LN) when choosing a successful treatment policy added by immunosuppressive therapy.

The paper presents treatments for LN according to its morphological class with a dosage detailed description, a route of administration, and the duration of intake of different drug groups in the induction and maintenance phases of treatment, as well as the specific features of therapy for refractory LN. Taking into account that patients with SLE in general and those with LN in particular have an increased rate of cardiovascular events, the authors have proposed exposures to traditional and specific risk factors for cardiovascular diseases.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; induction phase of treatment; maintenance phase of treatment; refractory nephritis; cardiovascular diseases; traditional risk factors; specific risk factors.

Contact: Tatiana Aleksandrovna Panafidina; panafidina@inbox.ru

For reference: Panafidina TA, Popkova TV. General principles in the treatment of lupus nephritis with the prevention of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):4–8.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-4-8

Поражение почек — самое частое из тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ), развивается у 40–80% пациентов и у 15–20% из них прогрессирует в терминальную стадию почечной недостаточности [1, 2]. Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), волчаночный нефрит (ВН) определяется как персистирующая протеинурия $\geq 0,5$ г/сут и/или выявление >5 эритроцитов, >5 лейкоцитов либо цилиндров в поле зрения в общем анализе мочи при

отсутствии инфекции мочевых путей, или как иммунокомплексный гломерулонефрит по данным биопсии почки [3].

Для выбора успешной тактики лечения с присоединением иммуносупрессивной терапии всем пациентам с ВН рекомендована биопсия почки (при отсутствии противопоказаний). Результаты биопсии следует оценивать по классификации ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2003) с определением морфологического типа нефрита (класс IPVI) [4, 5].

ЛЕКЦИЯ

Классификация ВН:

Класс I. Минимальные изменения мезангиума.

Класс II. Мезангиопролиферативный ВН.

Класс III. Очаговый ВН (<50% пораженных клубочков):

IIIА — активное повреждение;

IIIА/С — активное и хроническое повреждение;

IIIС — хроническое повреждение.

Класс IV. Диффузный ВН (≥50% пораженных клубочков):

IVА — активное повреждение;

IVА/С — активное и хроническое повреждение;

IVС — хроническое повреждение.

Класс V. Мембранозный ВН (утолщение базальной мембраны клубочков, одновременно могут быть изменения, характерные для III и IV классов).

Класс VI. Прогрессирующий нефросклероз без признаков активности (≥90% склерозированных клубочков).

Целесообразно проводить иммунофлюоресцентное или иммуногистохимическое исследование биоптата (определение депозитов IgG, IgA, IgM, C3, C1q, κ- и λ-легких цепей) и по возможности электронную микроскопию, позволяющую выявить пролиферативные и мембранозные изменения [3]. В реальной клинической практике биопсия почки не всегда возможна, даже при отсутствии у пациента противопоказаний. Установлена связь между особенностями мор-

фологической картины гломерулонефрита и его клиническими проявлениями, прогнозом, позволяющая эмпирически предположить класс нефрита (см. таблицу) [1, 6].

Иммуносупрессивная терапия всегда применяется при ВН III, IV, V классов, при определенных клинических и лабораторных показателях она используется и при ВН I и II классов, но, как правило, таким пациентам назначения иммуносупрессантов не требуется. При VI классе (склероз >90% клубочков) показана подготовка к гемодиализу и трансплантации почки, в этих случаях иммуносупрессивная терапия используется только при наличии внепочечных проявлений СКВ. Классификационные градации «А» и «С» указывают на степень активности (потенциально обратимые изменения) и хронизации (необратимые изменения) ВН. При преобладании хронизации гистопатологических изменений вероятность ответа на иммуносупрессию незначительна.

При лечении иммуносупрессантами выделяют *индукционную* фазу, направленную на достижение ремиссии (продолжительностью 3–6 мес), и *поддерживающую ремиссию фазу*.

В индукционную фазу лечения ВН III и IV классов (рекомендации Всемирной организации здравоохранения) применяют следующие режимы:

1. EUROLUPUS — внутривенное (в/в) введение низких доз циклофосамида (ЦФ) — по 500 мг 1 раз в 2 нед на про-

Клинико-морфологические сопоставления при ВН

Класс нефрита (классификация ISN/RPS)	Морфологические особенности	Клинические проявления
Класс I. Минимальные изменения мезангиума	Нормальные клубочки при световой микроскопии, отложения иммунных комплексов при иммунофлюоресцентном или электронно-микроскопическом исследовании	Отсутствуют изменения в моче, функция почек нормальная. Прогноз благоприятный. Возможна трансформация в более тяжелый тип ВН
Класс II. Мезангиопролиферативный ВН	Расширение мезангия, пролиферация мезангиальных клеток, субэпителиальное или субэндотелиальное отложение небольшого количества иммунных комплексов	Протеинурия <1 г/сут, гематурия. Функция почек сохранена. Развитие нефротического синдрома и почечной недостаточности не характерно. Прогноз благоприятный при отсутствии трансформации в более тяжелый морфологический тип ВН
Класс III. Очаговый ВН	Активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением <50% клубочков	Протеинурия >1 г/сут, в 20–30% случаев развивается нефротический синдром. Умеренные изменения характера мочевого осадка. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием. Высокий риск развития ХПН. Прогноз относительно благоприятный в случае адекватной терапии
Класс IV. Диффузный ВН	Морфология та же, что и при ВН III класса, но в процесс вовлечено ≥50% клубочков	Выраженные протеинурия, гематурия, цилиндрурия, низкий уровень компонентов комплемента. Высокая частота АГ и ХПН различной степени тяжести, резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный
Класс V. Мембранозный ВН	Равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных депозитов	Протеинурия >3 г/сут, нефротический синдром с активным мочевым осадком. Почечная недостаточность и АГ относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для больных с невыраженной протеинурией, более серьезный при нефротическом синдроме. У части больных возможна спонтанная ремиссия
Класс VI. Прогрессирующий нефросклероз	Диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз	Клинические и лабораторные признаки ХПН различной выраженности. Прогрессирование почечной недостаточности часто сопровождается уменьшением выраженности экстраренальных проявлений СКВ и снижением лабораторных признаков активности болезни. Прогноз неблагоприятный

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность.

ЛЕКЦИЯ

тяжении 3 мес или пероральный прием микофенолата мофетила (ММФ) по 2–3 г/сут в течение 6 мес в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) – в/в введение метилпреднизолона по 500–750 мг 3 дня подряд + прием преднизолона (ПЗ) *per os* в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 4 нед.

2. NIH-режим (разработан National Institute of Health, NIH, USA) – в/в введение высоких доз ЦФ – по 0,5–1 г/м² 1 раз в месяц на протяжении 6 мес в сочетании с ПЗ *per os* в дозе 0,7–1,0 мг/кг/сут с последующим переходом на низкие дозы ГК.

Если пациенты с ВН III и IV классов имеют факторы неблагоприятного прогноза: снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фибриноидные некрозы по данным биопсии, то целесообразны применение высоких доз ЦФ – 0,5–1 г/м² в/в 1 раз в месяц в течение 6 мес или пероральный прием ЦФ 2–2,5 мг/кг/сут в сочетании с ПЗ *per os* в дозе 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 3 мес, возможно также назначение ММФ в дозе 2–3 г/сут.

Азатиоприн (АЗА) в дозе 2 мг/кг/сут может применяться в индукционную фазу у пациентов с ВН III, IV классов, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, и при наличии противопоказаний к терапии ЦФ, ММФ или их недоступности, а также у пациентов с ВН II класса с уровнем протеинурии >1 г/сут и/или гематурией в сочетании с ПЗ *per os* 0,25–0,5 мг/кг/сут.

Индукционная терапия ВН V класса с нефротическим синдромом включает применение ММФ 2–3 г/сут в течение 6 мес в комбинации с ПЗ 0,5 мг/кг/сут, альтернативой могут быть ЦФ, циклоспорин (ЦС), такролимус (Такро). При ВН V класса без нефротического синдрома успешно используются АЗА и ЦС.

Поддерживающая фаза терапии ВН III, IV, V классов: ММФ 2 г/сут или АЗА 2 мг/кг/сут на протяжении не менее 3 лет в сочетании с низкими дозами ПЗ (5–7,5–10 мг/сут), возможно применение ЦС. Следует помнить, что в ходе длительной иммуносупрессивной терапии необходимо тщательно мониторировать развитие неблагоприятных реакций (инфекции, цитопения, тератогенный эффект и др.) [2, 7–13].

Цель терапии ВН – достижение *полного ответа*, под которым подразумевают снижение уровня суточной протеинурии <0,5 г/сут + нормальная СКФ (± 10 –20% отклонения от нормы), или *частичного ответа* – снижение уровня суточной протеинурии на $\geq 50\%$ от исходного + нормальная СКФ. Частичный ответ должен быть достигнут в течение 6–12 мес (не позже) после начала индукционной фазы терапии, полный ответ – в течение 2 лет. *Ремиссией* нефрита следует считать протеинурию $\leq 0,2$ г/сут в сочетании с нормальными показателями СКФ [11].

Около 20–30% пациентов с ВН резистентны к индукционной терапии.

Рабочее определение рефрактерного нефрита:

- отсутствие снижения суточной протеинурии и ухудшение СКФ к 4-му месяцу терапии,

или

- отсутствие частичного ответа на терапию к 12 мес,

или

- отсутствие полного ответа на терапию к 24 мес.

Тактика лечения рефрактерного нефрита: комбинации в/в введения ЦФ, в том числе мегадозы 0,75–1 г/м² 1 раз в месяц в течение 6 мес, далее 1 раз в 3 мес на протяжении 2–3 лет (NIH-режим), или ММФ 2–3 г/сут с ГК, в/в введение

ритуксимаба (РТМ) по 500–1000 мг 1 раз в 1–2 нед, максимально 2000 мг 1 раз в 6 мес, человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) 0,5–1,0–2,0 г/кг, плазмаферез, иммуноадсорбция, назначение ЦС в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [2].

ВВИГ, за исключением болезни Кавасаки и дерматомиозита у взрослых, не является препаратом выбора у больных СКВ. В клинической практике применение ВВИГ при СКВ целесообразно в случаях развития иммунодефицита, инфекционных осложнений, а также неэффективности ГК и иммуносупрессантов, особенно у лиц с аутоиммунными цитопениями, поражением центральной нервной системы, васкулитом и ВН. При ревматических заболеваниях схема введения препарата не стандартизирована, обычно применяются дозы 0,4–2 г/кг в месяц: по 1 г/кг в течение 2 дней или по 0,4 г/кг 5 дней. Курсы лечения повторяют ежемесячно, так как период полужизни иммуноглобулина составляет от 4 до 6 нед. При выборе препарата необходимо обращать внимание на содержание IgG (оно должно быть не менее 95%) и IgA (должно быть минимальным). Предварительно, до назначения ВВИГ, в сыворотке крови пациента следует определять концентрацию IgA (не должно быть его дефицита) во избежание анафилаксии. В очень редких случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность. По данным литературы, до 90% ассоциированных с ВВИГ нарушений функции почек связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [14, 15].

Основным показанием для плазмафереза у больных СКВ является быстро прогрессирующий ВН, резистентный к стандартной терапии ГК и иммуносупрессантами, ассоциированный с криоглобулинемией и развитием гиперкоагуляции. Чаще всего назначают от 3 до 5 сеансов плазмафереза, удаляя 1500–2500 мл плазмы, с интервалами между ними в 2–3 дня, в некоторых случаях возможно его проведение в течение 3 нед. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого сеанса вводят 5 мг/кг ЦФ и 15–20 мг/кг метилпреднизолона. Проведение плазмафереза после инфузий ВВИГ или РТМ нецелесообразно, поскольку значительная часть этих препаратов будет удалена. Плазмаферез противопоказан больным с выраженной гипопроотеинемией (<50 г/л) [16].

Больным с ВН и отеками рекомендуют максимально ограничить употребление продуктов, содержащих соль (до 88 экв натрия в день, что соответствует 2 г или 1/5 чайной ложки). Объем жидкости за сутки в целом не должен превышать объема диуреза более чем на 200–300 мл. При определении показаний к назначению диуретиков на начальном этапе важна оценка внутрисосудистого объема для выделения группы больных с гиповолемией. Симптомы гиповолемии – тахикардия, низкое (или низконормальное) артериальное давление, признаки дегидратации, возможны абдоминальные боли, водная диарея, уровень альбумина в сыворотке крови <20 г/л (часто <10 г/л). Основная опасность диуретикотерапии у больных с гиповолемической формой нефротического синдрома – усугубление дефицита объема крови, развитие нефротического (гиповолемического) криза и коллапса. При гиповолемии назначение диуретиков возможно лишь после восполнения внутрисосудистого объема кристаллоидными или коллоидными растворами. Напротив, больным с нефротическим синдромом и отеками, не имеющим клинических признаков

ЛЕКЦИЯ

гиповолемии, показана терапия диуретиками без использования коллоид-заместительных мер.

При небольших периорбитальных отеках и отеках стоп лечения диуретиками не требуется, обычно ограничиваются сокращением употребления соли. Применение этих препаратов целесообразно при умеренных и особенно при выраженных отеках. У больных с нефротическим синдромом препаратами первой линии по-прежнему остаются петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид, этакриновая кислота). Следует учитывать, что препараты этой группы связываются с белком, поэтому при протеинурии нефротического уровня ($\geq 3,5$ г/сут) их дозу следует увеличивать в 2–4 раза. После прекращения действия этих препаратов возможен феномен рикошета — антинатрийурез. Тиазидные диуретики менее эффективны, а калий-сберегающие (спиронолактон, амилорид, триамтерен) диуретики применяются для предотвращения гипокалиемии при совместном приеме с петлевыми и тиазидными диуретиками. Снижение массы тела при эффективном диурезе не должно превышать 1–2 кг в день. Фуросемид — наиболее часто назначаемый петлевой диуретик, он характеризуется натрийуретическим и диуретическим эффектом как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении, быстрым началом действия (через 30 мин при приеме *per os* и через 5 мин после внутривенного введения), которое продолжается 6–8 ч. Однако, несмотря на потенциально высокую способность фуросемида усиливать диурез, у многих больных с нефротическим синдромом наблюдается резистентность к этому препарату, и повысить его диуретический эффект не всегда удается путем увеличения дозы и изменения способа введения (внутривенно каждые 24 ч по 0,1–1,0 мг/кг/ч).

Целесообразность в/в введения больших объемов солевого раствора альбумина для повышения его концентрации в крови и улучшения ответа на диуретики у больных с нефротическим синдромом и отеками в настоящее время подвергается сомнению. Это связано с быстрым выходом введенного альбумина в интерстициальную ткань и его экскрецией с мочой, а также с тем, что дополнительная нагрузка натрием при инфузии солевого раствора альбумина несопоставимо больше, чем его выведение с мочой. Кроме того, инфузия гиперонкотического (20%) раствора альбумина повышает риск развития отека легких и застойной сердечной недостаточности. Поэтому введение альбумина (желательно бессолевого) показано в основном больным с резкой гиповолемией и гипотензией, когда необходимо быстро повысить объем циркулирующей крови и кровяное давление для предотвращения осложнений. Обсуждается возможность и необходимость комбинированного применения бессолевого раствора альбумина с фуросемидом в случаях *резистентности к диуретикам*, т. е. отсутствия эффекта в ответ на внутривенное введение одного или комбинации нескольких групп диуретиков в максимальной дозе [17–19].

У 35% пациентов с нефротическим синдромом развиваются различные тромбозмимические осложнения вследствие потери антитромботических факторов с мочой. Наиболее выраженное нарастание гиперкоагуляции происходит при гипоальбуминемии < 25 г/л. Для профилактики данных осложнений всем пациентам с нефротическим синдромом, особенно при гипоальбуминемии < 25 г/л, сопутствующей интеркуррентной инфекции и/или вынужденном постельном режиме, следует назначать прямые антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) [18, 20].

СКВ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ), что обусловлено как увеличением частоты традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ТФР), так и хроническим воспалением, специфической терапией, в частности длительным приемом ГК [21–23]. Кроме того, наличие ВН у этой группы больных двукратно увеличивает количество атеросклеротических бляшек [24], приводит к нарастанию риска инфаркта миокарда и смерти от КВЗ по сравнению с пациентами с СКВ, но без ВН [25].

Снижение риска КВЗ у пациентов с СКВ и ВН может быть достигнуто воздействием на модифицируемые ТФР, среди которых ожирение, малоподвижный образ жизни, курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, а также с помощью подавления хронического аутоиммунного воспаления (достижение ремиссии ВН), уменьшения дозы ГК до минимально необходимой для поддержания ремиссии ($\text{ПЗ} \leq 7,5$ мг/сут).

Рекомендации практикующему врачу:

- всем пациентам с СКВ, имеющим протеинурию $\geq 0,5$ г/сут, особенно в сочетании с гематурией и/или клеточными цилиндрами, снижением СКФ, должна проводиться биопсия почки с определением класса, степени активности/хронизации нефрита и микроангиопатии. Повторную биопсию следует выполнять при обострении нефрита или ухудшении состояния, резистентности к проводимой иммуносупрессивной или биологической терапии в течение 1 года. Биопсия позволит установить возможное изменение морфологического класса нефрита, степени активности и хронизации, другую возможную патологию;
- терапия рефрактерного нефрита: если в индукционную фазу использовался ЦФ, то его следует заменить на ММФ, и наоборот, если применялся ММФ, то его заменяют на ЦФ, дополнительно вводят РТМ, ВВИГ, при быстро прогрессирующем нефрите проводят плазмаферез, иммуноадсорбцию;
- обязательно назначение гидроксихлорохина в дозе 200–400 мг/сут, применение высоких доз ГК ($\text{ПЗ} 0,5–1$ мг/кг/сут) не более 2 мес, с постепенным их снижением до минимальных при достижении частичного или полного ответа на терапию ($\text{ПЗ} \leq 7,5$ мг/сут);
- симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II при протеинурии $> 0,5$ г/сут и/или АГ, статины — при дислипидемии, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромботических осложнений у пациентов с позитивными антифосфолипидными антителами (АФЛ), антикоагулянты — при нефротическом синдроме с тяжелой гипоальбуминемией (особенно у АФЛ-позитивных пациентов), препараты кальция и витамин D;
- каждые 2–4 нед в течение 2–4 мес после установления диагноза или обострения ВН необходим мониторинг следующих показателей: масса тела, артериальное давление, клинический анализ крови, уровень креатинина, альбумина, дислипидемии, электролитов в сыворотке крови, протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, расчет СКФ. Через 6 мес следует контролировать иммунологические маркеры СКВ: концентрацию С3- и С4-компонентов комплемента, антител к двуспиральной ДНК и антител к С1q-компоненту комплемента. Более информативным пре-

ЛЕКЦИЯ

диктором обострения нефрита являются не абсолютные значения перечисленных показателей, а их изменение в динамике. При достижении полного или частичного ответа мониторинг проводится каждые 3–6 мес;

- профилактика модифицируемых ТФР: контроль массы тела, соблюдение гипопищевой диеты, отказ от курения, возобновление физической активности при достижении частичного или полного ответа на терапию ВН;

- проведение эхокардиографии 1 раз в 12 мес. При этом следует обращать внимание не только на характерные для СКВ изменения (возможный перикардит, эндокардит), но и на ранние предикторы хронической сердечной недостаточности (гипертрофия миокарда левого желудочка, диастолическая дисфункция миокарда, дилатация левого предсердия). При их обнаружении, показаны консультация и динамическое наблюдение у кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, redaktory. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
2. Boumpas DT. EULAR recommendations for lupus nephritis: balancing efficacy vs toxicity, pitfalls, and challenges. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
3. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857–60.
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521–30.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241–50.
6. Раденска-Лоповок СГ. Люпус-нефрит. Что нового в морфологической диагностике? Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):27–30. [Radenska-Lopovok SG. Lupus nephritis: What new is in morphological diagnosis? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):27–30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-532
7. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):195–205. Epub 2007 May 15.
8. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):797–808. doi: 10.1002/acr.21664.
9. Houssiau FA. Treatment of lupus nephritis: old and new approaches. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
10. Moroni G. Clinical and laboratory features of lupus nephritis and prognostic factors. Proceedings of the VI-th EULAR Scientifically Endorsed Course on SLE. Pisa; 2013.
11. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940. Epub 2012 Jul 31.
12. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV, et al. Treat-to-Target SLE recommendations from the international task force and russian experts' commentaries. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):9–16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-9-16
13. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии. Москва: Ассоциация ревматологов России; 2013. Доступно по ссылке: <https://rheumatolog.ru/science/klinicheskije-rekomendacii/> [Federal guidelines for the rheumatology. Moscow: Russian Association of Rheumatology; 2013. Available from: <https://rheumatolog.ru/science/klinicheskije-rekomendacii/> (In Russ.)]
14. Соловьев СК. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологической практике. Доктор.Ру. 2012;2(70):63–6. [Solov'ev SK. Intravenous immunoglobulin in rheumatology practice. *Doktor.Ru*. 2012;2(70):63–6. (In Russ.)].
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy — United States, 1985–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Jun 25;48(24):518–21.
16. Соловьев СК, Асеева ЕА, Торгашина АВ. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний. Русский медицинский журнал. 2010;18(11):748–51. [Solov'ev SK, Aseeva EA, Torgashina AV. Intensified therapy of autoimmune rheumatic diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(11):748–51. (In Russ.)].
17. Козловская Л, Бобкова И, Фомин В. Почечные отеки: механизмы развития, принципы лечения. Врач. 2010;(6):14–6. [Kozlovskaya L, Bobkova I, Fomin V. Renal edema: mechanisms of development, principles of treatment. *Vrach*. 2010;(6):14–6. (In Russ.)].
18. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Feb;13(1):45–50. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00890.x.
19. Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies. *Cells*. 2015 Oct 7;4(4):622–30. doi: 10.3390/cells4040622.
20. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int*. 1994 Aug;46(2):287–96.
21. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, et al. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jun;69(6):849–856. doi: 10.1002/acr.23018. Epub 2017 May 9.
22. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1841–1849. doi: 10.3899/jrheum.161121. Epub 2017 Nov 1.
23. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(5):4–12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskie arkhiv*. 2016;88(5):4–12. (In Russ.)].
24. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, –A matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. *PLoS One*. 2017 Apr 17;12(4):e0174572. doi: 10.1371/journal.pone.0174572. eCollection 2017.
25. Hermansen ML, Lindhardt J, Torp-Pedersen C, et al. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May 1;56(5):709–715. doi: 10.1093/rheumatology/kew475.

Поступила 17.09.2018

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.

Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой

Торгашина А.В., Соловьев С.К.

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

Т-регуляторные (Т-рег) клетки — субпопуляция CD4+ лимфоцитов, поддерживающая ауто толерантность организма путем подавления активности аутореактивных лимфоцитов. Существует гипотеза, что дефекты функций или снижение количества Т-рег-клеток лежат в основе патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний. В статье рассмотрены основные особенности фенотипа Т-рег-клеток. Обсуждаются количество Т-рег-клеток как в периферической крови, так и в пораженных органах при системной красной волчанке, а также динамика уровня и функциональных способностей различных субпопуляций Т-рег-клеток на фоне иммуносупрессивной терапии. Кроме того, представлены различные подходы к использованию Т-рег-лимфоцитов в терапии аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: Т-регуляторные клетки; системная красная волчанка; цитокины.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для ссылки: Торгашина АВ, Соловьев СК. Особенности Т-регуляторных клеток у больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):9–15.

Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus

Torgashina A.V., Solovyev S.K.

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

Regulatory T cells (Tregs) is a CD4+ lymphocyte subpopulation that maintains autotolerance by suppressing the activity of autoreactive lymphocytes. There is a hypothesis that functional defects or a smaller number of Tregs underlie the pathogenesis of a number of autoimmune diseases. The paper considers the main features of the phenotype of Tregs. It discusses the number of Tregs in both peripheral blood and affected organs in systemic lupus erythematosus, as well as the time course of changes in the level and functional abilities of different subpopulations of Tregs during immunosuppressive therapy. In addition, the paper presents various approaches to using Treg lymphocytes in the therapy of autoimmune diseases.

Keywords: regulatory T cells, systemic lupus erythematosus, cytokines.

Contact: Anna Vasilyevna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For reference: Torgashina AV, Solovyev SK. Specific features of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):9–15.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-9-15

Фундаментальным свойством иммунной системы является иммунная толерантность — способность распознавать собственные антигены без развития эффекторных реакций против них. Из огромного количества лимфоцитов, постоянно образующихся в костном мозге и тимусе, 15–20% являются аутореактивными. За прошедшие полвека в ходе экспериментов были обнаружены как клеточные, так и молекулярные механизмы, позволяющие уничтожать или инактивировать аутореактивные лимфоциты в лимфоидных органах и на периферии [1].

Развитие Т-регуляторных (Т-рег) клеток.

Фенотипические особенности

В середине 90-х годов выявлена субпопуляция Т-клеток, способная предотвратить развитие системного аутоиммунного заболевания у грызунов после тимэктомии. По некоторым данным, в тимусе постоянно образуются специфические CD4+ Т-лимфоциты, обладающие супрессорными свойствами. При выполнении тимэктомии сразу после рождения процесс образования этих клеток прекращается, в то

время как аутореактивные Т-лимфоциты спонтанно активируются, что приводит к развитию полиорганной аутоиммунной патологии (тиреоидит, гастрит, орхит, простатит и сиаалодинит). Совершенствование молекулярных методов исследования позволило идентифицировать Т-рег-клетки — немногочисленную субпопуляцию, составляющую лишь 1% CD4+ периферических Т-лимфоцитов человека [2].

Более точное определение Т-рег-клеток стало возможным после исследования молекулы CD25 — α-цепи рецептора интерлейкина (ИЛ) 2. ИЛ2 признан ключевым фактором роста и выживаемости Т-рег-клеток. При нейтрализации ИЛ2 моноклональными антителами количество CD4+CD25+ Т-рег-клеток снижается, что провоцирует развитие аутоиммунной патологии у грызунов [3]. Таким образом, CD25+ принято считать маркером функциональной активности Т-рег-клеток. До некоторых пор лучшим маркером для определения этих клеток являлась экспрессия ядерного фактора транскрипции FOXP3 (forkhead box protein 3), который регулирует работу определенных генов и тем самым синтез кодируемых ими белков. Мутация в гене

FOXP3 у человека является причиной тяжелого аутоиммунного заболевания, проявляющегося полиэндокринопатией, энтеропатией и развитием аллергии. Перенос FOXP3 с помощью ретровирусов обычным CD4+CD25- Т-лимфоцитам превращает их в Т-рег-подобные клетки фенотипически и функционально [2].

Все Т-рег-клетки происходят из CD4+ Т-лимфоцитов и подразделяются на две субпопуляции: естественные Т-рег, формирующиеся в тимусе (тТ-рег) и Т-рег, формирующиеся на периферии (пТ-рег). Развитие тТ-рег-клеток происходит в тимусе из предшественников Т-рег-клеток путем положительной селекции и требует внеклеточного сигнала TCR, TGFb и др. Исходно эта субпопуляция определяется экспрессией α -цепи рецептора ИЛ2 (CD25) [4]. Вследствие миграции из тимуса и поляризации TCR, TGFb и интерлейкина (ИЛ) 2 наивные Т-рег-клетки пролиферируют и дифференцируются в Т-рег-клетки памяти, которые активно перемещаются на периферию для подавления иммунной реакции против аутоантигенов [5]. ПТ-рег-клетки обладают такой же супрессивной способностью, как и тТ-рег-клетки *in vitro* и *in vivo* [6]. Принято считать, что пТ-рег-клетки участвуют в основном в поддержании толерантности слизистых оболочек, в то время как тТ-рег-клетки важны для общей иммунной толерантности. В настоящее время недостаточно специфических маркеров для отличия тТ-рег- и пТ-рег-клеток.

Известно, что активированные эффекторные Т-лимфоциты человека временно также экспрессируют некоторое количество FOXP3 [7], это обуславливает необходимость поиска дополнительных маркеров для определения Т-рег-клеток. Экспрессия FOXP3 одновременно с высокой экспрессией CD25 в значительной степени идентифицирует чистую популяцию Т-рег-клеток, однако для исключения обычных активированных Т-клеток было предложено учитывать дополнительные особенности Т-рег-клеток, такие как отсутствие на них маркеров CD49d [8] или CD127 (рецептора ИЛ7) [9]. Таким образом, Т-рег-клетки экспрессируют FOXP3, CD25, CTLA4, GITR, CD39 и CD73 наряду с низким уровнем ИЛ7R α (CD127) [10]. Сообщается, что некоторые FOXP3+ клетки периферической крови являются фенотипически наивными (CD45RA+) и не обладают супрессирующей способностью, в то время как другие FOXP3+ представляют собой Т-рег-клетки памяти (CD45RA-) [11]. М. Miyara и соавт. [12] показали, что человеческие FOXP3+CD4+ Т-клетки могут быть разделены на три функционально и фенотипически отдельные субпопуляции: CD45RA+FOXP3low – наивные, покоящиеся Т-рег-клетки, CD45RA-FOXP3high – активированные Т-рег-клетки (оба подтипа способны к супрессии *in vitro*) и несупрессирующие CD45RA-FOXP3low Т-рег-клетки (неТ-рег), секретирующие цитокины. Кроме общепринятых Т-рег-клеток, недавно были описаны CD4+FOXP3- Т-рег-клетки 1-го типа, экспрессирующие ИЛ10 и обладающие выраженной иммуносупрессивной активностью [13].

Т-рег-клетки супрессируют активацию и пролиферацию CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (НК-клетки), В-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток *in vitro* и *in vivo*. Эффекторные функции подавляются контакт-зависимым образом при межклеточном взаимодействии. Цитокины ИЛ10 и трансформирующий ростовой фактор I (TGFI), секретируемые Т-рег-клетками, подавляют активность макрофагов и пролиферацию лимфоцитов, а

гранзим А и В и перфорин вызывают лизис эффекторных клеток [14]. Кроме того, Т-рег-клетки способны уменьшать цитотоксичность НК-клеток, продукцию ими интерферона γ и продукцию антител В-лимфоцитами [15].

Т-рег у больных системной красной волчанкой (СКВ)

СКВ – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся активацией В-клеток и потерей толерантности иммунной системы больного к собственным антигенам, ведущей к образованию аутоантител и иммунокомплексному поражению тканей [16]. Иммунный ответ против аутоантигенов индуцирует продукцию аутоантител и отложение иммунных комплексов в тканях, что вызывает активацию комплемента, аккумуляцию нейтрофилов, моноцитов и аутореактивных лимфоцитов [17]. Гиперактивность Т- и В-лимфоцитов при СКВ многие исследователи объясняют снижением количества Т-рег-клеток или нарушением их функционирования.

Содержание и функции Т-рег-клеток при СКВ в последние годы изучались во многих работах, однако получены противоречивые результаты.

Количество и функции Т-рег-клеток могут варьироваться в зависимости от стадии заболевания, развития обострений и терапевтических вмешательств. Кроме того, расхождения возникают из-за различий в методиках получения истинных Т-рег-клеток из-за отсутствия уникального маркера или комбинации маркеров для их идентификации и выделения. В таблице представлены результаты последних исследований Т-рег-клеток у больных СКВ.

В настоящее время наиболее изученной субпопуляцией Т-рег-лимфоцитов являются CD4+CD25highFOXP3+. Было показано, что количество CD4+CD25+ клеток у детей с СКВ снижено, причем степень этого снижения коррелировала с активностью заболевания по SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и уровнем антител к двуспиральной ДНК [18]. Аналогичные закономерности прослеживаются и у взрослых пациентов с СКВ [19, 20].

В немногочисленных исследованиях оценивалась динамика количества Т-рег-клеток у больных СКВ на фоне различной иммуносупрессивной терапии. Так, С. Prado и соавт. [21] изучали действие дексаметазона на активированные лимфоциты и генерированные *in vitro* Т-рег-клетки, а также регуляторную активность CD4+CD25high-клеток у больных СКВ, получающих и не получающих терапию глюкокортикоидами (ГК). Дексаметазон *in vitro* существенно повышал экспрессию FOXP3, однако этот эффект, к сожалению, не сопровождался увеличением регуляторной активности. Это наблюдение подтверждено тем, что антипролиферативная активность CD4+CD25high-клеток у больных СКВ, получавших ГК, также не повышалась [21]. К. Tselios и соавт. [22] выявили значительное увеличение количества Т-рег-клеток у больных с волчаночным нефритом после четырех пульсовых введений циклофосфана (ЦФ), что коррелировало со снижением активности нефрита и уровнем протеинурии. Однако в этом исследовании не изучено количество Т-рег-клеток до начала иммуносупрессивной терапии.

Более удачный дизайн использован в исследовании Л. Ма и соавт. [23], в котором уровень Т-рег-клеток различных субпопуляций исследован у 23 больных СКВ при установлении диагноза до начала терапии. Обнаружено значительное снижение количества CD4+CD25+FOXP3+ и CD4+CXCR5+FOXP3+

ОБЗОРЫ

Анализ субпопуляций Т-рег-клеток при СКВ

Источник	Субпопуляция Т-рег-клеток	Уровень Т-рег-клеток	Супрессивные функции	Клинические корреляции
Z. Dai и соавт., 2009 [51]	CD4+ NKG2D+ Продукующие ИЛ10 и TGFβ	Повышен	Норма	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI
X. Pan и соавт., 2014 [37]	CD45RA+FOXP3low Наивные Т-рег-клетки	Повышен у больных с высокой активностью СКВ	Снижены	Прямая корреляция с активностью по SLEDAI и уровнем антител к ДНК
A. Golding и соавт., 2013 [52]	FOXP3+Helios+ Т-рег-клетки, не продуцирующие цитокины	Повышен у больных с высокой активностью СКВ, по сравнению с неактивной стадией СКВ и со здоровыми лицами	–	Прямая корреляция с активностью по SLEDAI
L. Ma и соавт., 2013 [23]	CD4+CD25+FOXP3+CD4+ +CXCR5+FOXP3+ CD4+CD25-FOXP3+	Снижен Повышен	–	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI. Прямая корреляция с активностью по SLEDAI, СОЭ, С3-компонентом комплемента
T. Alexander и соавт., 2013 [53]	FOXP3+ Helios+	Повышен	Повышены по сравнению с FOXP3+ Helios-Т-рег-клетками	Прямая корреляция с активностью
G. Nocentini и соавт., 2014 [35]	CD4+CD25low/-GITR+ CD4+CD25highGITR-	Повышено у больных в стадии ремиссии. Низкое количество независимо от степени активности СКВ	Высокая ингибиторная активность. Слабая регуляторная активность	Нет
N. El-Maraghy и соавт., 2018 [54]	CD4+CD25-FOXP3+	Повышен по сравнению с контрольной группой	–	Прямая корреляция с активностью СКВ и продолжительностью заболевания, наличием поражений почек и гематологических изменений
M. Zabinska и соавт., 2016 [55]	CD4+CD2+CD127- CD4+CD25+FOXP3+	Снижен Снижен	–	Обратная корреляция с активностью по SLEDAI
M. Vitales-Noyola и соавт., 2017 [56]	CD4+CD69+	Повышен	Снижена	Нет
H.L. Silva-Neta и соавт., 2018 [57]	CD4+FOXP3highCD45RA- Активированные Т-рег-клетки CD4+CD45RA-FOXP3low неТ-рег-клетки	Снижен Повышен	– Не имеют	Обратная корреляция с активностью СКВ

Т-рег-клеток на фоне уменьшения концентрации ИЛ10, в то время как количество CD4+CD25-FOXP3+ Т-клеток было повышенным. Наименьшие концентрации Т-рег-клеток отмечались у серопозитивных по антителам к ДНК больным. Назначение больным лефлуномида, метотрексата (МТ) и преднизолона корректировало дисбаланс Т-рег-клеток и повышало концентрацию ИЛ10 у больных с хорошим эффектом лечения. М. Prete и соавт. [24] у 20 больных СКВ оценивали динамику количества Т-рег-клеток на фоне анти-В-клеточной терапии белимумабом (полностью гуманизированные моноклональные антитела к фактору активации В-лимфоцитов). Под влиянием такой терапии в течение 6 мес нормализовалось соотношение Т-рег/Th17, т. е. увеличилось количество Т-рег-клеток и снижалось количество Th17-клеток. Восстановление соотношения Т-рег/Th17-клеток ассоциировалось с уменьшением ежедневной дозы преднизолона и активностью заболевания [24].

В то же время, по мнению ряда авторов [25, 26], количество CD4+ Т-регуляторных клеток, экспрессирующих CD25+ и/или FOXP3, не меняется или даже повышено [27, 28] у больных СКВ по сравнению со здоровыми лицами. Противоречивость результатов можно объяснить отсутствием четких маркеров фенотипа Т-рег-клеток. CD25+ — уникальный маркер как активированных CD4+ Т-клеток так и Т-рег-клеток, поэтому особенно важно отделить CD25high-клетки от CD25low, что крайне сложно сделать методом флуоресценции. В тех случаях, когда в качестве маркера Т-рег-клеток используется только CD25, CD25high Т-рег-клетки могут быть контаминированы CD25low-эффекторными Т-клетками, что приводит к неточным результатам.

В некоторых исследованиях обсуждается особая субпопуляция Т-рег-клеток, которые не экспрессируют поверхностные молекулы CD25+. CD4+CD25-FOXP3+ клетки имеют фенотипические характеристики, близкие к таковым традиционных Т-рег-клеток, и обладают более низкой, но все же существенной супрессивной активностью [29]. У больных СКВ обнаружено увеличение количества CD4+CD25-FOXP3+ клеток. Оно было максимальным у пациентов с поражением почек и ассоциировалось с терапией ЦФ, в то время как использование гидроксихлорохина, МТ, микрофенолата мофетила и даже преднизолона не влияло на количество клеток. В моче больных волчаночным нефритом также отмечалось повышение содержания CD4+CD25-FOXP3+ клеток в зависимости от уровня протеинурии. Концентрация FOXP3 мРНК в моче коррелировала с индексом гистологической активности нефрита. У больных, не ответивших на лечение, концентрация FOXP3 мРНК в моче была выше, чем у достигших ремиссии [30]. Обсуждалась роль этого показателя в качестве неинвазивного маркера активности волчаночного нефрита. Вероятно, повышение уровня CD25-FOXP3+ Т-рег-клеток является компенсаторным в связи со снижением содержания CD25highFOXP3+ Т-рег-клеток у больных с высокой активностью СКВ [31]. Существует гипотеза, согласно которой субпопуляция CD4+CD25-FOXP3+ в периферической крови при СКВ представляет собой резервуар CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег-клеток. В условиях активации аутоиммунного ответа эти клетки могут быть задействованы для образования истинных CD4+CD25+FOXP3+ Т-рег-клеток с целью более эффективного подавления аутореактивных лимфоцитов и восстановления гомеостаза [32].

Уровень Т-рег-клеток был исследован в том числе в ткани биоптата почек у больных волчаночным нефритом. С помощью иммуногистохимии обнаружена более выраженная экспрессия Foxp3+ в биоптатах в случаях активного пролиферативного нефрита по сравнению с таковыми при нефрите с минимальными изменениями [33]. Столь высокая экспрессия маркера в пораженном органе может отражать увеличение количества Т-рег-клеток, необходимое для контроля аутореактивного процесса.

Интересно, что у больных с активной СКВ наблюдается повышение содержания фракции CCR6+ клеток и снижение уровня CD27+ среди CD4+CD25++ Т-рег-клеток, что может отражать нарушения хоминга или функциональной активности Т-рег. Увеличение количества CCR6+CD4+CD25++ Т-клеток связано с повышением их содержания в пораженных органах и тканях при СКВ [34]. Кроме того, обнаружено, что количество CD4+FOXP3+ Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате биоптата кожи при СКВ не отличалось от такового при других воспалительных заболеваниях (псориаз, атопический дерматит).

Т-рег-клетки экспрессируют большое количество GITR (глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухолей, ФНО), в то время как остальные Т-клетки экспрессируют низкий уровень маркера, который повышается только при активации. Не так давно были описаны CD4+CD25low/-GITR+ Т-лимфоциты, экспрессирующие различные маркеры Т-рег-клеток (FOXP3, CTLA4, TGFβ и ИЛ10) и обладающие регуляторной активностью. Уровень этих клеток повышен у 50% больных в неактивной стадии СКВ. В ходе функциональных экспериментов установлено, что CD4+CD25low/-GITR+ Т-лимфоциты обладают высокой подавляющей активностью в отношении аутологических клеток в отличие от CD4+CD25highGITR-. Супрессия, опосредованная этими клетками, осуществляется с помощью ИЛ10 и TGFβ и не зависит от межклеточного взаимодействия [35].

Поскольку известно, что как CD25, так и FOXP3 могут экспрессироваться активированными эффекторными клетками, для выделения истинной субпопуляции Т-рег-клеток используется комбинация маркеров CD25 и CD45RA или CD45RA. Данные маркеры позволяют выделить наивные Т-рег-, активированные Т-рег- и FOXP3+ неТ-рег-клетки. При применении подобной тактики в исследовании не обнаружено снижения количества Т-рег-клеток у больных СКВ ни в зависимости от активности заболевания, ни по сравнению со здоровыми донорами. Вместе с тем уровень активированных неТ-рег-клеток был повышен у больных с высокой активностью СКВ [36]. При анализе маркеров CD45RA и FOXP3 другими авторами описано увеличение содержания наивных Т-рег- и неТ-рег-клеток у больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами на фоне снижения уровня активных Т-рег-клеток [12]. Х. Рап и соавт. [37] также наблюдали повышение количества наивных Т-рег- и неТ-рег-клеток у больных СКВ при обострении по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с ремиссией, в то же время эти авторы не выявили изменения частоты выявления активных Т-рег-клеток в этих группах. Кроме того, только количество наивных Т-рег-клеток коррелировало с активностью заболевания.

Таким образом, сразу в трех независимых исследованиях отмечены повышение уровня наивных Т-рег-клеток

у больных с высокой активностью СКВ по сравнению со здоровыми лицами и высокий процент неТ-рег-клеток у больных с обострением по сравнению с больными, имеющими ремиссию. В этих исследованиях, по мнению их авторов, продемонстрирована наиболее удачная и воспроизводимая различными лабораториями стратегия определения Т-рег-клеток.

Влияние провоспалительных цитокинов на Т-рег-клетки

Полученные данные свидетельствуют о том, что при СКВ не отмечается стойкого снижения уровня большинства субпопуляций Т-рег-клеток, их супрессивная функция также существенно не нарушена. В последнее время все активнее обсуждается дисбаланс между эффекторными клетками и Т-рег-клетками при аутоиммунных заболеваниях. Т-рег-клетки у больных СКВ не в состоянии контролировать избыточную активацию Т- и В-лимфоцитов [38]. Это связано с особенностями взаимодействия Т-рег-клеток с другими иммунными клетками в воспалительной среде. Так, при СКВ отмечается дефицит ИЛ2. Введение экспериментальным животным ИЛ2 восстанавливало пропорции Т-рег- и эффекторных Т-лимфоцитов и препятствовало прогрессированию волчанки у мышей NZBxNZW и MRL/lpr [39]. У некоторой части доброкачественных тТ-рег-клеток с деметилированным TSDR в локусе FOXP3 также снижается активность FOXP3 во время воспалительного аутоиммунного ответа, таким образом, эти клетки приобретают характеристики эффекторных Т-клеток [40]. Дополнительное введение ИЛ2 или ИЛ2-анти-ИЛ2-комплексов восстанавливает экспрессию FOXP3. Таким образом, дефицит ИЛ2, характерный для СКВ, может привести к нестабильности Т-рег-клеток [39]. Прочие цитокины, такие как ИЛ6, ФНО α и ИЛ21, могут, с одной стороны, снижать функциональные способности Т-рег-клеток, а с другой — делать эффекторные Т-клетки более устойчивыми к действию Т-рег-клеток. К примеру, у пациентов с СКВ снижено количество сывороточного TGF β , который запускает образование Т-рег-клеток. Передача сигналов TGF β необходима не только для периферической индукции Т-рег-клеток, секреция TGF β также является одним из механизмов, посредством которых Т-рег-клетки подавляют пролиферацию Т-клеток CD4+ и продуцирование В-клетками иммуноглобулинов [41]. У больных СКВ наблюдается нарушение баланса между Th17- и Т-рег-клетками, важную роль в поддержании которого играет ИЛ6. Сильная ИЛ6-опосредованная активация STAT3 приводит к появлению эффекторных Т-клеток CD4+, устойчивых к супрессии Т-рег-клетками [42]. В присутствии ИЛ6 наивные CD4+ Т-лимфоциты дифференцируются в Th17-клетки вместо Т-рег-клеток [43]. ИЛ6 вместе с ИЛ1 индуцирует деградацию FOXP3, что подавляет регуляцию Т-рег-клеток [44]. Высокие концентрации ИЛ6 в сыворотке крови и моче у больных СКВ коррелируют с активностью заболевания. Блокада ИЛ6 у мышей значительно увеличивает экспрессию FOXP3 и препятствует развитию заболевания [45]. Повышенная экспрессия ИЛ6 поддерживается эстрогенами и, соответственно, характерна преимущественно для женщин, что может объяснить большую предрасположенность женщин к развитию СКВ [46]. Таким образом, Т-рег-лимфоциты при СКВ не

подавляют избыточные аутоиммунные реакции из-за измененной провоспалительной среды, с одной стороны, и низкого уровня ИЛ2 — с другой.

Т-рег-клетки в терапии аутоиммунных заболеваний

По мере изучения роли Т-рег-клеток при аутоиммунных заболеваниях предпринимаются различные попытки использовать их для лечения больных. Известно, что ИЛ2 имеет важное значение для дифференцировки и функционирования Т-рег-клеток. Дефицит продукции ИЛ2 у больных СКВ может способствовать нарушению толерантности к аутоантигенам. Высказано предположение, что низкие дозы ИЛ2, вводимые больному СКВ, смогут улучшить течение заболевания. Данному методу терапии посвящено несколько исследований, в которых продемонстрировано, что подкожные введения ИЛ2 в дозе 1–1,5 $\times 10^6$ МЕ в течение нескольких дней приводят к увеличению содержания Т-рег-клеток и снижению уровня эффекторных Th17-лимфоцитов в периферической крови, а также активности заболевания по SLEDAI у 80% больных минимум на четыре пункта [47]. Применение ИЛ2 в лечебных целях осложняется очень коротким периодом его полувыведения (около 5–7 мин), в связи с чем разрабатываются новые формы ИЛ2: например, ИЛ2, модифицированный с полиэтиленгликолем, или человеческие ИЛ2-анти-ИЛ2-иммунные комплексы, которые обладают более длительным периодом полувыведения и способствуют продолжительной пролиферации и активации Т-рег-клеток. Кроме того, использование наночастиц ИЛ2, меченных антителами, распознающими специфические ткани, позволяет добиться более адресной доставки препарата [48].

Адаптивный перенос размноженных *ex vivo* Т-рег-клеток обсуждается при таких заболеваниях, как сахарный диабет 1-го типа, реакция «трансплантат против хозяина». Ранее сообщалось об эффективности использования данного метода на мышинных моделях СКВ [49]. Недавно инициировано исследование введений аутологичных Т-рег-клеток у больных СКВ (NCT02428309) [48].

Предложена стратегия лечения SLE, которая сочетает в себе иммунотерапию на основе Т-рег-клеток с традиционной иммуносупрессией. Так, подавление экспрессии патогенных клеток ЦФ перед переносом Т-рег-клеток значительно увеличивает выживаемость (NZBxNZW) мышей F1 [50]. Нарращивание количества Т-рег-клеток *in vivo* с помощью ИЛ2 или ИЛ2/ИЛ2mAb-комплексов или терапия Т-рег-клетками в комбинации с ИЛ2 также могут иметь терапевтические перспективы при СКВ, хотя эффективность и безопасность такого подхода еще необходимо установить.

Таким образом, одной из главных задач, которые предстоит решить, является более точное определение Т-рег-клеток человека. Для этого необходимо использовать коэкспрессию CD25 и FOXP3 в комбинации с деметилированным участком Т-рег (TSDR). Кроме того, проводится дальнейшее изучение разнообразных Т-рег-специфических маркеров, анализ различных подмножеств в популяции Т-рег-клеток, таких как CXCR5+FOXP3+ и CD161+FOXP3+ Т-рег-клетки, что поможет определить их роль и потенциальную терапевтическую ценность при СКВ.

1. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol.* 2005 Apr;6(4):331-7.
2. Sakaguchi S. Regulatory T cells: history and perspective. *Methods Mol Biol.* 2011; 707:3-17. doi: 10.1007/978-1-61737-979-6_1.
3. Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med.* 2005 Mar 7;201(5):723-735.
4. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995 Aug 1; 155(3):1151-64.
5. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009 Jun 19;30(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
6. Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁺ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003 Dec 15;198(12):1875-86.
7. Ramsdell F, Ziegler SF. FOXP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol.* 2014 May; 14(5):343-9. doi: 10.1038/nri3650. Epub 2014 Apr 11.
8. Kleinewietfeld M, Starke M, Di Mitri D, et al. CD49d provides access to «untouched» human Foxp3⁺ Treg free of contaminating effector cells. *Blood.* 2009 Jan 22;113(4):827-36. doi: 10.1182/blood-2008-04-150524. Epub 2008 Oct 21.
9. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med.* 2006 Jul 10;203(7):1693-700. Epub 2006 Jul 3.
10. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells. *J Exp Med.* 2006 Jul 10; 203(7):1701-11. Epub 2006 Jul 3.
11. Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12): 849-59. doi: 10.1038/nri2889.
12. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity.* 2009 Jun 19;30(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
13. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature.* 1997 Oct 16;389(6652):737-42.
14. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity.* 2004 Oct;21(4):589-601.
15. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 2005 Oct 1;175(7):4180-3.
16. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008].
17. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Nov 22; 12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186.
18. Lee HY, Hong YK, Yun HJ, et al. Altered frequency and migration capacity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):789-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken108. Epub 2008 Apr 3.
19. Xing Q, Wang B, Su H, et al. Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012 Apr;32(4):949-58. doi: 10.1007/s00296-010-1771-0. Epub 2011 Jan 18.
20. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, et al. Reduced number and function of CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:113-9.
21. Prado C, Gomez J, Lopez P, et al. Dexamethasone upregulates FOXP3 expression without increasing regulatory activity. *Immunobiology.* 2011 Mar;216(3):386-92. doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.013. Epub 2010 Jul 27.
22. Tselios K, Sarantopoulos A, Gkoukoulas I, et al. Increase of peripheral T regulatory cells during remission induction with cyclophosphamide in active systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2014 Sep;17(7):790-5. doi: 10.1111/1756-185X.12500.
23. Ma L, Zhao P, Jiang Z, et al. Imbalance of different types of CD4⁺forkhead box protein 3 (FoxP3)+T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2013 Dec;174(3):345-55. doi: 10.1111/cei.12189.
24. Prete M, Leone P, Frassanito MA, et al. Belimumab restores Treg/Th17 balance in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Oct;27(12): 1926-1935. doi: 10.1177/0961203318797425. Epub 2018 Sep 4.
25. Yates J, Whittington A, Mitchell P, et al. Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jul;153(1):44-55. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03665.x. Epub 2008 May 23.
26. Zhang B, Zhang X, Tang FL, et al. Clinical significance of increased CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells in patients with new onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1037-40. doi: 10.1136/ard.2007.083543. Epub 2008 Jan 16.
27. Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol.* 2008 May;127(2): 151-7. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.010. Epub 2008 Mar 4.
28. Yan B, Ye S, Chen G, et al. Dysfunctional CD4⁺, CD25⁺ -regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum.* 2008 Mar;58(3):801-12. doi: 10.1002/art.23268.
29. Bonelli M, Göschl L. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells: a marker for lupus nephritis? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R104.
30. Wang G, Lai FM. Urinary FOXP3 mRNA in patients with lupus nephritis: relation with disease activity and treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jul; 48(7):755-60. doi: 10.1093/rheumatology/kep074. Epub 2009 May 20.
31. Suen J, Chiang BL. CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T-cells in human systemic lupus erythematosus. *J Formos Med Assoc.* 2012 Sep;111(9):465-70. doi: 10.1016/j.jfma.2012.05.013. Epub 2012 Aug 28.
32. Yan B, Liu Y. The Nature of Increased Circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Novel Hypothesis. *Open Rheumatol J.* 2009 Jun 9;3:22-4. doi: 10.2174/1874312900903010022.
33. Shakweer MM, Behairy M. Value of Foxp3 expressing T-regulatory cells in renal tissue in lupus nephritis; an immunohistochemical study. *J Nephropathol.* 2016 Jul; 5(3):105-10. doi: 10.15171/jnp.2016.19. Epub 2016 Jul 2.
34. Yamazaki T, Yang XO, Chung Y, et al. CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells. *J Immunol.* 2008 Dec 15;181(12):8391-401.
35. Nocentini G, Alunno A, Pettillo MG, et al. Expansion of regulatory GITR⁺CD25^{low}/-CD4⁺ T cells in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R444.
36. Schmidt A, Rieger CC. Analysis of FOXP3⁺ regulatory T cell subpopulations in peripheral blood and tissue of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Res.* 2017 Apr;65(2):551-563. doi: 10.1007/s12026-017-8904-4.
37. Pan X, Yuan X, Zheng Y, et al. Increased

- CD45RA+FoxP3low Regulatory T Cells with Impaired Suppressive Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2014 Mar 31;9(3):e93324. doi: 10.1371/journal.pone.0093324. eCollection 2014.
38. Dolff S, Bijl M, Huitema MG, et al. Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2011 Nov;141(2):197-204. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.005. Epub 2011 Aug 16.
39. Humrich JY, Morbach H, Undeutsch R, et al. Homeostatic imbalance of regulatory and effector T cells due to IL-2 deprivation amplifies murine lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 5;107(1):204-9. doi: 10.1073/pnas.0903158107. Epub 2009 Dec 14.
40. Bailey-Bucktrout SL, Martinez-Llordella M, Zhou X, et al. Self-antigen-Driven Activation Induces Instability of Regulatory T Cells during an Inflammatory Autoimmune Response. *Immunity*. 2013 Nov 14;39(5):949-62. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.016.
41. Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol*. 2004 Jan 15;172(2):834-42.
42. Goodman WA, Young AB, McCormick TS, et al. Stat3 phosphorylation mediates resistance of primary human T cells to regulatory T cell suppression. *J Immunol*. 2011 Mar 15;186(6):3336-45. doi: 10.4049/jimmunol.1001455. Epub 2011 Feb 9.
43. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830-5. doi: 10.1002/eji.201040391.
44. Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity*. 2008 Jul 18;29(1):44-56. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.007. Epub 2008 Jun 26.
45. Mao X, Wu Y, Diao H, et al. Interleukin-6 promotes systemic lupus erythematosus progression with Treg suppression approach in a murine systemic lupus erythematosus model. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1585-93. doi: 10.1007/s10067-014-2717-9. Epub 2014 Jun 15.
46. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004. Epub 2014 May 2.
47. He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016 Sep;22(9):991-3. doi: 10.1038/nm.4148. Epub 2016 Aug 8.
48. Mizui M, Tsokos GC. Targeting Regulatory T Cells to Treat Patients with Systemic Lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018 Apr 17;9:786. doi: 10.3389/fimmu.2018.00786. eCollection 2018.
49. Scalapino KJ, Tang Q, Bluestone JA, et al. Suppression of disease in New Zealand Black/New Zealand white lupus-prone mice by adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1451-9.
50. Weigert O, von Spee C, Undeutsch R, et al. CD4+Foxp3+ regulatory T cells prolong drug-induced disease remission in (NZBxNZW) F1 lupus mice. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 27;15(1):R35. doi: 10.1186/ar4188.
51. Dai Z, Turtle CJ, Booth GC, et al. Normally occurring NKG2D+CD4+ T cells are immunosuppressive and inversely correlated with disease activity in juvenile-onset lupus. *J Exp Med*. 2009 Apr 13;206(4):793-805. doi: 10.1084/jem.20081648. Epub 2009 Mar 16.
52. Golding A, Hasni S, Golding A, Hasni S. The Percentage of FoxP3+Helios+ Treg Cells Correlates Positively With Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2898-906. doi: 10.1002/art.38119.
53. Alexander T, Sattler A. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 1;72(9):1549-58. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202216. Epub 2012 Dec 21.
54. El-Maraghy N, Ghaly MS, Dessouki O, et al. CD4+CD25-Foxp3+ T cells as a marker of disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):1033-1040. doi: 10.5114/aoms.2016.63597. Epub 2016 Nov 15.
55. Zabinska M, Krajewska M, Koscielska-Kasprzak K, et al. CD4+CD25+CD127 and CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cell Subsets in Mediating Autoimmune Reactivity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Oct; 64(5):399-407. doi: 10.1007/s00005-016-0399-5. Epub 2016 May 7.
56. Viales-Noyola M, Ocegueda-Maldonado B, Nino-Moreno P, et al. Patients with Systemic Lupus Erythematosus Show Increased Levels and Defective Function of CD69+ T Regulatory Cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2513829. doi: 10.1155/2017/2513829. Epub 2017 Sep 6.
57. Silva-Neta HL, Brelaz-de-Castro MCA, Chagas MBO, et al. CD4+CD45RA-FOXP3low Regulatory T Cells as Potential Biomarkers of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Brazilian Patients. *Biomed Res Int*. 2018 Jun 12;2018:3419565. doi: 10.1155/2018/3419565. eCollection 2018.

Поступила 1.11.2018

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.

Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите

Четина Е.В., Маркова Г.А.

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

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, при котором повреждаются разные участки иммунной системы и другие ткани, а также происходит деструкция суставов. Современные способы терапии направлены на подавление воспаления и снижение уровня боли, однако они не влияют на патофизиологические и биохимические механизмы, участвующие в разрушении сустава. Более того, больные РА представляют собой исключительно гетерогенную группу, поэтому не все они одинаково отвечают на лечение. В связи с этим необходима персонализированная терапия. Однако в настоящее время оценка больного, включающая клинические, иммунологические и радиологические показатели, не позволяет предсказать ответ на антиревматическое лечение приблизительно в половине случаев. Тем не менее исследования последних лет свидетельствуют о том, что стратификация больных в соответствии с уровнем провоспалительных генов в крови способна помочь прогнозировать ответ на антиревматическую терапию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; экспрессия генов; китайская традиционная медицина; фактор некроза опухоли α ; интерферон типа 1; стратификация больных; ответ на терапию.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Маркова ГА. Стратификация больных и выбор терапии на основании профилей экспрессии генов в крови при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018;12(4):16–22.

Patient stratification and choice of therapy based on blood gene expression profiles in rheumatoid arthritis

Chetina E.V., Markova G.A.

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

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, in which different parts of the immune system and other tissues are involved and joint destruction also occurs. Current therapy methods are aimed at suppressing inflammation and reducing pain; however, they do not affect the pathophysiological and biochemical mechanisms involved in joint destruction. Moreover, RA patients are an exclusively heterogeneous group, so not all of them respond equally well to treatment. In this regard, there is a need for personalized therapy. However, the patient's assessment, including clinical, immunological, and radiological parameters, does not currently allow the response to anti-rheumatic treatment to be predicted in about half of the cases. Just the same, recent studies suggest that patient stratification according to the blood level of proinflammatory genes can help predict a response to antirheumatic therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; gene expression; traditional Chinese medicine; tumor necrosis factor- α ; type 1 interferon; patient stratification; response to therapy.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Markova GA. Patient stratification and choice of therapy based on blood gene expression profiles in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):16–22.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-16-22

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперплазией синовиальной, инфильтрацией мононуклеарных клеток, эрозией суставного хряща и кости и деструкцией сустава. Синовиальная ткань является основной мишенью патологического процесса, который включает синовиальную гиперплазию и образование паннуса. Дисфункция синовиальной ткани при РА влияет на обмен жидкости между кровеносными сосудами и внутрисуставным пространством, поскольку синовиальная жидкость служит смазкой и вместе с субхондральной костью обеспечивает питание суставного хряща [1]. При РА в синовиальную ткань проникают макрофаги, фибробласты и

активированные лимфоциты. Т-лимфоциты участвуют в продукции многих провоспалительных цитокинов, преимущественно из суперсемейства фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторов роста. Роль В-лимфоцитов связана с продукцией аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [2]. Позднее инвазия суставного хряща и кости происходит вследствие секреции деградирующих ферментов, преимущественно металлопротеиназ матрикса (ММП) [1].

РА является гетерогенным заболеванием. Гетерогенность связана с рядом факторов, включая позитивность по

АЦЦП и/или РФ [3–5], характер течения заболевания [6–8] и различный ответ на терапию [7, 9, 10]. Это свидетельствует об участии разнообразных патофизиологических механизмов. Поэтому эффективность лечения зависит от использования адекватных диагностических тестов и оптимальных биомаркеров для дифференциации различных проявлений заболевания.

Недавно разработаны методы определения профиля экспрессии многочисленных генов (генетический паспорт), которые позволяют получить многостороннее описание изменений в биологических функциях, связанных с заболеванием [11]. Современные достижения в исследовании экспрессии генов при РА с помощью данного метода детально описаны в обзоре A.N. Burska и соавт. [12]. В частности, продемонстрировано, что профилирование экспрессии генов важно для изучения патогенеза РА, идентификации его доклинической фазы, а также прогностических факторов, связанных с прогрессированием заболевания и его тяжестью. Более того, генетический паспорт позволяет различать специфические предикторы ответа на главные терапевтические агенты при РА, такие как метотрексат (МТ) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибиторы ФНО α (иФНО α), ритуксимаб (РТМ), анакинру и тоцилизумаб (ТЦЗ). Между тем генетические паспорта, полученные на чипах, не всегда воспроизводятся и не всегда подтверждаются в других выборках больных РА, часто не воспроизводятся и могут отражать скорее специфический ответ на лекарство, а не патофизиологические механизмы заболевания [12, 13].

Другим подходом к исследованию экспрессии генов при РА является изучение нескольких функционально связанных между собой генов. Поскольку воспаление является ключевым фактором РА, предполагают, что его уровень зависит от гетерогенности больных [14]. Стратификация больных РА в соответствии с низкой и высокой экспрессией провоспалительных генов может способствовать преодолению некоторых из перечисленных проблем.

Экспрессия генов, связанная с уровнем воспаления, как основа для стратификации больных РА

В китайской традиционной медицине (КТМ) больных РА подразделяют в зависимости от характера суставных проявлений на «холодных» и «горячих». Больные, ощущающие холод в суставах и боль, которая облегчается при согревании, называются «холодными» (КТМХ), а отмечающие жар и боль, облегчаемую охлаждением, — «горячими» (КТМГ). Кроме того, чувство жара всегда сочетается с покраснением суставов, указывая на воспаление [15, 16].

Анализ экспрессии генов в CD4⁺ Т-лимфоцитах показал, что у КТМХ- и КТМГ-больных происходит активация уникальных сигнальных путей [17, 18]. Пролiferация Т-лимфоцитов, связанная с повышением экспрессии трансформирующего фактора роста β (ТРФ β), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), активация Wnt- и инсулиновых сигнальных путей характеризуют процессы, происходящие у КТМГ-больных. Эти сигнальные пути соотносятся с воспалением и образованием опухолей при РА [19–23]. Кроме того, КТМГ-больные имеют высокую экспрессию генов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, а также АТФ-синтазы и NADH-дегидрогеназы, что указывает на активацию путей генерации энергии [17]. Напротив, у

КТМХ-больных повышен метаболизм аминокислот аланина, аспартата и тирозина [17]. Ранее сообщалось, что ферменты, участвующие в метаболизме этих аминокислот, также важны для патогенеза РА [24–26]. Экспрессия генов, связанных с метаболизмом пурина, жирных кислот, сигнальных путей малых G-белков и пролиферацией Т-лимфоцитов, хотя и наблюдалась в обеих группах, была выше у КТМГ-пациентов [17, 18]. Поэтому больные РА, стратифицированные в соответствии с уровнем воспаления в КТМ, имели разные профили экспрессии генов, что указывает на различия в метаболических нарушениях, обусловленных заболеванием.

Повышение экспрессии генов провоспалительных цитокинов при РА закономерно, поскольку РА обычно рассматривается как заболевание, обусловленное активностью ФНО α [27]. Эта концепция основана на эффективности ингибиторов ФНО α (иФНО α) при РА и согласуется с генетическими исследованиями, в которых показана связь между активацией Т-лимфоцитов и АЦЦП-позитивным РА, тогда как АЦЦП-негативный РА ассоциируется с повышением экспрессии генов семейства интерферона I типа (ИНФ I) [28–30]. В соответствии с этой моделью АЦЦП-позитивный РА соотносится преимущественно с активностью ФНО α , что основано на наблюдениях *in vitro*, в которых ФНО α подавлял действие ИНФ I, и наоборот. Между тем уровень провоспалительных цитокинов может варьироваться у больных РА. Например, исследование с использованием чипов показало увеличенную экспрессию генов группы ИНФ I примерно у половины больных (ИНФ-«высокие» больные). Эти больные имели высокую экспрессию генов сигнальных путей, связанных с коагуляцией, каскадами комплемента и метаболизмом жирных кислот, по сравнению со здоровыми лицами, тогда как у ИНФ-«низких» больных экспрессия этих генов соответствовала их уровню у здоровых лиц, несмотря на клинические проявления заболевания [31]. Более того, концентрация ФНО α в плазме крови была одинакова в обеих подгруппах. Поэтому присутствие ФНО α и ИНФ не является взаимоисключающим, но может указывать на одновременное функционирование множества иммунных механизмов при РА [10].

У больных РА с активированными генами ИНФ I уровни генов значительно коррелировали друг с другом и были связаны с общим уровнем активации белков группы ИНФ [32]. Высокая экспрессия генов ИНФ I соотносилась с низким уровнем активности заболевания и являлась прогностическим маркером снижения индекса DAS28 при оценке числа припухших суставов. Высокая экспрессия генов, связанных с ИНФ I, одинаково часто наблюдалась у серопозитивных и серонегативных больных РА и также ассоциировалась с сохранением АЦЦП после блокады ФНО α [33]. Поэтому гены группы ИНФ I могут участвовать в патогенезе РА [10].

Патогенное влияние генов группы ИНФ I связывают с увеличением жизнеспособности В-лимфоцитов путем их прямой стимуляции посредством продукции стимулятора В-лимфоцитов (BLyS) и лиганда, индуцирующего их пролиферацию (APRIL) [10], а также путем стимуляции Т-лимфоцитов и дендритных клеток [28, 34]. В то же время ИНФ β может уменьшать секрецию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 6, а также ММП и простагландина Е в фибробластоподобных синовиоцитах. Он имеет антиангиогенные свойства и может ингибировать остеокластогенез

[35, 36]. Поэтому предполагается, что активация генов, связанных с ИФН, в синовии у больных РА может быть обусловлена реактивной атакой для ослабления воспаления [35].

Различия в уровне главных метаболических регуляторов, в частности MTOR (*mechanistic target of rapamycin*), также могут служить молекулярной основой для стратификации больных РА, включая экспрессию провоспалительных генов. MTOR — ключевой регулятор клеточного роста и пролиферации [37]. Его ингибирование приводит к снижению активности индуцированной митогенами пролиферации Т- и В-лимфоцитов и продукции ИЛ1 и ФНО α *in vitro* [38, 39]. Кроме того, в опытах на животных показано, что ингибирование MTOR уменьшало припухлость конечностей при артрите, индуцированном антигенами [40]. В то же время повышение экспрессии MTOR вызвано продукцией ИЛ1, ФНО α , пролиферацией синовиальных фибробластов и формированием остеокластов [38, 39, 41, 42].

MTOR по-разному экспрессируется в клетках периферической крови больных РА. При этом его экспрессия либо снижена, либо значительно повышена у клинически одинаковых больных РА по сравнению со здоровыми. Высокая экспрессия MTOR у данных больных ассоциировалась со значительным повышением экспрессии ингибитора циклин-зависимой киназы (p21), а также генов, ассоциированных с апоптозом и аутофагией. Напротив, у больных с пониженной экспрессией гена MTOR уровень перечисленных выше генов был снижен. Концентрация провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ6 была высокой у больных обеих групп. Однако экспрессия этих генов оказалась значительно выше у больных с высоким уровнем MTOR по сравнению с больными с его низким содержанием в крови [43].

Следовательно, различия в экспрессии генов, ассоциированных с ИФН I и MTOR, в периферической крови могут быть использованы для стратификации больных РА на группы с высоким или низким уровнем генов, каждая из которых нуждается в уникальных подходах к терапии.

Прогнозирование ответа на терапию на основании уровня генов провоспалительных цитокинов

В терапии РА используются прежде всего базисные противовоспалительные препараты и ГИБП [44]. Поскольку данные препараты способны облегчить симптомы и замедлить прогрессирование заболевания, положительный ответ на лечение приводит к ремиссии — уменьшению выраженности воспаления и боли [45]. Между тем современные антиревматические препараты эффективны не у всех больных, поскольку сообщалось, что при лечении МТ ремиссия достигается только в 30% наблюдений [46, 47]. ИФНО α в комбинации с МТ эффективны у 60–80% больных РА [48–50], тогда как использование РТМ (химерные человеческие антитела к маркера В-лимфоцитов CD20, которые вызывают деpleцию CD20-содержащих В-лимфоцитов) приводит к позитивным результатам только у 40–50% больных РА [51, 52]. Гипотетически при хорошем ответе на терапию у больных РА должен восстанавливаться метаболизм до уровня такового в здоровых клетках, что может быть связано с нормализацией экспрессии генов [53]. Поэтому идентификация больных, отвечающих на терапию антиревматическими препаратами, перед началом лечения важна для выбора адекватного лекарственного средства.

МТ

МТ — наиболее широко используемый препарат, модифицирующий РА, обладающий наилучшей эффективностью и наименьшим числом побочных эффектов [54, 55]. Хотя механизм действия МТ при РА остается неизученным, установлено, что он влияет прежде всего на метаболизм фолата [56, 57]. В соответствии с данным утверждением было показано, что у больных РА, ранее не получавших МТ, повышенная экспрессия генов метаболизма фолата в крови, связанная с воспалением, после терапии МТ восстанавливалась до уровня контроля [58]. Кроме того, группа больных РА с высокой экспрессией гена MTOR, которые также имели высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ6 в начале исследования, оказалась более чувствительной к терапии МТ. При этом больные данной группы имели и меньшие концентрацию РФ, число припухших и болезненных суставов и показатели DAS28 по сравнению с больными с низким уровнем базальной экспрессии гена MTOR через 24 мес наблюдения. Это сопровождалось снижением экспрессии генов MTOR и ФНО α [43, 59]. Более того, отрицательная корреляция между базальным уровнем генов MTOR и ФНО α в крови у этих больных с маркерами воспаления суставов, оцененными через 24 мес наблюдения, также указывает на связь между высокой экспрессией этих генов и большим успехом терапии МТ [60].

Таким образом, положительный ответ на терапию МТ можно ожидать, когда базальный уровень провоспалительного ФНО α , MTOR и генов, связанных с метаболизмом фолата, повышен в крови больных РА до лечения.

Блокада ФНО α

В ряде исследований показано, что больные с более высокими уровнями воспаления синовии и экспрессии ФНО α были более чувствительны к блокаде ФНО α [61–63]. Повышенная экспрессия генов, связанных с воспалением, таких как β -рецептор ИЛ2, SH2 домен2A и GOS2, в крови больных РА является прогностическим маркером положительного ответа на терапию иФНО α [64]. Более того, высокая базальная экспрессия ФНО α у больных, у которых уровень СРБ в сыворотке после терапии снижался до показателя у здоровых лиц, оказалась важным маркером эффективности терапии инфликсимабом [65]. К тому же повышенная экспрессия провоспалительных генов у больных, ответивших на терапию, нормализовалась быстрее, чем у больных с отсутствием эффекта лечения [66]. Это, возможно, связано со снижением активности различных иммунных путей, включая воспаление в ходе блокады ФНО α [67, 68]. Следовательно, высокий базальный уровень гена ФНО α может помочь идентифицировать пациентов, отвечающих на терапию иФНО α .

Также отмечалось, что уровень биоактивности ИФН I связан с клиническим ответом на блокаду ФНО α у больных РА, хотя эти результаты не всегда воспроизводимы [33, 69, 70]. В некоторых исследованиях показано, что относительно высокая активность ИФН I в плазме крови перед началом терапии ассоциирована с улучшением клинического ответа на иФНО α [32, 70]. Это может быть связано с тем, что повышенная экспрессия ФНО α обусловлена общим высоким уровнем воспалительной активности у больных с высокой экспрессией генов группы ИФН по сравнению с больными с низкой экспрессией этих генов. Кроме того, улучшенный ответ на терапию иФНО α у больных с высокой

активностью ИФН может объясняться противовоспалительной активностью высокого уровня ИФН α .

В то же время у больных с низкой базальной экспрессией генов семейства ИФН, которые не отвечали на ИФН α , показано увеличение экспрессии генов, связанных с ИФН I, в ходе терапии [32, 69]. Это может свидетельствовать о том, что нейтрализация ФНО α у них способствует повышению экспрессии генов, которые ранее были подавлены высокой концентрацией ФНО α [71, 72]. Также предполагалось, что повышение биоактивности ИФН неблагоприятно при РА или является неудавшейся попыткой противостоять воспалению [32].

Следовательно, начальная высокая экспрессия генов ФНО α и ИФН I в крови и/или синовии может указывать на положительный ответ на блокаду ФНО α у больных РА.

Блокада ИЛ6

Ингибирование ИЛ6 способно снизить экспрессию многочисленных хемокинов и генов, активирующих Т-лимфоциты в синовии [73]. Хотя сообщалось, что ИФН I активирует сигнальный путь ИЛ6, обеспечивая стыковочные сайты для STAT1 и 3 на фосфорилированном рецепторе 1 ИФН α (IFNAR1) в непосредственной близости от цепи gp130 рецептора ИЛ6 [34, 74], ингибирование ИЛ6 при РА было эффективно при повышенной экспрессии генов, индуцируемых ИФН I [75]. Поскольку ИЛ6- и ФНО α -блокирующая терапия оказалась более эффективной при высокой активности ИФН, было сделано предположение, что молекулярные и клеточные механизмы терапевтического действия ингибиторов ИЛ6 и ФНО α имеют сходные пути в патофизиологии РА [76, 77].

Таким образом, высокая базальная экспрессия генов ИФН I в крови может указывать на положительный ответ на блокаду ИЛ6 у больных РА.

Анти-В-клеточная терапия

Хороший ответ на анти-В-клеточную терапию РТМ наблюдали, если экспрессия генов, участвующих в воспалении, прежде всего сигнальных путей NF κ B и TRF β , была повышена, а генов, связанных с ответом на ИФН I, снижена перед началом терапии [10, 78–81]. Напротив, активированная базальная экспрессия генов ИФН I является прогностическим биомаркером отсутствия ответа на РТМ. Ответ на РТМ также обусловлен снижением экспрессии генов, ассоциированных с пролиферацией и ростом клеток, регуляцией клеточного цикла, апоптозом, аутофагией, воспалением; генов, связанных с ремоделированием кости и суставного хряща и цикла мочевины; повышением экспрессии генов, ассоциированных с врожденным иммунным ответом [82, 83].

Следовательно, низкая базальная экспрессия генов семейства ИФН I и высокая экспрессия генов провоспалительных медиаторов в крови ассоциируется с положительным ответом на анти-В-клеточную терапию у больных РА.

Профили экспрессии генов и разрушение суставов

Разрушение суставов является главной проблемой при РА, поскольку часто у таких больных наблюдается рентгенологическое прогрессирование, несмотря на клинически низкую активность заболевания [84, 85]. Более того, различия в кластерах генов, экспрессирующихся при раннем и

развитом РА, свидетельствуют об участии разных патофизиологических механизмов в прогрессировании болезни [86]. В связи с этим исследования синовии показали более высокие уровни генов ФНО α у больных ранним РА, тогда как при развитом РА высокая экспрессия генов ИФН коррелировала со снижением синтеза белка и уровнем генов ингибиторов ММП [86, 87].

Исследования экспрессии генов в крови могут также предсказать разрушение суставов, поскольку установлена корреляция экспрессии генов в суставах и крови у одних и тех же больных [27, 88]. Более того, увеличение числа эрозий после 24 мес терапии МТ у не получавших лечения серопозитивных больных РА сопровождалось повышением уровня ММР9 и катепсина К в крови [53]. Эти гены участвуют в разрушении кости и суставного хряща [89–91]. Напротив, терапия РТМ, которая предупреждала увеличение числа эрозий или сужение суставной щели у больных РА, способствовала уменьшению экспрессии ММР9 и катепсина К в крови [82].

Кроме того, анализ уровня генов в крови показал, что выраженность рентгенологических проявлений РА (число эрозий) связана с повышением активности ИФН- и TRF β -сигнальных путей и апоптоза, а также снижением активности окислительного фосфорилирования и функций митохондрий как в начале исследования, так и через 3 года наблюдения [92]. В другом исследовании в крови больных РА было идентифицировано 14 генов с повышенной экспрессией, включая провоспалительные гены и гены, связанные с прекращением роста, которые способны прогнозировать тяжесть заболевания [93]. Более того, у большинства больных с поздней стадией РА перед артропластикой отмечались более высокие уровни МТОР и провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми лицами [43].

Следовательно, контролируя в крови экспрессию генов, связанных с воспалением и резорбцией кости и суставного хряща, можно выявлять больных РА, более предрасположенных к разрушению суставов.

Заключение

Данные описанных выше исследований показывают, что высокий уровень в крови генов семейства ФНО α является условием хорошего ответа больных РА на МТ и биологическую терапию. В связи с этим одновременная высокая экспрессия ФНО α и генов ИФН I указывает на положительный ответ на ИФН α . Напротив, у больных РА с высоким уровнем ФНО α и низким уровнем генов ИФН I более эффективна анти-В-клеточная терапия. Повышенная экспрессия генов ИФН I означает положительный ответ на терапию ТЦЗ, тогда как высокий уровень ФНО α , МТОР и генов фолатного метаболизма — на терапию МТ. Больных РА с низким уровнем ФНО α , у которых экспрессия остальных генов также находится на нормальном уровне, следует отнести к отдельной группе, нуждающейся в специфической терапии, которая может включать мишени, отличные от сигнальных путей провоспалительных цитокинов.

Дальнейшие детальные исследования изменений экспрессии генов при РА позволят идентифицировать новые мишени терапии, а следовательно, замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить его симптомы.

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проект №12-04-00038a).

1. Tchetina EV. «High» and «Low» Gene Expression Signatures in Rheumatoid Arthritis: an Emerging Approach for Patient Stratification and Therapy Choice. Editorial. *Int J Orthopaedics*. 2015;2(2):219-26. doi:10.6051/j.issn.2311-5106.2015.02.35
2. Paula FS, Alves JD. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics*. 2014;8:1-12. doi: 10.2147/BTT.S35475. Epub 2013 Dec 9.
3. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009 Feb 21;373(9664):659-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8. Epub 2009 Jan 20.
4. Viatte S, Plant D, Bowes J, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1984-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225. Epub 2012 Jun 1.
5. Kurreeman F, Liao K, Chibnik L, et al. Genetic basis of autoantibody positive and negative rheumatoid arthritis risk in a multi-ethnic cohort derived from electronic health records. *Am J Hum Genet*. 2011 Jan 7;88(1):57-69. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.12.007.
6. Berglin E, Johansson T, Sundin U, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):453-8. Epub 2005 Sep 21.
7. Del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 May-Jun;24(3):281-6.
8. Van der Helm-van Mil AH, De Cessie S, Van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with Recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):433-40.
9. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1424-32.
10. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3607-14. doi: 10.1002/art.27702.
11. Mesko B, Poliska S, Nagy L. Gene expression profiles in peripheral blood for the diagnosis of autoimmune diseases. *Trends Mol Med*. 2011 Apr;17(4):223-33. doi: 10.1016/j.molmed.2010.12.004. Epub 2011 Mar 8.
12. Burska AN, Roget K, Blits M, et al. Gene expression analysis in RA: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):93-106. doi: 10.1038/tpj.
- 2013.48. Epub 2014 Mar 4.
13. Serikawa KA, Jacobsen S, Lundsgaard D, et al. Detection of gene expression signatures related to underlying disease and treatment in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):729-40. doi: 10.1007/s10165-012-0723-9. Epub 2012 Aug 8.
14. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Timmer TC, et al. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1602-7. doi: 10.1002/art.27415.
15. He Y, Lu A, Zha Y, Tsang I. Differential effect on symptoms treated with traditional Chinese medicine and western combination therapy in RA patients. *Complement Ther Med*. 2008 Aug;16(4):206-11. doi: 10.1016/j.ctim.2007.08.005. Epub 2008 Jan 24.
16. Lu C, Zha Q, Chang A, et al. Pattern differentiation in Traditional Chinese Medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Altern Complement Med*. 2009 Sep;15(9):1021-5. doi: 10.1089/acm.2009.0065.
17. Jiang M, Xiao C, Chen G, et al. Correlation between cold and hot pattern in traditional Chinese medicine and gene expression profiles in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2011 Jun;5(2):219-28. doi: 10.1007/s11684-011-0133-y. Epub 2011 Jun 22.
18. Chen G, Lu C, Zha Q, et al. A network-based analysis of traditional Chinese medicine cold and hot patterns in rheumatoid arthritis. *Complement Ther Med*. 2012 Feb-Apr;20(1-2):23-30. doi: 10.1016/j.ctim.2011.10.005. Epub 2011 Nov 3.
19. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the physiopathology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2014 May-Jun;10(3):174-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.01.009. Epub 2014 Mar 28.
20. Zhang Y, Qiu H, Zhang H, et al. Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) polymorphisms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(5):344-8. doi: 10.3109/03009742.2013.787454. Epub 2013 Jul 15.
21. Miao CG, Yang YY, He X, et al. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal*. 2013 Oct;25(10):2069-78. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.04.002. Epub 2013 Apr 17.
22. Hao Q, Wang L, Tang H. Vascular endothelial growth factor induces protein kinase D-dependent production of proinflammatory cytokines in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 Apr;296(4):C821-7. doi: 10.1152/ajpcell.00504.2008. Epub 2009 Jan 28.
23. Lee HS, Woo SJ, Koh HW, et al. Regulation of apoptosis and inflammatory responses by insulin-like growth factor binding protein 3 in fibroblast-like synoviocytes and experimental animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Apr;66(4):863-73. doi: 10.1002/art.38303.
24. Page TH, Smolinska M, Gillespie J, et al. Tyrosine kinases and inflammatory signalling. *Curr Mol Med*. 2009 Feb;9(1):69-85.
25. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol*. 2013 May;32(5):585-90. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8. Epub 2012 Dec 9.
26. Lindblad SS, Mydel P, Hellvard A, et al. The N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist memantine ameliorates and delays the development of arthritis by enhancing regulatory T cells. *Neurosignals*. 2012;20(2):61-71. doi: 10.1159/000329551. Epub 2011 Dec 1.
27. Olsen NJ, Moore JH, Aune TM. Gene expression signatures for autoimmune disease in peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(3):120-8. Epub 2004 Apr 29.
28. Baccala R, Kono DH, Theofilopoulos AN. Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity. *Immunol Rev*. 2005 Apr;204:9-26.
29. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Mar;22(2):109-18. doi: 10.1097/BOR.0b013e328336474d.
30. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2202-10.
31. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, Van Baarsen LG, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1008-14. Epub 2007 Jan 12.
32. Reynier F, Petit F, Paye M, et al. Importance of correlation between gene expression levels: application to the type I interferon signature in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2011;6(10):e24828. doi: 10.1371/journal.pone.0024828. Epub 2011 Oct 17.
33. Cantaert T, Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, et al. Type I interferons have no major influence on humoral autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):156-66. doi: 10.1093/rheumatology/kep345. Epub 2009 Nov 23.
34. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:307-36.
35. Tak PP. IFN- β in rheumatoid arthritis. *Front Biosci*. 2004 Sep 1;9:3242-7.
36. Vervoordeldonk MJ, Aalbers CJ, Tak PP. Interferon β for rheumatoid arthritis: new

- clothes for an old kid on the block. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):157-8. doi: 10.1136/ard.2008.097899.
37. Hay N, Sonnenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* 2004 Aug 15;18(16):1926-45.
38. Yoshimura N, Ohmoto Y, Yasui H, et al. The direct effect of FK506 and rapamycin on interleukin 1(beta) and immunoglobulin production in vitro. *Transplantation.* 1994 Jun 27; 57(12):1815-8.
39. Foey AD, Feldmann M, Brennan FM. CD40 ligation induces macrophage IL-10 and TNA-alpha production: differential use the PI3K and p42/44 MAPK-pathways. *Cytokine.* 2001 Nov 21;16(4):131-42.
40. Carlson RP, Hartman DA, Tomchek LA, et al. Rapamycin, a potential disease-modifying antiarthritic drug. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 Aug;266(2):1125-38.
41. Migita K, Eguchi K, Aoyagi T, et al. The effects of the immunosuppressant rapamycin on the growth of rheumatoid arthritis synovial fibroblast. *Clin Exp Immunol.* 1996 Apr;104(1):86-91.
42. Sugatani T, Hruska KA. Akt1/Akt2 and mammalian target of rapamycin/Bim play critical roles in osteoclast differentiation and survival, respectively, whereas Akt is dispensable for cell survival in isolated osteoclast precursors. *J Biol Chem.* 2005 Feb 4;280(5): 3583-9. Epub 2004 Nov 15.
43. Tchetina E, Demidova NV, Semyonova LA, et al. Differential expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the peripheral blood of early-stage rheumatoid arthritis patients as a prognostic marker of the disease activity and knee joint destruction: a two year follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(Suppl 3):675.
44. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25; 376(9746):1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
45. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct;43(10):1252-5. Epub 2004 Jul 6.
46. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37.
47. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008 Aug 2;372(9636):375-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
48. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30; 343(22):1586-93.
49. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1400-11.
50. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Anti-tumour necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1051-65.
51. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390-400.
53. Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Rheumatoid factor positivity is associated with increased joint destruction and up-regulation of matrix metalloproteinase 9 and cathepsin K gene expression in the peripheral blood in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:457876. doi: 10.1155/2013/457876. Epub 2013 Nov 14.
54. Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995 Nov;34 Suppl 2:43-8.
55. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul; 68(7):1105-12. doi: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
56. Gonen N, Assaraf YG. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2012 Aug;15(4):183-210. doi: 10.1016/j.drug.2012.07.002. Epub 2012 Aug 23.
57. Van der Heijden JW, Dijkman BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Jan; 3(1):26-34.
58. Blits M, Jansen G, Assaraf YG, et al. Methotrexate normalizes up-regulated folate pathway genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2791-802. doi: 10.1002/art.38094.
59. Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE, Nasonov EL. Methotrexate therapy monitoring by mTOR, autophagy-related ULK1, caspase 3, cdk-inhibitor p21, TNFalpha, and osteoclast-specific cathepsin K and gelatinase MMP-9 gene expression in the peripheral blood of early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):653.
60. Tchetina EV, Demidova NV, Karateev DE. Positive correlation of Ulk1 and MMP-9 versus negative correlation of mTOR and TNFalpha baseline gene expressions in the peripheral blood with the disease activity and joint destruction indices registered in rheumatoid arthritis patients after treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2). doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.3992.
61. Rustenburg F, Baggen JM, Verweij CL, et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):563-6. Epub 2007 Nov 27.
62. Wijbrandts CA, Dijkstra MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor alpha expression in the synovium. *Ann Rheum Dis.* 2008 Aug;67(8):1139-44. Epub 2007 Nov 29.
63. Marotte H, Maslinski W, Miossec P. Circulating tumour necrosis factor-alpha bioactivity in Rheumatoid Arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R149-55. Epub 2004 Dec 1.
64. Kim TH, Choi SJ, Lee YH, et al. Gene expression profile predicting the response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis; analysis of GEO datasets. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):325-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.013. Epub 2014 Feb 20.
65. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, et al. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Sep 18;387(2):261-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.149. Epub 2009 Jul 3.
66. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, et al. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):780-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken083. Epub 2008 Apr 3.
67. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Pharmacogenomics of infliximab treatment using peripheral blood

- cells of patients with rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2010 Dec;11(8):622-9. doi: 10.1038/gene.2010.34. Epub 2010 Jun 17.
68. Meugnier E, Coury F, Tebib J, et al. Gene expression profiling in peripheral blood cells of patients with rheumatoid arthritis in response to anti-TNF-alpha treatments. *Physiol Genomics.* 2011 Apr 12;43(7):365-71. doi: 10.1152/physiolgenomics.00127.2010. Epub 2011 Jan 25.
69. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Rustenburg F, et al. Regulation of IFN response gene activity during infliximab treatment in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R11. doi: 10.1186/ar2912. Epub 2010 Jan 22.
70. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-alpha/beta ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):392-401. doi: 10.1002/art.27226.
71. Smiljanovic B, Grün JR, Biesen R, et al. The multifaceted balance of TNF- α and type I/II interferon responses in SLE and RA: how monocytes manage the impact of cytokines. *J Mol Med (Berl).* 2012 Nov;90(11):1295-309. doi: 10.1007/s00109-012-0907-y. Epub 2012 May 19.
72. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN-alpha in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 1;102(9):3372-7. Epub 2005 Feb 22.
73. Ducreux J, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jan;66(1):15-23. doi: 10.1002/art.38202.
74. Mitani Y, Takaoka A, Kim SH, et al. Cross talk of the interferon-alpha/beta signalling complex with gp130 for effective interleukin-6 signalling. *Genes Cells.* 2001 Jul;6(7):631-40.
75. Sanayama Y, Ikeda K, Saito Y, et al. Prediction of therapeutic responses to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: biomarkers identified by analysis of gene expression in peripheral blood mononuclear cells using genome-wide DNA microarray. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1421-31. doi: 10.1002/art.38400.
76. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001; 19:163-96.
77. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep; 71(9):1583-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201069. Epub 2012 May 5.
78. Sella J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Whole-blood transcriptomic profiling highlights several pathophysiological pathways associated with rituximab response in rheumatoid arthritis: Data from the SMART trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8): 2015-25. doi: 10.1002/art.38671.
79. Lee YH, Bae SC, Song GG. Meta-analysis of gene expression profiles to predict response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014 Jun;33(6): 775-82. doi: 10.1007/s10067-014-2547-9. Epub 2014 Mar 5.
80. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012 Apr 27;14(2):R95. doi: 10.1186/ar3819.
81. Sella J, Marion-Thore S, Dumont F, et al. Use of whole-blood transcriptomic profiling to highlight several pathophysiologic pathways associated with response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis: data from a randomized, controlled, open-label trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8): 2015-25. doi: 10.1002/art.38671.
82. Tchétina EV, Kuzikyan KH, Devyataikina AY, et al. Rituximab therapy monitoring by mTOR, autophagy-related ULK1, caspase 3, cdk-inhibitor p21, TNFalpha, and osteoclast-specific cathepsin K and gelatinase MMP-9 gene expression in the peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 3):668.
83. Julia A, Barcelo M, Erra A, et al. Identification of candidate genes for rituximab response in rheumatoid arthritis patients by microarray expression profiling in blood cells. *Pharmacogenomics.* 2009 Oct;10(10): 1697-708. doi: 10.2217/pgs.09.99.
84. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):702-10.
85. Emery P, Genovese MC, Kavanaugh AF, et al. Adalimumab plus methotrexate results in less frequent and less severe radiographic progression than methotrexate alone at all levels of clinical response in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl 2):88.
86. Lequerre T, Bansard C, Vittecoq O, et al. Early and long-standing rheumatoid arthritis: distinct molecular signatures identified by gene-expression profiling in synovia. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R99. doi: 10.1186/ar2744. Epub 2009 Jun 29.
87. Tsubaki T, Arita N, Kawakami T, et al. Characterization of histopathology and gene-expression profiles of synovitis in early rheumatoid arthritis using targeted biopsy specimens. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4): R825-36. Epub 2005 Apr 25.
88. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11): 2029-36. doi: 10.1136/ard.2011.150326. Epub 2011 Jul 28.
89. Grassi F, Cristino S, Toneguzzi S, et al. CXCL12 chemokine up-regulates bone resorption and MMP-9 release by human osteoclasts: CXCL12 levels are increased in synovial and bone tissue of rheumatoid arthritis patients. *J Cell Physiol.* 2004 May; 199(2):244-51.
90. Brömme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009 May;18(5):585-600. doi: 10.1517/13543780902832661.
91. Kim KS, Choi HM, Lee YA, et al. Expression levels and association of gelatinases MMP-2 and MMP-9 and collagenases MMP-1 and MMP-13 with VEGF in synovial fluid of patients with arthritis. *Rheumatol Int.* 2011 Apr;31(4):543-7. doi: 10.1007/s00296-010-1592-1. Epub 2010 Jul 28.
92. Reynolds RJ, Cui X, Vaughan LK, et al. Gene expression patterns in peripheral blood cells associated with radiographic severity in African Americans with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013 Jan;33(1):129-37. doi: 10.1007/s00296-011-2355-3. Epub 2012 Jan 12.
93. Liu Z, Sokka T, Maas K, et al. Prediction of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis by gene expression profiling. *Hum Genomics Proteomics.* 2009 Apr 27; 2009. pii: 484351. doi: 10.4061/2009/484351.

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.

Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α : основные причины и тактика замены препаратов

Иголкина Е.В.¹, Чичасова Н.В.^{1,2}

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

²Кафедра ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведены данные об эффективности и безопасности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), применяемых в первой и второй линиях терапии. Описаны варианты оптимизации лечения иФНО α в первой линии терапии: за счет повышения дозы, что сопровождается увеличением эффекта только при использовании инфликсимаба; за счет изменения дозы сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов, в первую очередь МТ, использование которого увеличивает вероятность достижения эффекта иФНО α , выраженность эффекта возрастает с увеличением дозы МТ или при использовании его парентеральной формы. Представлены данные об эффективности переключения с первого иФНО α на второй иФНО α либо на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; выживаемость терапии; регистры больных; метотрексат.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Иголкина ЕВ, Чичасова НВ. Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α : основные причины и тактика замены препаратов. Современная ревматология. 2018;12(4):23–31.

The survival rate of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors: main causes and drug substitution tactics

Igolkina E.V.¹, Chichasova N.V.^{1,2}

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

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

The paper gives data on the efficacy and safety of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used in first- and second-line therapy. It describes options to optimize treatment with TNF- α inhibitors in first-line therapy, by increasing the dose, which is accompanied by the greater effect only with infliximab; by changing the dose of concomitant disease-modifying antirheumatic drugs, primarily methotrexate (MTX), the use of which increases the probability of achieving the effect of TNF- α inhibitors, the magnitude of the effect rises with the larger doses of MTX or with its parenteral formulation. There are data on the effectiveness of switching from the first TNF- α inhibitor to the second TNF- α inhibitor or to a biologic agent with another mechanism of action.

Keywords: biologic agents; tumor necrosis factor- α inhibitors; survival of therapy; patient registries; methotrexate.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Igolkina EV, Chichasova NV. The survival rate of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors: main causes and drug substitution tactics. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):23–31.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-23-31

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с успехом используются при лечении ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), артритов при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что эти препараты подавляли активность воспаления и прогрессирование деструкции суставов у 70–80% больных РА [1]. И в РКИ, и в наблюдательных исследованиях было установлено, что при отсутствии выраженного клинического ответа на первый ингибитор фактора некроза опухоли α (иФНО α) возможен переход на другой иФНО α или на ГИБП с иным механизмом действия, что может сопровождаться развитием клини-

ческого эффекта без увеличения риска развития нежелательных реакций (НР) [2–10].

Выживаемость (продолжительность) терапии ГИБП — важный критерий оценки состоятельности терапии, так как он включает в себя такие свойства, как эффективность, безопасность, удобство, стоимость. Известно, что, несмотря на высокую эффективность иФНО α при РА, у значительной части больных приходится по разным причинам прерывать терапию или назначать другой ГИБП. В течение первого года прекращают лечение до 30% больных РА, а к 2 годам — до 50% [4, 7, 11–13]. Наиболее частой причиной замены терапии (примерно в 80% случаев) являются ее недостаточная эффективность и НР [4, 7, 12, 14]. Однако на выживаемость

терапии иФНОα могут влиять и другие факторы, связанные как со структурой самого препарата (например, иммуногенность [15]), так и с длительностью заболевания (ранняя или развернутая стадия), возрастом больных и наличием коморбидных состояний, приверженностью лечению. Кроме того, под «недостаточной эффективностью» препарата в соответствии с принципами стратегии treat to target [16, 17] подразумевают отсутствие снижения активности воспаления до низкой или достижения ремиссии. Однако известно, что измерение активности с помощью разных количественных индексов может давать и разные результаты [18], а также влиять на тактику лечения. В условиях реальной клинической практики, когда не достигнуты целевые показатели уменьшения активности воспаления при использовании иФНОα, не всегда осуществляется замена ГИБП. Так, по данным базы данных CORRONA США [19], из 1549 пациентов с РА у 667 эффект ГИБП был субоптимальным, но при этом у 508 из 667 замены ГИБП не проводили. В этой когорте больных терапию не меняли при низкой оценке активности РА врачом и числе болезненных/припухших суставов ≥ 4 . По данным Российского регистра пациентов с РА [20], из 1398 больных, леченных ГИБП, терапия была отменена у 22,8%. Наиболее частыми причинами отмены были первичная или вторичная неэффективность препарата (40,3%), а также административные факторы (32,5%) и НР (25%).

Первичная неэффективность иФНОα, возможно, связана с неоднородностью патогенетических механизмов развития различных вариантов РА (иммунологические субтипы?) [21]. Вторичная неэффективность, т. е. утрата клинического эффекта, полученного в начале лечения, чаще всего объясняется появлением антител к ГИБП, что приводит к снижению эффекта или развитию НР [22, 23]. Наличие нейтрализующих антител к препарату может вызывать уменьшение его концентрации в сыворотке крови [24] и также сопровождаться снижением эффективности терапии [25–27]. Вместе с тем в исследованиях эффективности этанерцепта (ЭТЦ) было показано, что уровень препарата в сыворотке крови не связан с выраженностью эффекта при АС [28]. Аналогичные данные получены при анализе сывороток пациентов в РКГ голимумаба (ГЛМ) по трем ревматологическим показателям (РА, АС и ПсА): частота развития эффекта по критериям ACR (American College of Rheumatology) у пациентов с РА и ПсА и критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) у пациентов с АС достоверно не различалась в случаях наличия или отсутствия антител к препарату [29]. Отмена иФНОα, естественно, может быть обусловлена развитием НР на фоне достигнутого клинического эффекта. Как показал анализ переносимости трех иФНОα — адалимумаба (АДА), инфликсимаба (ИНФ) и ЭТЦ, — наиболее часто наблюдались инфузионные, инъекционные реакции, серьезные инфекции и малигнизация [30]. При этом серьезные инфекции и малигнизация как причины отмены терапии отмечались только у пациентов с дебютом РА во взрослом возрасте.

В отсутствие достижения цели на фоне терапии первым иФНОα могут быть предприняты следующие шаги: увеличение дозы иФНОα, оптимизация режима сопутствующей терапии метотрексатом (МТ; изменение дозы, изменение способа введения), добавление другого синтетического базисного противовоспалительного препарата (сБПВП) или замена сБПВП, переключение на другой иФНОα или на ГИБП с другим механизмом действия. Эффект этих тактических под-

ходов наиболее наглядно демонстрируют данные постмаркетинговых наблюдательных исследований и национальных регистров стран Европы и США. Так, британский (BSRBR) [31], голландский (DREAM) [32], шведский (ARTIS) [33] регистры сообщают о 5-летней выживаемости терапии иФНОα (ИНФ, ЭТЦ и АДА) у 42, 45 и 50% пациентов соответственно. В шведском регистре ARTIS дополнительно проанализирована выживаемость терапии иФНОα — ЭТЦ, АДА, цертолизумаба пэголом (ЦЗП) и ГЛМ, назначаемыми подкожно, при этом отмечена достоверно большая продолжительность

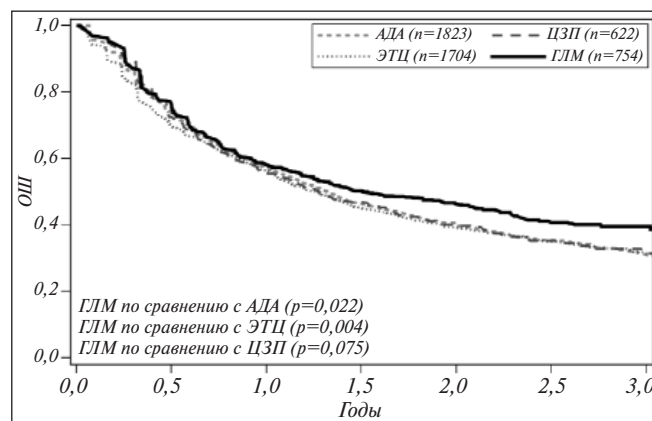


Рис. 1. Продолжительность лечения ГЛМ по сравнению с АДА, ЦЗП, ЭТЦ, по данным шведского регистра ARTIS. Выживаемость терапии ГЛМ достоверно выше, чем других иФНОα с подкожным введением (АДА и ЭТЦ)

терапии ГЛМ (рис. 1) по сравнению с АДА, ЭТЦ и ЦЗП [34]. Финские авторы [35] указывают, что наибольшая частота отмен иФНОα (n=4067, 5620 пациентов/лет) была при применении ИНФ (34%) и наименьшая — при использовании ГЛМ (20%). Выживаемость терапии по сравнению с ГЛМ была наименьшей у ИНФ (отношение рисков, ОР 2,2; 95% доверительный интервал, ДИ 1,6–3,1) и ЦЗП (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6) и не отличалась при использовании АДА (ОР 1,3; 95% ДИ 0,99–1,8) или ЭТЦ (ОР 1,2; 95% ДИ 1,3–2,6).

Оптимизация режима лечения первым иФНОα

При изучении эффективности первого иФНОα ИНФ было показано, что у части больных для достижения оптимального эффекта требуется изменение его дозы. В исследовании ATTRACT у ряда пациентов оценивали уровень препарата в сыворотке крови при введении его в дозе 3 мг/кг каждые 8 нед, при увеличении дозы или при сокращении интервала между инфузиями <8 нед. Такое изменение режима введения ИНФ сопровождалось лучшим клиническим эффектом, меньшим прогрессированием структурных изменений и более высоким уровнем ИНФ в сыворотке [36]. Аналогичные результаты получены и в исследовании START, в котором при увеличении дозы ИНФ нарастание эффекта отмечено у 80% больных [37]. Существуют и другие данные: в исследовании PREMIER повышение дозы АДА вдвое (40 мг не раз в 2 нед, а каждую неделю) не привело к увеличению клинического эффекта [38], как и повышение вдвое дозы ЭТЦ [39] и ЦЗП [40]. Отмечено, что эффективность ГЛМ в дозе 50 мг или 100 мг раз в месяц значительно не различалась.

При ретроспективном анализе данных регистра SCOMRA (Швейцария; n=1198) установлено, что среди иФНОα толь-

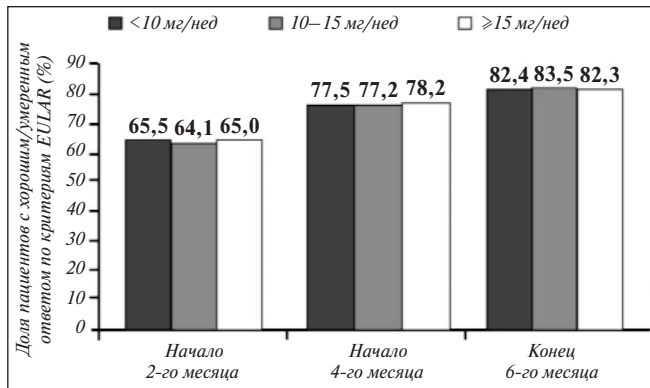


Рис. 2. Ответ на комбинацию ГЛМ + МТ в зависимости от дозы МТ



Рис. 3. Хороший и умеренный ответ по критериям EULAR DAS28-COЭ через 6 мес терапии ГЛМ

ко ИНФ ассоциируется с высоким риском достоверного увеличения дозы через 1 год (+12% [95% ДИ 8–16]) и через 2 года (+18% [95% ДИ 11–25]) [41].

Таким образом, для повышения эффективности терапии и ее выживаемости увеличение дозы актуально только для ИНФ, что значительно удорожает лечение и увеличивает риск НР.

Оптимизация сопутствующей терапии БПВП

В соответствии с национальными рекомендациями [17] и рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г. [42] по лечению РА основным сБПВП, с которого начинают лечение, является МТ. Препарат назначают сразу после установлении диагноза РА. Кроме того, МТ рекомендовано добавлять к терапии всеми ГИБП. И в РКИ, и в наблюдательных исследованиях показано, что эффект иФНОα выше при комбинации с МТ, чем при монотерапии [38, 43, 44]. Данные локальных и национальных регистров подтверждают роль МТ в улучшении клинического ответа и пролонгировании выживаемости терапии иФНОα [8, 31, 45, 46]. Несмотря на четкие рекомендации использовать иФНОα в комбинации с МТ, по данным регистров ГИБП, более чем у 30% больных лечение начинается с монотерапии иФНОα. В этой ситуации присоединение МТ (при условии отсутствия противопоказаний или непереносимости) должно проводиться до принятия решения о замене ГИБП. Имеет значение и применение МТ в оптимальных дозах, что четко показано в исследовании CONCERTO

[47]: комбинация АДА с субтерапевтическими дозами МТ 2,5 и 5 мг/нед приводила к достоверно худшему результату, чем комбинация с дозами 10 и 20 мг/нед. Примечательно, что концентрация АДА в сыворотке крови при его назначении с более высокими дозами МТ была выше: средняя концентрация АДА на 26-й неделе составила $4,4 \pm 5,2$; $5,7 \pm 4,9$; $6,5 \pm 4,4$ и $6,9 \pm 3,4$ $\mu\text{g/ml}$ в группах, принимающих МТ в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг/нед соответственно [47]. Только при использовании ГЛМ в исследовании GO-MORE продемонстрирована одинаковая эффективность при комбинации с различными дозами МТ [48] (рис. 2).

Важное значение для биодоступности МТ имеет его форма (пероральная или парентеральная) [49]. Это подтверждено при прямом (head-to-head) сравнении эффективности оральной и подкожной форм МТ, показавшем, что при пероральном приеме дозы 15 мг/нед концентрация препарата в сыворотке крови практически не увеличивается, а при подкожном введении линейно нарастает в интервале доз 10–25 мг/нед [50]. В исследовании J. Braun и соавт. [51] переход с орального на подкожное введение МТ приводил к достоверному усилению эффекта без необходимости увеличения недельной дозы и без развития симптомов непереносимости. Таким образом, при недостаточной эффективности комбинации иФНОα + МТ ее увеличению может способствовать изменение пути введения МТ на подкожный.

При наличии противопоказаний к назначению или при непереносимости МТ нередко используются другие сБПВП (лефлуномид, ЛЕФ или сульфасалазин, СУЛЬФ), о чем свидетельствуют данные регистров [31, 46, 52]. В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность МТ или других сБПВП в комбинации с иФНОα. По сведениям германского регистра RABBIT, у пациентов, получавших АДА, ЭТЦ или ИНФ в комбинации с МТ (n=1375) или ЛЕФ (n=394), через 24 мес ответ по критериям EULAR был одинаковым [53]. Такие же результаты получены в итальянском наблюдательном исследовании терапии иФНОα + МТ (n=60) или ЛЕФ (n=60) [54] при сопоставимой переносимости. К сожалению, отсутствуют исследования возможности замены МТ на ЛЕФ в ходе лечения иФНОα, но при необходимости такой маневр допустим. В исследовании GO-MORE была продемонстрирована равная эффективность ГЛМ при его сочетании с разными сБПВП у больных РА (рис. 3) [48].

Перевод пациентов с первого иФНОα на другой иФНОα

Эффективность перевода больных с одного иФНОα на другой иФНОα оценена в нескольких РКИ и наблюдательных исследованиях (данные регистров). В открытом пилотном исследовании OPPOSITE была показана возможность развития эффекта по критериям ACR20 у 62% больных через 16 нед, при переводе 28 больных с недостаточно эффективного ЭТЦ на ИНФ ответ по критериям ACR20 получен у 29% [55]. В крупном РКИ GO-AFTER ГЛМ назначался в дозе 50 или 100 мг подкожно раз в 4 нед больным (n=461), у которых иФНОα был отменен по разным причинам [56]. При оценке первичной конечной точки (достижение эффекта по критерию ACR20 через 14 нед) частота развития эффекта при назначении ГЛМ 50 или 100 мг подкожно была достоверно выше, чем при использовании плацебо: соответственно у 35, 38 и 18% больных (p=0,0006, <0,0001 и <0,0001 соответственно; рис. 4). А в течение 24 нед эффект зарегистрирован у 34–44% больных, получавших ГЛМ 50 или 100 мг ежемесячно

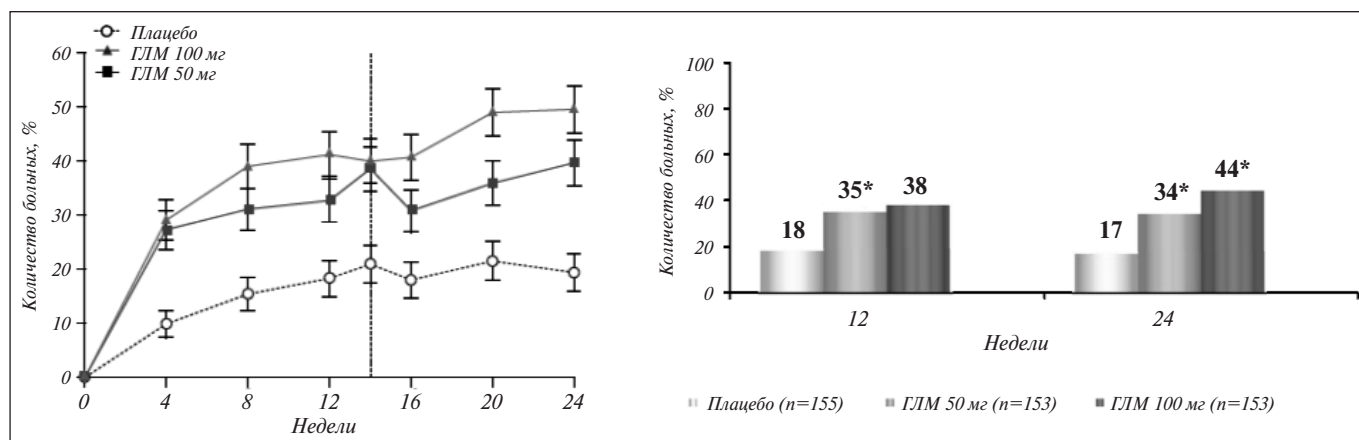


Рис. 4. Ответ на терапию ГЛМ по критерию ACR20 с 0-й по 24-ю неделю. * — $p < 0,001$

но в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ), по сравнению с 18% больных в группе плацебо ($p < 0,0001$), выраженный эффект (по критерию ACR50) наблюдался у каждого 5-го больного по сравнению с 6% больных, получавших плацебо ($p = 0,0005$).

Интересны данные РКИ EXXELERATE, в котором проведено прямое (head-to-head) сравнение переключения между ЦЗП и АДА: при отсутствии ответа на первый иФНОα к 12-й неделе лечения проводили замену препаратов без периода «отмычки» [57]. У 58% больных, переведенных на ЦЗП, и у 62%, переведенных на АДА, через 12 нед удалось достичь низкой активности РА. Развитие эффекта при отмене иФНОα и назначении ЦЗП отмечено в исследовании REALISTIC у 37,6% больных [58].

Таким образом, по данным РКИ и наблюдательных исследований, возможно достижение эффекта при переключении больных с одного иФНОα на другой. По данным метаанализа результатов 20 РКИ ($n = 2705$), в среднем достижение эффекта по критериям ACR20 и EULAR при назначении иФНОα после неудачной терапии первым иФНОα зарегистрировано у 60,8 и 70,5% больных соответственно. Однако при сравнении выраженности эффекта иФНОα в качестве первого препарата перед переводом на другой иФНОα отмечены явные преимущества: отношение шансов (ОШ) достижения эффекта по критериям ACR20 составило 0,65 (95% ДИ 0,56–0,76) и по критериям EULAR – 0,60 (95% ДИ 0,50–0,71) [59]. По данным регистра CORRONA (США), шансы достижения ответа по критериям ACR20 также были выше при использовании иФНОα (АДА, ИНФ и ЭТЦ) в 1-й линии лечения ($n = 1475$; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,76), чем при переключении на другой иФНОα ($n = 767$; ОШ 0,42, 95% ДИ 0,23–0,78) [60]. По данным регистра LOHREN (Италия), через 12 мес, умеренный и хороший ответ по критериям EULAR наблюдался при назначении в качестве первого препарата ГИБП ($n = 1202$) у 81,4% пациентов и при переключении на иФНОα ($n = 237$) у 71,7% [61]. По данным этого регистра, общая двухлетняя выживаемость терапии составляет около 60%, при этом она достоверно выше при использовании иФНО в качестве 1-й линии. Тем не менее при использовании иФНО во 2-й линии выживаемость терапии ГЛМ была достоверно выше, чем АДА, и недостоверно отличалась от таковой ЭТЦ и ЦЗП, не уменьшалась при использовании ГЛМ в 1-й и 2-й линиях лечения [60] и превосходила таковую других иФНОα, вводимых подкожно [62].

Одинаковый механизм действия различных иФНОα наводит на мысль, что замена одного из них в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью приведет к более низкой эффективности или непереносимости и второго иФНОα. Это предположение было подтверждено данными разных национальных регистров: в регистре BSRBR (Великобритания; $n = 6739$) показано, что риск отмены второго иФНОα вследствие неэффективности возрастает в 2,7 раза (95% ДИ 2,1–3,4) при отмене по этой же причине первого иФНОα, а риск развития НР – в 2,3 раза (95% ДИ 1,9–2,9) при отмене первого иФНОα из-за непереносимости [63]. По данным регистра ROB-FIN (Финляндия; $n = 479$), больший эффект достигается, если замена иФНОα проведена вследствие непереносимости первого препарата [64]. Также и в регистре ARTIS (Швеция) большая частота достижения через 6 мес низкой активности или ремиссии РА ($n = 1457$) была отмечена при замене иФНОα из-за вторичной неэффективности (40%) или непереносимости (39%), чем вследствие первичной неэффективности (26%) ($p < 0,0001$) [65]. У больных, включенных в регистр DREAM (Нидерланды; $n = 197$), ответ на второй иФНОα не зависел от причины отмены первого иФНОα [66]. Следует указать, что по данным исследования GO-AFTER [56], эффективность ГЛМ также не была связана с причиной отмены предшествующего иФНО – при отмене из-за неэффективности ответ на ГЛМ зарегистрирован у 39% больных, а при отмене по другой причине – у 34%. Также эффективность ГЛМ была одинаковой при назначении его после неудачного лечения одним или двумя иФНОα (эффект развивался у 38% больных) и только при отрицательных результатах терапии тремя иФНОα эффект ГЛМ зарегистрирован лишь у 14% больных [56]. Подобные данные получены и в другом многоцентровом слепом исследовании [67]: терапия подкожной формой ГЛМ у пациентов с отсутствием ответа на АДА и ЭТЦ ($n = 433$) позволила добиться эффекта по критериям ACR20 у 34,9% больных уже через 14 нед, через 52 нед число пациентов с ответом по критериям ACR20 выросло до 62,7%, а по критерию DAS28-СОЭ – до 42,9%.

Перевод пациентов после неудачи лечения иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия

Переключение больных, не ответивших на лечение иФНОα, на терапию ГИБП с другим механизмом действия приводит к развитию эффекта без нарастания частоты НР

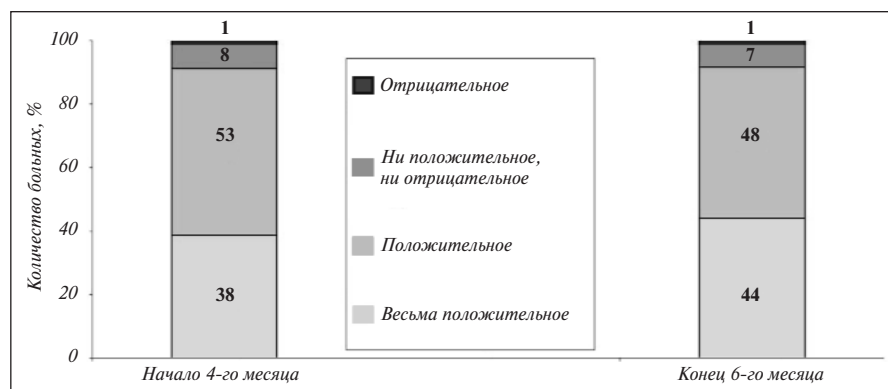


Рис. 5. Отношение больных РА (в %) к самостоятельному выполнению инъекций

только эффективность перевода пациентов на АБЦ (n=43), РТМ (n=46) или иФНОα (n=50) после неудачного лечения первым иФНОα, но и экономический аспект таких переключений [80]. Через 12 мес средний счет по DAS28 был $3,8 \pm 1,2$ при переключении на АБЦ, $3,4 \pm 1,2$ при переключении на РТМ и $3,5 \pm 1,5$ при переключении на второй иФНОα, также не выявлено различий между тремя группами в уменьшении индекса HAQ, в динамике показателей EQ-5D и SF-36. Не различалась достоверно и частота достижения низкой активности или ремиссии РА, хотя наибольшее число больных с низкой активностью или

по сравнению с использованием плацебо + МТ, что показано для абатацепта (АБЦ, исследование ATTAIN) [68, 69], ритуксимаба (РТМ, исследование REFLEX) [70], тоцилизумаба (ТЦЗ, исследование RADIATE) [71]. Существовало мнение, что такое переключение более эффективно, чем замена одного иФНОα на другой, что подтверждалось в РКИ, например в исследованиях MIRAR и SWITCH-RA [72, 73], показавших преимущества РТМ перед иФНОα во 2-й линии терапии после неудачного лечения первым иФНОα. Однако при прямом сравнении АБЦ, РТМ и иФНОα во 2-й линии биологической терапии после использования иФНОα не выявлено достоверных различий между группами пациентов по эффективности, а также по профилю безопасности [74]. Также при ретроспективном анализе данных итальянского регистра не установлено различий в выживаемости терапии в течение 5 лет при назначении АБЦ (n=26), РТМ (n=40) или ТЦЗ (n=15) после неудачной терапии иФНОα [75]. И в регистре CORRONA при сравнении частоты достижения низкой активности или ремиссии РА после неэффективной терапии иФНОα при назначении АБЦ или ТЦЗ, а также другого иФНОα различий не наблюдалось [76, 77]. Также, по данным регистра ТВСР (Япония), не обнаружено различий в частоте достижения ремиссии или низкой активности РА при переключении с иФНОα на АБЦ, ТЦЗ или ЭТЦ [78].

Сопоставление двух стратегий замены ГИБП при отрицательном результате лечения иФНО — на другой иФНОα или на ГИБП с другим механизмом действия — при отсутствии прямых сравнительных исследований проведено в систематическом обзоре с метаанализом [79], включавшим одно РКИ, посвященное замене иФНОα на иФНОα (GO-AFTER), и 3 РКИ, в которых изучали назначение во 2-й линии терапии ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ — в исследовании ATTAIN, РТМ — в REFLEX и ТЦЗ — в RADIATE). В сравнении с плацебо все препараты показали достоверно большую возможность (ОШ) достижения эффекта: $3,3-8,9$ по критериям ACR20; $5,5-10,2$ по ACR50 и $4,1-13,5$ по ACR70 по сравнению с плацебо, при этом при непрямом сравнении не выявлено различий между четырьмя ГИБП в достижении ответа по ACR50 и ACR70. ГЛМ продемонстрировал меньшую эффективность по критериям ACR20, но и достоверно меньшую частоту развития НР (ОШ $0,13-0,18$).

Голландские авторы в 12-месячном многоцентровом рандомизированном исследовании проанализировали не

ремиссией зарегистрировано при переключении на второй иФНОα. Переносимость терапии была сопоставимой в трех группах. Различий в величине QALY (Quality Adjusted Life Year — год жизни с поправкой на качество) между группами также не было. Стоимость же лечения достоверно различалась в группах больных, получавших АБЦ и РТМ (среднее различие достигало 5586 евро; 95% ДИ 3681–7491 евро; $p < 0,001$), а также иФНОα и РТМ (среднее различие 3758 евро; 95% ДИ 1661–5856 евро; $p = 0,001$). Как следует из страховой базы данных США, во всех случаях переключение после неудачного лечения первым иФНОα на второй иФНОα приводило к большей стоимости лечения, чем переключение на ГИБП с другим механизмом действия [81]. Естественно, экономические соображения могут приниматься во внимание при равной эффективности и переносимости различных вариантов замены терапии ГИБП при предшествующей неэффективности иФНОα.

Данные РКИ, наблюдательных исследований, метаанализов легли в основу современных международных и национальных рекомендаций, которые позволяют выбирать любой ГИБП при назначении как в 1-й, так и во 2-й линии терапии [82, 17].

Выживаемость терапии иФНОα и предпочтения пациентов

Сравнительных данных об удовлетворенности пациентов лечением различными иФНОα, в том числе вводимыми подкожно, практически нет. В исследовании GO-MORE [48] при опросе больных в начале 4-го месяца и через 6 мес лечения выясняли, как они относятся к проведению самостоятельных инъекций (рис. 5). И к 4-му месяцу, и через 6 мес терапии не было пациентов, оценивших самостоятельные инъекции крайне отрицательно, только 1% пациентов указали на отрицательное отношение, 8 и 7% затруднились с ответом, а более 90% воспринимали самостоятельные инъекции положительно и весьма положительно. При оценке автоинъектора, используемого при лечении ГЛМ, подавляющее большинство больных охарактеризовали его как чрезвычайно простое (83,5%) и удобное (91,8%) приспособление, а сами инъекции — как безболезненные или слабо болезненные (94,5%), не вызывающие дискомфорта (94,9%) [83] (табл. 1). Весьма интересно, что, по данным исследования GO-MORE, у пациентов с более позитивными ожиданиями, связанными с терапией, отмечено и более выраженное снижение DAS28-COЭ [48].

ОБЗОРЫ

Таблица 1. Оценка автоинжектора *SmartJect* пациентами с РА к 6-му месяцу терапии ГЛМ

Общее впечатление	Число больных, n (%)	Оценка болевых ощущений	Число больных, n (%)
Простота использования (n=2089):		Общий дискомфорт при инъекциях (n=2090):	
чрезвычайно просто	1744 (83,5)	нет/слабый	1983 (94,9)
не просто, не сложно	274 (13,1)	умеренный	96 (4,6)
сложно/чрезвычайно сложно	71 (3,4)	сильный/невозможный	11 (0,5)
Общее впечатление от самостоятельных инъекций (n=2094):		Боль/жжение при инъекции (n=2092):	
чрезвычайно удобно/удобно	1922 (91,8)	нет/слабые	1977 (94,5)
ни удобно, ни неудобно	151 (7,2)	умеренные	107 (5,1)
неудобно/чрезвычайно неудобно	21 (1,0)	сильные/невозможные	8 (0,4)

Увеличивает выживаемость терапии и устойчивость эффекта. Так, в исследовании GO-FORWARD длительное (5 лет) использование ГЛМ зафиксировано у 94,4% больных с недостаточным эффектом МТ, что свидетельствует не только о высокой эффективности, но и хорошей переносимости терапии [84]. Продолжительное подавление активности РА всегда сопровождается подавлением прогрессирования деструкции суставов и сохранением функции. Анализ данных реальной практики в Германии (наблюдательное многоцентровое исследование GO-NICE) показал, что при назначении ГЛМ (n=1613) число дней, когда пациенты не выходили на работу, за 2 года терапии сократилось с 16,2 до 4,1 при РА, с 10,6 до 2,0 при ПсА и с 14,7 до 3,9 при АС [85]. Влияние болезни на качество выполнения работы (оценивалось по 10-балльной шкале: 0 — отсутствие влияния и 10 — чрезвычайно сильное влияние) уменьшилось за 6 мес при РА с 4,8 до 2,4, при ПсА — с 4,8 до 2,2 и при АС — с 4,8 до 2,0. По данным R.J. Desai и соавт. [86], лечение ГЛМ приводит к наиболее высокому индексу QALY в расчете на 1 больного (3,75), в то время как для ИНФ + МТ этот показатель составляет 3,57.

Длительной терапии ГЛМ, помимо устойчивого выраженного эффекта, способствуют и удобство его использования (введение раз в 4 нед с помощью ручки-автоинжекто-

Таблица 2. Непрямое сравнение частоты местных реакций (в %), по данным европейских инструкций по применению иФНОα с подкожным введением

Показатель	ГЛМ	АДА	ЭТЦ	ЦЗП
Плацебо	2,2	7,6	9,0	6,5
Препарат	5,8	13,7	36,0	6,4

ра), безболезненность подкожной инъекции (благодаря наличию в растворе гистидинового буфера; табл. 2) [87–90]. Введение гистидинового буфера не более болезненно, чем физиологического раствора (p=0,996), в то время как из-за содержащегося в растворе АДА цитратного буфера его введение достоверно более болезненно, чем физиологического раствора (p=0,002) [91].

Заключение. Недостаточность эффекта иФНОα может быть связана с неоптимальным использованием сопутствующей терапии БПВП, что должно быть скорректировано до принятия решения о прекращении терапии иФНОα. Выживаемость терапии иФНОα с подкожным введением в 1-й линии наибольшая у ГЛМ. Выживаемость терапии ГЛМ в 1-й и 2-й линиях равнозначна. При неудаче лечения иФНОα перевод больных на другой иФНО или на ГИБП с другим механизмом действия дает одинаковый эффект. Удобство терапии увеличивает ее продолжительность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh JA, Hossain A., Tanjong GE, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 10;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.
2. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative antitumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):387-93. doi: 10.1136/ard.2008.105064. Epub 2009 May 4.
3. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al. Effect of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):1000-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken127. Epub 2008 Apr 17.
4. Hjardestem E, Ostergaard M, Podenphant J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1184-9. Epub 2007 Mar 27.
5. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
6. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
7. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis alpha agent to a second anti-tumour necrosis alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: result from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
8. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, et al. Twelve-Year Retention rate of first-line tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: real-life data from a local registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):432-9. doi: 10.1002/acr.22788.
9. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with history of TNF-anta-

- gonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1191-9. Epub 2007 May 15.
10. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reason for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):1021-8. doi: 10.1007/s10067-008-0866-4. Epub 2008 Mar 19.
 11. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15; 61(5):560-8. doi: 10.1002/art.24463.
 12. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonist in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. Epub 2006 Jan 6.
 13. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes, et al. Changing patterns of tumour necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5): 907-13. doi: 10.3899/jrheum.080592. Epub 2009 Mar 30.
 14. Oei HB, Hooker RS, Cipher DJ, Reimond A. High rates of stopping or switching biological medications in veteran with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):926-34.
 15. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb; 55(2):210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277. Epub 2015 Aug 12.
 16. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
 17. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
 18. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. Epub 2005 Apr 7.
 19. Zhang J, Shan Y, Reed G, et al. Thresholds in disease activity for switching biologics in RA patients: experience from a large United States cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1672-9. doi: 10.1002/acr.20643.
 20. Satybaldiev A, Karateev D, Nasonov E, et al. The reason for withdrawal of biological DMARD's according to the russian registry of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1002.
 21. Dennis G, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2): R90. Epub 2014 Apr 30.
 22. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
 23. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2): 165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
 24. Bartelds GM, Wijnbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):921-6. Epub 2007 Feb 14.
 25. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1.
 26. Hoxha A, Calligaro A, Tonello M, et al. Clinical significance of anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):927.
 27. Moets RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207. eCollection 2017.
 28. De Vries MK, Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with Ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979. Epub 2008 Mar 28.
 29. Leu JH, Adedokun OJ, Gargano C, et al. Immunogenicity of golimumab and its clinical relevance in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 8. doi: 10.1093/rheumatology/key309. [Epub ahead of print]
 30. Favalli EG, Pontikaki I, Becciolini A, et al. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1747-1755. doi: 10.1007/s10067-017-3712-8. Epub 2017 Jun 8.
 31. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr; 70(4):583-9. doi: 10.1136/ard.2010.139774. Epub 2011 Feb 17.
 32. Kievit W, Fransen J, Adang EM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196-203. doi: 10.1093/rheumatology/keq325. Epub 2010 Nov 14.
 33. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. Epub 2013 Nov 27.
 34. Dalen J, Svedbom A, Christopher M, et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non persistence. *Rheumatol Int*. 2016 Jul;36(7):987-95. doi: 10.1007/s00296-016-3423-5. Epub 2016 Jan 16.
 35. Aaltonen KJ, Joensuu J, Piriä L, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):500.
 36. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1451-9.
 37. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1233-8. Epub 2007 Mar 28.
 38. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh A, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26-37.
 39. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1921-30. doi: 10.1002/art.23493.
 40. Curtis JR, Chen L, Luijckens K, et al. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: an analysis of individual patient-level data. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2203-8. doi: 10.1002/art.30387.
 41. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, SCOM physicians. Evidence for differential

- acquired drug resistance to anti tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):746-52. Epub 2005 Dec 8.
42. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
43. Klareskog L, Van der Heijde DM, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Feb 28;363(9410):675-81.
44. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-weeks results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
45. Becciolini A, Biggoggero M, Favalli EG. The role of methotrexate as combination therapy with etanercept in rheumatoid arthritis: retrospective analysis of a local registry. *J Int Med Res*. 2016 Sep;44(1 suppl):113-118.
46. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Management Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kev019. Epub 2015 Apr 27.
47. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1037-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769. Epub 2014 Feb 18.
48. Combe R, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of Golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1477-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.
49. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8. Epub 2016 Feb 4.
50. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228. Epub 2014 Apr 12.
51. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144.
52. Monti S, Klersy C, Gorla R, et al. Factor influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN registry. *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):753-761. doi: 10.1007/s10067-016-3528-y. Epub 2017 Jan 5.
53. Strangfeld A, Hieser F, Kekov J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1856-62. doi: 10.1136/ard.2008.098467. Epub 2009 Jan 6.
54. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):517-24. doi: 10.1007/s10067-009-1349-y. Epub 2010 Jan 16.
55. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):893-9. Epub 2007 Apr 5.
56. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
57. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2 year efficacy and safety from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8. Epub 2016 Nov 15.
58. Weinblatt ME, Fleischmann RM, Huizinga TWJ, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51(12):2204-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes150. Epub 2012 Aug 25.
59. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF-therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2313-21. doi: 10.1093/rheumatology/keq169. Epub 2010 Jun 21.
60. Greenberg JD, Reed G, Dector D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naïve and switched rheumatoid arthritis patients: results from US CORONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1134-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-150573. Epub 2012 Jan 30.
61. Favalli EG, Caporali R, Monti S, et al. Two-year retention rate of subcutaneous anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of the Lorhen Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):492.
62. Favalli EG, Sinigaglia L, Becciolini A, et al. Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: real-life data from the LORHEN registry. *Int J Rheum Dis*. 2018 Feb;21(2):422-430. doi: 10.1111/1756-185X.13199. Epub 2017 Oct 30.
63. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
64. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1447-54. doi: 10.1007/s10067-011-1779-1. Epub 2011 Jun 7.
65. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al; ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204714. Epub 2014 Jan 15.
66. Blom M, Kievit W, Fransen J, et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2171-7. doi: 10.3899/jrheum.090054. Epub 2009 Sep 1.
67. Hufstutter JE, Kafka S, Brent LH, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin*. 2017 Apr;33(4):657-666. doi: 10.1080/03007995.2016.1277195. Epub 2017 Jan 25.
68. Genovese MC, Becker JC, Schiff MH, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
69. Genovese MC, Schiff MH, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective costimulation modulator abatacept following 2

- years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):547-54. Epub 2007 Oct 5.
70. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
71. Emery P, Keystone EC, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from 240 week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
72. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1861-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201324. Epub 2012 Jun 26.
73. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993. Epub 2014 Jan 17.
74. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5.
75. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Merloni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1664-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu158. Epub 2014 Apr 12.
76. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH, et al. Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US CORRONA registry. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18(1):280.
77. Harold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):430-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203936. Epub 2013 Dec 2.
78. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
79. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with in adequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
80. Manders HM, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, Rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-center randomized trial. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5.
81. Zhou ZY, Griffith J, Du EX, Chin D, Betts KA, Ganguli A. Economic Burden of Switching to a Non-Tumor Necrosis Factor Inhibitor Versus a Tumor Necrosis Factor Inhibitor Biologic Therapy among Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther*. 2016 May;33(5):807-23. doi: 10.1007/s12325-016-0318-5. Epub 2016 Mar 24.
82. Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
83. Schulze-Koops H, Giacomelli R, et al. Patient evaluations of subcutaneous golimumab delivery by autoinjector (SmartJect) for treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10 Suppl):S998.
84. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):298-306. doi: 10.3899/jrheum.150712. Epub 2015 Dec 15.
85. Kruger K, Burmester GR, Wassenberg S, et al. A non-interventional clinical study evaluating the use of Golimumab in patients with rheumatoid arthritis (RA)? Psoriatic arthritis (PSA), and Ankylosing spondylitis (AS) in a real-life setting in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):232.
86. Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in health*. 2012;15:A39.
87. SIMPONI SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf
88. CIMZIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human_smop_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
89. HUMIRA® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124,
90. Enbrel® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124,
91. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Feb;98(2):218-21.

Поступила 5.09.2018

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.

Синдром лекарственной волчанки

Клюквина Н.Г.¹, Гунчикова В.М.², Новикова А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Синдром лекарственной волчанки (ЛВ) — аутоиммунный феномен, имеющий сходные клинические и лабораторные проявления с идиопатической системной красной волчанкой (СКВ). К настоящему времени известно примерно о 100 лекарственных средствах (ЛС), ассоциированных с развитием ЛВ. Диагноз ЛВ верифицируется при наличии хронологической связи с длительным приемом ЛС и при обязательном присутствии одного клинического и одного лабораторного диагностических критериев СКВ.

В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и дифференциального диагноза ЛВ. Представлен спектр ЛС, способных вызвать развитие ЛВ. Рассмотрены особенности различных форм ЛВ. На основании данных литературы последних лет проанализировано возникновение аутоиммунных реакций на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α . Обсуждаются терапевтические подходы при ЛВ. Даны рекомендации по скринингу больных при назначении ГИБП. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: синдром лекарственной волчанки; волчанка, индуцированная ингибиторами фактора некроза опухоли α ; подострая кожная лекарственная волчанка; аутоиммунные реакции; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Наталья Геннадьевна Клюквина; natakykvin@yandex.ru

Для ссылки: Клюквина НГ, Гунчикова ВМ, Новикова АМ. Синдром лекарственной волчанки. Современная ревматология. 2018;12(4):32–41.

Drug-induced lupus

Klyukvina N.G.¹, Gunchikova V.M.², Novikova A.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991

Drug-induced lupus (DIL) is an autoimmune phenomenon that has similar clinical and laboratory manifestations with idiopathic systemic lupus erythematosus (SLE). About 100 drugs are now known to be associated with the development of DIL. Its diagnosis is verified in the presence of a chronological relationship between the long-term administration of drugs and the mandatory presence of one clinical and one laboratory diagnostic criteria for SLE.

The paper deals with the etiology, pathogenesis, and differential diagnosis of DIL. It presents a spectrum of drugs that can cause DIL and considers the features of its different forms.

Based on the recent data available in the literature, the authors analyze the occurrence of autoimmune responses due to the use of biologic agents (BAs), primarily tumor necrosis factor- α inhibitors. Therapeutic approaches for DIL are discussed. Recommendations are given for screening the patients in the use of BAs. Clinical examples are provided.

Keywords: drug-induced lupus; tumor necrosis factor- α inhibitor-induced lupus; drug-induced subacute cutaneous lupus; autoimmune responses; biologic agents.

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina; natakykvin@yandex.ru

For reference: Klyukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Drug-induced lupus. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):32–41.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41

В начале XXI в. произошло кардинальное улучшение прогноза у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), главным образом благодаря ранней диагностике, расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза, совершенствованию схем лечения и появлению широкого спектра инновационных лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. Однако бурное развитие фармакологии сопровождалось не только модификацией терапевтических схем, но и ростом числа неблагоприятных реакций (НР) на фоне применения ЛС, в частности различных аутоиммунных синдромов. Одним из ярких примеров НР является синдром лекарственной волчанки (ЛВ) [3]. ЛВ — аутоиммунный феномен, хронологически связанный с длительным приемом (от месяца до нескольких

лет) ЛС и регрессирующий после их отмены. Симптомокомплекс имеет сходство с идиопатической системной красной волчанкой (СКВ) по ряду клинических, гистологических и иммунологических признаков [4].

Историческая справка

Первое упоминание о синдроме ЛВ относится к 1945 г., когда В.Л. Hoffman [5] описал развитие лихорадки, сыпи, миалгии и нефрита у 19-летнего пациента на фоне приема сульфадиазина. В дальнейшем появилось еще несколько сообщений о связи ЛВ с сульфаниламидами и пенициллином, однако убедительных доказательств авторами не представлено. В настоящее время сформировалась точка зрения, что

ОБЗОРЫ

Таблица 1. ЛС, ассоциирующиеся с развитием синдрома ЛВ

Риск развития ЛВ			
высокий	умеренный	низкий	очень низкий
Прокаинамид (15–20%) Гидралазин (5–8%)	Хинидин (<1%)	Метилдопа, каптоприл, ацебутолол Хлорпромазин Изониазид, миноциклин Карбамазепин Пропилтиоурацил Сульфасалазин Д-пеницилламин, соли золота Аллопуринол	Дизопирамид, пропафенон Клонидин, эналаприл, лабеталол, миноксидил, празозин, атенолол Тимолол (глазные капли) Карбонат лития, хлорпротиксен Нитрофурантоин Этосуксимид, триметадон, примидон Фенилбутазон (НПВП из группы бутадiona), сулиндак, диклофенак, ибупрофен Гидрохлортиазид, хлорталидон (тиазидный диуретик) Аторвастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин ИФНОα (ЭТЦ, ИНФ, АДА), ИФНα ИЛ2 ИФНα

связь между этими ЛС и ЛВ маловероятна, а клинические ситуации скорее демонстрировали дебют СКВ. Также не исключалось, что инфекционный процесс, послуживший основанием для назначения антибиотиков, мог явиться триггером идиопатической СКВ [6, 7]. В 1953 г. опубликовано сообщение о развитии ЛВ на фоне приема гидралазина, а в 1957 г. — на фоне терапии антиконвульсантами [8, 9]. В 1962 г. получены данные об ассоциации ЛВ с прокаинамидом, в 1966 г. — с изониазидом, позднее — с психотропными препаратами [3, 10].

В прошлом веке синдром ЛВ развивался главным образом на фоне приема гипотензивных и антиаритмических ЛС. «Гидралазиновый» синдром встречался у 8–13% больных артериальной гипертензией (АГ), длительно лечившихся высокими дозами этого ЛС [8]. Некоторые исследователи наблюдали связь между тяжестью АГ и возникновением синдрома ЛВ (что подразумевало кумуляцию дозы) и, как ни странно, — чаще у больных с хорошим ответом на терапию [11]. Считалось, что появление волчаночно-подобной симптоматики возможно примерно у 30% больных на фоне приема прокаинамида [12]. У больных с РЗ обсуждалась возможность появления НР при лечении препаратами золота, Д-пеницилламином и сульфасалазином. Впоследствии связь между приемом сульфасалазина и развитием ЛВ стала подвергаться сомнению: в недавнем проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 200 больных ревматоидным артритом (РА), повышенный риск развития ЛВ на фоне использования данного препарата не подтвердился [13, 14].

Внедрение современных аналогов прокаинамида и гидралазина привело к снижению частоты ЛВ, ассоциированной с этими препаратами, однако появились новые ЛС, способные вызывать развитие этого синдрома. К настоящему времени известно более 80 таких ЛС: антиаритмические, антигипертензивные, антипсихотические, антиреолоидные,

антиревматические препараты, антибиотики и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; табл. 1) [4, 15]. Чаще всего ЛВ возникает у пациентов, страдающих АГ, нарушениями сердечного ритма, туберкулезом, эпилепсией, РА, инфекционными заболеваниями. Возможно развитие волчаночно-подобного синдрома у женщин, длительно принимающих оральные контрацептивы [3]. Недавно было обнаружено 8-кратное повышение относительного риска возникновения ЛВ вследствие приема тетрациклинов [16]. В 2002 г. появилось сообщение о 4 случаях развития ЛВ на фоне тиклопидина [17]. Предполагается, что число потенциальных «виновников» ЛВ будет только расти. Следует заметить, что ЛП в несколько раз чаще индуцируют выработку аутоантител, чем развитие клинических проявлений [3, 10].

Эпидемиология и демографические характеристики

Истинная частота ЛВ неизвестна. Ежегодно в США диагностируется 15–30 тыс. новых ее случаев. Имеются данные, что при приеме ЛС с высоким потенциальным риском ЛВ развивается в течение 1–2 лет у 5–20% пациентов [4]. В то же время ЛС являются доказанным причинным фактором примерно у каждого 10-го больного СКВ [15].

ЛВ начинается в более старшем возрасте, чем идиопатическая СКВ, и отражает «бремя» имеющихся у пациента заболеваний, по поводу которых длительно назначаются ЛС. ЛВ встречается главным образом у пожилых больных, за исключением ее развития на фоне приема антиконвульсантов и миноциклина (эти препараты чаще выписывают молодым пациентам для лечения эпилепсии и акне). Гендерные различия практически отсутствуют. У кавказоидов синдром ЛВ развивается в 6 раз чаще по сравнению с афроамериканцами и протекает тяжелее [4, 10].

Факторами риска ЛВ считают ацетиляторный статус пациента (медленные «ацетиляторы») и генетическую пред-

расположенность (пациенты с гаплотипами HLA DR4, HLA DR2, HLA DR3, HLA-DR0301, «нулевыми» аллелями C4-компонента комплемента) [18, 19].

Механизм развития

Патогенез ЛВ до конца не изучен. Считается, что единого механизма возникновения аутоиммунных реакций под влиянием различных ЛС не существует [20]. Имеется несколько теорий, объясняющих развитие ЛВ. Согласно гап-теновой теории, ЛС или его метаболиты связываются с белками, что приводит к стимуляции лимфоцитов и выработке аутоантител с перекрестной реактивностью. Сторонники теории прямой цитотоксичности полагают, что метаболиты ЛС непосредственно воздействуют на клетки, вызывая их гибель путем апоптоза, с последующим превращением компонентов этих клеток в аутоантигены. Обсуждается теория активации лимфоцитов, вследствие чего повышается пролиферация антиген-представляющих клеток с последующей стимуляцией дифференцировки В-клеток, продуцирующих аутоантитела. Одним из возможных звеньев также может являться повреждение механизмов центральной иммунной толерантности к аутоантигенам, в результате чего зрелые Т-клетки подвергаются спонтанной активации при контакте со сходным антигеном на периферии [21, 22].

Механизм развития ЛВ отличается от обычной реакции гиперчувствительности, так как не обнаруживаются специфические антитела к препаратам, а мишенью являются аутоантигены, образующиеся вследствие воздействия ЛС. Кроме того, ЛВ развивается гораздо медленнее, чем классическая реакция гиперчувствительности. Отмечаются влияние кумулятивной дозы препарата и быстрый рецидив симптоматики после возобновления терапии, что подразумевает отсутствие иммунной сенсibilизации [23, 24].

Клинико-лабораторная характеристика

Клиническая картина ЛВ напоминает таковую идиопатической СКВ, с чем связано название симптомокомплекса. Тяжесть ЛВ менее выражена, чем СКВ, хотя и при ЛВ могут встречаться жизненно опасные ситуации [15]. Начало ЛВ, как правило, постепенное [25]. Часто наблюдаются слабость, субфебрильная лихорадка и миалгии. У 80% больных встречаются суставные проявления, главным образом артралгии. Артрит при ЛВ и идиопатической СКВ имеет схожие черты: симметричность, преимущественное поражение мелких суставов кистей, незначительная или умеренная степень выраженности болевого синдрома. Процесс затрагивает лучезапястные, локтевые, плечевые, голеностопные и коленные суставы. Выпот в суставах встречается редко и носит невоспалительный характер [26].

Типичен полисерозит — плеврит и перикардит, при этом последний может осложняться большим количеством выпота и даже тампонадой. Перикардит чаще развивается на фоне лечения месалазином и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α). Описаны случаи констриктивного перикардита. Примерно у 40% больных возможно интерстициальное поражение легких [27, 28].

Яркие проявления «классической» СКВ, такие как дерматит, нефрит и неврологическая симптоматика, при ЛВ наблюдаются редко. Среди кожных изменений при ЛВ преобладают фотосенсибилизация, неспецифическая сыпь и узловатая эритема. «Бабочка», дискоидная красная волчан-

ка (ДКВ), острый нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) связаны с применением иФНО α . При ЛВ, индуцированной миноциклином, встречаются сетчатое ливедо и подкожные узелки [16, 29].

Нередко выявляется гепато- и спленомегалия. Имеются сообщения о возникновении аутоиммунного гепатита на фоне лечения миноциклином [28].

Вовлечение нервной системы в целом не свойственно: есть единичные данные о развитии периферической или кра-ниальной невропатии на фоне приема гидралазина. Почечные поражения возможны при приеме гипотензивных препаратов, однако гистологические изменения в подобных ситуациях незначительны и зачастую не отличаются от изменений, обусловленных АГ. В то же время имеются единичные описания острого быстро прогрессирующего нефрита [15].

Сообщалось о появлении васкулита, в том числе ассоциированного с антителами к миелопероксидазе [30].

Лабораторные нарушения обнаруживаются реже, чем при идиопатической СКВ. Наиболее часто можно наблюдать ускорение СОЭ, которая достигает очень высоких значений, однако быстро нормализуется при регрессе клинических симптомов ЛВ. Может встречаться нормохромная нормоцитарная анемия (умеренной степени выраженности), умеренная лейко- и тромбоцитопения. Описаны случаи развития гемолитической анемии на фоне приема метилдопы. Высокий уровень СРБ регистрируется в случаях миноциклин-индуцированной ЛВ. Возможно незначительное и транзитное снижение содержания компонентов комплемента, с быстрым возвращением к нормальным показателям после отмены причинного ЛС [15, 25].

Профиль аутоантител при синдроме ЛВ скудный. Редко выявляются антитела к Sm-антигену и двуспиральной ДНК (дсДНК; последние регистрировались у больных, получавших сульфасалазин и иФНО α) [31]. Напротив, антитела к односпиральной ДНК встречаются часто. Сообщалось об обнаружении ревматоидного фактора (РФ), однако данный феномен считают неспецифичным и в большей степени обусловленным перекрестной реактивностью с антителами к гистонам, которые более свойственны идиопатической СКВ и не являются патогномичным признаком ЛВ [3, 4, 10].

Положительный волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела (аКЛ), в основном IgM-класса, выявляются у 7–20% больных, как правило, в невысоких титрах и не ассоциируются с развитием тромботических осложнений. У больных, получавших миноциклин, сульфасалазин и аллопуринол, обнаруживались положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [32].

Критерием диагностики ЛВ считается наличие антинуклеарного фактора (АНФ), однако выявления только лабораторного маркера без клинической симптоматики недостаточно для установления диагноза ЛВ [3, 10].

Спектр клинических и лабораторных признаков ЛВ может варьироваться в зависимости от причинного агента (табл. 2) [15]. По аналогии с идиопатической СКВ синдром ЛВ можно подразделить на системную форму, подострую кожную и хроническую кожную форму [4].

Системная форма ЛВ встречается редко и представлена типичными волчаночно-подобными симптомами. Системная форма ЛВ и идиопатическая СКВ имеют большое сходство по спектру клинических проявлений, однако выражен-

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Особенности ЛВ на фоне приема отдельных ЛС

Препарат	Основные проявления	Дополнительные особенности
Гидралазин: АЯА — 24–54% больных, клинические проявления — 2–21%	Лихорадка, слабость, суставной синдром, серозит. Описано поражение почек (нефропатия на фоне АГ?). Наличие АНФ, антител к гистону, аФЛ, АНЦА	Ассоциация с HLA-DR4. Чаше у медленных «ацетиляторов» (связано с более низкой скоростью инактивации компонентов ЛС путем ацетилирования гидразиновой группы). Дозозависимая связь
Прокаионамид: АЯА — 90% больных, синдром ЛВ — 30%	Конституциональные симптомы, поражение суставов, плевропульмонарные проявления, перикардит	Слабая связь с ацетиляторным статусом, однако у медленных «ацетиляторов» более короткий интервал между началом лечения и появлением симптомов
Изониазид: АЯА — 20–25% больных, ЛВ — <1%	Лихорадка, суставной синдром, серозит	NB! При туберкулезе возможна выработка АЯА и РФ. Ассоциации с типом ацетилирования не выявлено
Антиконвульсанты (этосуксимид, карбамазепин, вальпроат и др.)	Возможно поражение почек, ЦНС, высокая частота АЯА, выявляются аКЛ	В основном у детей и молодых женщин. В ряде случаев требовалось назначение ГК. Трудности при дифференциальной диагностике с идиопатической СКВ
Бета-блокаторы: лабеталол — 14–16% больных, окспренолол — 13%, метопролол — 12%, пропранолол — 10%	В основном обнаружение АЯА, клинические проявления редки	Описаны случаи развития ЛВ на фоне приема тимолола (глазные капли). В большинстве наблюдений прослеживается ассоциация с развитием подострой кожной формы ЛВ
Сульфасалазин, месалазин	Артралгии, артриты, полисерозит, лихорадка, поражение кожи, фотосенсибилизация, мембранозный нефрит, антитела к дсДНК, повышенный уровень ИЛ10	Ассоциация с HLA DR0301. Чаше встречается гаплотип DQA1*0501. В проспективном РКИ (200 больных РА, наблюдавшихся на протяжении 5 лет) не подтверждено увеличение риска развития ЛВ на фоне приема сульфасалазина. Наличие АЯА у больных РА, ВЗК не является противопоказанием для лечения
Миноциклин	Конституциональные симптомы, поражение кожи (сетчатое ливедо, подкожные узелки, эритема), суставной синдром (артралгии, артриты суставов кисти), поражение легких, аутоиммунный гепатит, тромбоцитопения, анемия, синдром Рейно, наличие АЯА, аКЛ, антител к дсДНК, р-АНЦА (маркер развития ЛВ у генетически предрасположенных пациентов). Редко обнаруживаются антитела к гистону	Гендерное соотношение соответствует таковому при СКВ. Поражение печени, главным образом у мужчин. Медленный регресс симптомов после отмены ЛС. Быстрый рецидив (несколько часов) после возобновления терапии. Предполагается ассоциация с генами II класса основного комплекса гистосовместимости
ИФНОα: АЯА — 23–57% больных, ЛВ — 0,1–1,6%	Конституциональные симптомы, перикардит, плеврит, нарастание суставного синдрома, гломерулонефрит, кожные проявления (скуловая сыпь, фотосенсибилизация, ДКВ, подострая кожная волчанка). Наличие антител к дсДНК, АЯА (антитела к хроматину), аКЛ	Аутоантительный ответ не коррелирует с дозой ЛС. Время начала и регресса симптомов ЛВ для различных ИФНОα варьируется. Терапия ИНФ сопровождается более высокими частотой и уровнем антител. Не исключается использование других ИФНОα
Статины (ловастатин, аторвастатин, флувастатин)	Поражение кожи (мультиформная эритема). Синдром Рейно	Возможно развитие пневмонита, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых
Ингибиторы ароматазы (антиэстрогенные противоопухолевые препараты)	Поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит, миалгии, оссалгии)	Дозозависимый эффект (летрозол)

Примечание. АЯА — антиядерные антитела; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, аФЛ — антифосфолипидные антитела.

ность симптоматики и лабораторных нарушений при ЛВ значительно меньше.

Намного чаще встречается *подострая кожная ЛВ* (ПКЛВ) — особый вариант ЛВ с преимущественным поражением кожи. ПКЛВ впервые описана в 1985 г. на фоне приема гидрохлортиазида. Ретроспективный анализ 70 больных ПКЛВ показал, что в 21% случаев имела место лекарственно-индуцированная форма, наиболее часто обусловленная приемом гипотензивных препаратов: тиазидных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов. Клиническая картина ПКЛВ характеризуется поражением кожи в виде чешуйчатой, кольцевидной или папулосквамозной сыпи, напоминающей псориазные высыпания и преи-

мущественно локализующейся на передней поверхности грудной клетки, верхней части спины, руках и лице. Системные проявления нехарактерны. У 80% больных обнаруживаются анти-Ro/SSA-антитела, у 30–40% — анти-La/SSB-антитела, у 75% — антитела к гистонам. К ЛС, ассоциированным с развитием ПКЛВ, относят ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные диуретики, бета-блокаторы, статины, противогрибковые препараты, антидепрессанты и ГИБП [33]. Недавно в качестве возможных причинных агентов стали рассматривать тербинафин (противогрибковый препарат), бупропион (антидепрессант) и ацебутолол (бета-блокатор) [34–36].

Крайне редкой формой считается *хроническая кожная ЛВ*, связанная главным образом с приемом нестероидных

Таблица 3. Сравнительная характеристика идиопатической СКВ, «классической» ЛВ и ВИИФНОα

Признаки	Идиопатическая СКВ	«Классическая» ЛВ	ВИИФНОα
Возраст начала	Детородный возраст	Старше 50 лет	Возможен любой
Женщины : мужчины	9 : 1	1 : 1	5 : 1
Течение болезни	Хроническое рецидивирующее	Регресс после отмены препарата	Регресс после отмены препарата
Степень активности	Умеренная и высокая	Главным образом умеренная	Главным образом умеренная
Клинические проявления:			
лихорадка	80%	40%	50%
миалгии	80%	44–57%	29%
артралгии/артриты	80%	18–63%	31–51%
серозит	20–40%	5–50%	3–24%
поражение жизненно важных органов (почек, ЦНС)	Часто	Редко	Редко, нефропатия – 7%
поражение кожи	54–70% («бабочка», ДКВ, язвенный стоматит, фотосенсибилизация)	5–25% (фотосенсибилизация, неспецифическая сыпь)	67% (сыпь, фотосенсибилизация)
Лабораторные нарушения:			
АНФ	>99%	>99%	>99%
антитела к экстрагируемым антигенам	До 30%	<5%	До 10%
антитела к гистонам	До 50%	До 95%	До 57%
антитела к дсДНК	50–70%	<5%	70–90%
гипокомплементемия	Около 50%	<1%	59%

противовоспалительных препаратов (НПВП) и флуороурацила (противоопухолевое средство из группы антиметаболитов) [4].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Утвержденных критериев для верификации диагноза ЛВ нет. Предлагается набор диагностических критериев, обязательно включающих наличие АЯА. Для диагностики необходима хронологическая связь между приемом ЛС и развитием волчаночно-подобных проявлений, при этом экспозиция препарата должна составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. После отмены причинного ЛС должны наблюдаться регресс клинических проявлений и снижение уровня аутоантител. Напомним, что ЛС могут вызывать и идиопатическую СКВ, однако от начала терапии до возникновения симптомов, как правило, проходит немного времени, и после отмены ЛС положительной динамики клинических и лабораторных проявлений не наблюдается [3, 4, 10]. Рецидив симптоматики после возобновления терапии ЛС служит дополнительным подтверждением диагноза ЛВ, однако подобная тактика редко используется врачами ввиду наличия большого количества аналогов ЛС и по этическим соображениям.

Дифференциальная диагностика ЛВ представляет значительные трудности, поскольку многие проявления этого синдрома неспецифичны и могут имитировать различные инфекционные и аутоиммунные заболевания. Кроме того, больные не всегда могут четко описать свой лекарственный анамнез.

Зачастую трудно различить идиопатическую СКВ и синдром ЛВ. В подобных ситуациях может помочь анализ лекарственного анамнеза и имеющихся заболеваний. Для развития ЛВ необходима длительная экспозиция постоянных доз ЛС. К возникновению или обострению идиопатической СКВ приводит прием некоторых ЛС в течение отно-

сительно короткого времени. Имеются доказательства активизации СКВ на фоне лечения антибиотиками (главным образом сульфаниламидами), антиконвульсантами, НПВП и эстрогенами [37–39]. Однако недавно в многоцентровом исследовании SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus, National Assessment) были опровергнуты данные о связи между приемом эстрогенов и риском обострения СКВ. Было показано, что прием оральных контрацептивов у женщин в менопаузе с неактивной СКВ не сопровождался повышением риска развития обострения. В то же время у женщин в постменопаузе риск возникновения легких и умеренных обострений СКВ повышался даже на фоне коротких курсов заместительной гормональной терапии. Полученные результаты указывают на необходимость осторожного подхода к решению вопроса о назначении эстрогенных препаратов больным СКВ [37, 40].

Весомый вклад в дифференциальную диагностику идиопатической СКВ и синдрома ЛВ вносят демографические параметры (мужской пол, возраст, кавказоидная раса), выраженность клинических симптомов (в том числе поражение жизненно важных органов – почек и ЦНС), а также спектр обнаруживаемых аутоантител (наличие антител к дсДНК, Sm-, Ro-антигену более свойственно идиопатической СКВ; табл. 3) [3, 10].

Диагностические проблемы могут возникать и при инфекционных заболеваниях, особенно сопровождающихся суставным синдромом. Следует иметь в виду, что в большинстве случаев вирусные артропатии развиваются, как правило, у молодых пациентов и спонтанно регрессируют в течение нескольких недель. Суставные проявления при остеоартрите, особенно с постепенным развитием, напоминают синдром ЛВ. Ряд заболеваний с полиорганными проявлениями также может вызывать трудности при диагностике.

Сложной является и дифференциальная диагностика в случае развития ЛВ на фоне применения ИФНОα. ЛВ может

имитировать симптомы и обострение основного заболевания, по поводу которого назначаются ГИБП [41].

ЛВ на фоне применения иФНОα

Механизм развития ЛВ при терапии иФНОα отличается от такового при «классической» ЛВ. ФНО играет ключевую роль в патогенезе хронических воспалительных РЗ (болезнь Крона, РА и анкилозирующий спондилит). Роль ФНОα в развитии СКВ представляется многогранной. Данный цитокин — важный компонент воспалительного ответа, и его концентрация при СКВ повышается. Однако на животных моделях волчаночного заболевания (мыши линии NZB/NZW F1) экзогенное введение ФНОα приводило к отсрочке дебюта и прогрессирования СКВ и оказывало протективное действие [42].

Патогенез ЛВ на фоне терапии иФНОα не до конца изучен, однако высказываются некоторые предположения. Существует теория «цитокинового сдвига», согласно которой иФНОα подавляют выработку Th1-цитокинов, что в свою очередь стимулирует продукцию Th2- цитокинов, интерлейкина (ИЛ) 10 и интерферона (ИФН) α, а также аутоантител с последующим развитием волчаночно-подобной симптоматики. Другая гипотеза основана на том, что иФНОα влияют на процессы апоптоза, снижая экспрессию CD44. При этом нарушается клиренс обломков ядер и нейтрофилов и стимулируется продукция аутоантител, направленных на ядерные антигены и ДНК. Кроме того, иФНОα могут угнетать продукцию цитотоксических Т-клеток, что приводит к уменьшению элиминации аутоантител-представляющих В-клеток. К одному из возможных механизмов относится и активизация бактериальной инфекции на фоне лечения иФНОα, что также может вызывать поликлональную В-клеточную пролиферацию и выработку аутоантител [43–45].

Терапия иФНОα широко применяется при различных РЗ и аутоиммунных заболеваниях. За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о развитии аутоиммунных реакций у больных, получающих инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаб пэгол. Проявления этого состояния несколько отличаются от таковых классической ЛВ, в связи с чем для него было предложено самостоятельное название «волчанка, индуцированная ингибиторами ФНОα» (ВИИФНОα) [46, 47].

Несмотря на огромное число больных, получающих данные ЛС, ВИИФНОα встречается нечасто, главным образом на фоне терапии ЭТЦ или ИНФ [41, 48]. Постмаркетинговые исследования трех основных иФНОα показали, что частота возникновения волчаночно-подобной симптоматики составляет 0,119–0,22% для ИНФ, 0,18% для ЭТЦ и 0,10% для АДА; время от начала терапии до появления — от месяца до нескольких лет. Британский регистр биологических препаратов, включающий более 11 тыс. больных, получавших иФНОα в течение почти 27 тыс. человеко-лет, и пациентов контрольной группы, леченных только базисными противовоспалительными препаратами, зафиксировал 40 новых случаев ЛВ на фоне терапии иФНОα и только 1 случай на фоне традиционной базисной терапии [49].

Как и при «классической» ЛВ, основными проявлениями ВИИФНОα являются конституциональные нарушения, суставной синдром, миалгии, поражение кожи и наличие аутоантител (см. табл. 3) [4]. Кожные проявления представлены широким спектром и включают «бабочку», фотосен-

сибилизацию, алопецию, подострые кожные формы и дискоидные изменения. Клиническая картина может варьироваться в зависимости от причинного агента: так, развитие подострых и хронических кожных поражений чаще наблюдается на фоне приема ЭТЦ, чем ИНФ (44 против 12%), а возникновение плеврита, наоборот, более характерно для ИНФ, чем для ЭТЦ (24 против 3%) [50].

Терапия иФНОα может приводить к появлению суставного синдрома или прогрессированию симптомов имеющегося артрита. Описаны случаи развития перикардита, тромбоза глубоких вен, острого пневмонита, множественного мононеврита и почечного поражения [47, 51, 52].

Лабораторные отклонения при ВИИФНОα также отличаются от нарушений при «классической» ЛВ: более высокая частота антител к дсДНК (преимущественно IgM-изотипа), редкость антител к гистонам. Примерно у половины больных на фоне терапии иФНОα обнаруживаются низкие уровни компонентов комплемента и антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) [53].

В целом лечение иФНОα сопровождается более широким спектром и более высокими титрами аутоантител [54]. Сообщалось о появлении АЯА в умеренных титрах или 2–4-кратном нарастании их титров по сравнению с исходными у 20–30% больных. В 4–60% случаев выявляются антитела к дсДНК. Высокий уровень аКЛ регистрировался примерно у 25% больных РА, получавших иФНОα [3, 21, 48, 53].

Подробный анализ неблагоприятных реакций на фоне применения ГИБП, основанный на детальном изучении данных литературы и собственном опыте, представлен недавно отечественными авторами [55, 56].

В литературе описаны интересные клинические ситуации, подтверждающие развитие ЛВ при применении некоторых ГИБП. Так, в 2017 г. опубликовано наблюдение, в котором у пациентки 63 лет, в течение 10 лет страдавшей достоверным РА и получавшей базисную терапию метотрексатом (МТ), а затем лефлуномидом (ЛЕФ), развилась полирезистентность. Была начата терапия голимумабом (ГЛМ), однако через 3 нед после 2-й инъекции у больной появились кожные симптомы в виде обширных участков кольцевидных эритематозных псориазоформных шелушений в области грудной клетки, верхней части спины и на руках, напоминающие поражения при подострой кожной волчанке. На волосистой части головы и ушах отмечались участки атрофии кожи в виде депигментированных пятен и рубцовая алопеция, что было расценено как дискоидное поражение. При гистологическом исследовании биоптатов кожи наблюдалась картина гиперкератоза, закупорки волосяных фолликулов, базальной вакуолизации и нарушения пигментации в субэпидермальном пространстве, что указывало на сочетание хронической ДКВ и подострой кожной волчанки, причиной которых наиболее вероятно явился ГЛМ [57].

Не менее поучительно наблюдение развития массивного выпота в перикарде у 68-летней пациентки, в течение 6 лет страдавшей достоверным серопозитивным РА, после 2-й инъекции ИНФ. Пациентка была госпитализирована в связи с активностью основного процесса (на фоне приема преднизолона, сазасульфопиридина и МТ). При первичном обследовании выявлено небольшое количество жидкости в полости перикарда, расцененное как проявление активности РА. После начала терапии ИНФ быстро были достигнуты положительная динамика суставного синдрома и сни-

жение уровня РФ, однако появились отеки стоп, слабость и одышка. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены массивный перикардальный выпот и утолщение пери- и эпиперикарда. Нарастание гемодинамических нарушений (угроза тампонады сердца) послужило основанием для проведения перикардиоцентеза. Учитывая редкость данного осложнения при РА и предшествующий длительный прием иммуносупрессантов, проведено бактериологическое исследование и исключен туберкулезный генез перикардита. Развитие перикардита было расценено как НЯ терапии ИНФ, препарат был отменен, впоследствии увеличения количества выпота в перикарде не наблюдалось [58].

В ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику между развитием ВИИФНО α и идиопатической СКВ. Например, тактика быстрого назначения ЛС в период так называемого окна возможности у пациентов с ранним РА или другими воспалительными заболеваниями на ранней стадии может послужить причиной развития не ЛВ, а идиопатической СКВ [2, 59]. Описано более 140 случаев СКВ, вызванной ГИБП, у больных РА [60].

Назначение иФНО α в качестве компонента терапии при болезни Крона может осложниться развитием синдрома ЛВ, в то же время в литературе приводятся единичные наблюдения сосуществования двух аутоиммунных заболеваний — идиопатической СКВ и болезни Крона.

G. Michalopoulos и соавт. [61] проанализировали историю болезни 35-летней пациентки с болезнью Крона. Диагноз был верифицирован на основании типичных жалоб, клинических проявлений и подтвержден эндоскопически и морфологически. В течение 4 лет пациентка получала терапию глюкокортикоидами (ГК) и азатиоприном (АЗА) с положительным эффектом. В семье пациентки были зарегистрированы случаи идиопатической СКВ и первичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Спустя 4 года после начала заболевания в связи с развитием суставного поражения пациентке была назначена терапия АДА (40 мг каждые 2 нед), а выявление остеопороза явилось основанием для терапии деносумабом в дозе 60 мг каждые 6 мес. Спустя 5 мес после введения первой дозы деносумаба и на фоне лечения АДА у пациентки возникли тяжелый полиартрит и сыпь в области межфаланговых суставов. При лабораторном исследовании выявлено снижение уровня С3-компонента комплемента, 3-кратное повышение уровня антител к дсДНК, АНФ 1/640, высокий уровень аКЛ; СОЭ и СРБ оставались в пределах нормы. Диагностирована СКВ в сочетании с АФС, отменены АДА и деносумаб, назначены МТ в дозе 15 мг/нед, преднизолон 7,5 мг и гидроксихлорохин 200 мг/сут. Спустя 6 мес у больной достигнута полная ремиссия кишечных проявлений, регрессировали кожные высыпания, но периодически рецидивировал суставной синдром.

В данном случае наблюдались значительные трудности при верификации диагноза. С одной стороны, пациентка страдала достоверной болезнью Крона, и появление волчаночно-подобной симптоматики хронологически совпало с началом терапии иФНО α . С другой стороны, молодой возраст, отягощенный семейный анамнез и набор диагностических критериев соответствовали диагнозу идиопатической СКВ. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии, более подходящей для СКВ, стала дополнительным аргументом в пользу сосуществования двух заболеваний — болезни Крона и СКВ, — а не наличия ЛВ у пациентки с болезнью Крона, леченной иФНО α .

Рассматривая данный клинический случай, авторы также задаются вопросом о возможной роли деносумаба, полностью человеческого моноклонального антитела к активатору рецепторов ядерного фактора κ B-лиганда (RANKL), относящегося к семейству ФНО и являющегося основным медиатором активности остеокластов. Препарат показан для лечения остеопороза, при этом в литературе отсутствуют сообщения о связи деносумаба и синдрома ЛВ, а также о взаимодействии деносумаба с иФНО α [61]. Данные, касающиеся деносумаба, в основном демонстрируют его эффективность и безопасность при лечении больных с постменопаузальным остеопорозом, при этом нет указаний на случаи развития синдрома ЛВ [62, 63].

Представленные клинические примеры демонстрируют трудности диагностики неблагоприятных аутоиммунных реакций при терапии иФНО α , в первую очередь это касается дифференциации ЛВ, активизации основного заболевания и сочетания двух и более нозологических форм.

Лечение

Основополагающим принципом лечения ЛВ является отмена причинного ЛС, после чего в течение 3 нед — 6 мес следует ожидать регресса симптоматики. Антителный ответ даже на фоне прекращения терапии может сохраняться в течение года и более. При ВИИФНО α в большинстве случаев положительная динамика достигается также при отмене причинного ЛС. В ряде случаев требовалось усиление иммуносупрессивной терапии. Сообщалось о назначении 40% больным ГК. В 12% наблюдениях возникла необходимость в дополнительной иммуносупрессивной терапии АЗА, циклофосфамидом, ЛЕФ, МТ и микофенолата мофетилем [64, 65].

Имеются сведения о развитии тяжелого миозита у больной РА на фоне лечения АДА, для купирования которого были назначены пульс-терапия ГК и два курса ритуксимаба, достигнута полная ремиссия [66].

Немаловажным остается вопрос о возможности продолжения терапии альтернативными иФНО α у больных, у которых развился синдром ЛВ. Приводятся данные о возможности возобновления такой терапии без рецидива симптомов, однако подобные наблюдения крайне малочисленны, а выводы не являются окончательными [41, 64, 65, 67].

Прогноз у большинства пациентов благоприятный. Полные регресс проявлений и нормализация уровня аутоантител наблюдаются после отмены ЛС, впоследствии рецидивов не отмечается. В редких случаях возможно появление выраженных неврологических или почечных нарушений с формированием остаточных явлений. Часть больных нуждается в назначении ГК и иммуносупрессантов.

Для обеспечения безопасности больных необходимо выполнять рекомендации по профилактике ЛВ. Необходимо тщательное наблюдение пациентов и раннее распознавание осложнений, возникающих на фоне терапии иФНО α . Четких рекомендаций по профилактике не существует. Полагают, что одновременное применение иммуносупрессивных препаратов может снижать частоту образования аутоантител и тем самым — частоту развития ЛВ [68].

Важно помнить, что назначение иФНО α может являться причиной возникновения идиопатической СКВ. Таким образом, следует с наибольшей вероятностью верифицировать диагноз РА до начала терапии иФНО α . Диагноз вероят-

ОБЗОРЫ

ной СКВ является противопоказанием для такого лечения. При планировании терапии иФНОα необходим детальный иммунологический скрининг. Проводят тщательный мониторинг состояния пациента в процессе лечения для выявления кожных, суставных и висцеральных нарушений. Необходимо четко регистрировать НЯ на фоне терапии. Наличие органной патологии следует рассматривать как относительное, а наличие интерстициального поражения легких — как абсолютное противопоказание для назначения иФНОα [69].

Заключение

Диагноз ЛВ следует считать возможной причиной возникновения полиорганных нарушений, особенно у пожилых больных, отягощенных хроническими заболеваниями, нуждающихся в длительной терапии. Современные методы лечения, включающие ГИБП, также могут сопровождаться развитием аутоиммунных реакций. Клиническая картина ЛВ схожа с таковой идиопатической СКВ, но может варьироваться в зависимости от причинного ЛС.

Обнаружение АЯА в отсутствие клинических проявлений не является основанием для диагноза ЛВ и показанием к отмене ЛС. Ведущим методом лечения ЛВ у большинства пациентов считается отмена вызвавшего этот синдром ЛС. В последние десятилетия отмечаются изменения спектра ЛС, ответственных за развитие синдрома ЛВ, и появление новых причинных агентов. Растет число описаний более тяжелых форм ЛВ, главным образом на фоне расширения показаний к применению ГИБП и увеличения сроков лечения.

Таким образом, клиническая картина ЛВ в последнее десятилетие претерпела определенные изменения. На сегодня имеется более 2 тыс. сообщений о возникновении осложнений на фоне терапии ГИБП. В связи с риском развития нежелательных аутоиммунных реакций (от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни состояний) необходимо тщательное клиническое и иммунологическое обследование пациентов, которым предстоит лечение ГИБП [55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
3. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006;15(11):757-61.
4. Vedove CD, Giglio MD, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009 Jan;301(1):99-105. doi: 10.1007/s00403-008-0895-5. Epub 2008 Sep 17.
5. Hoffman BJ. Sensitivity of sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*. 1945;51:190-2.
6. Gold S. Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1951 Feb 3;1(6649):268-72.
7. Honey M. SLE presenting with sulphonamide hypersensitivity. *Br Med J*. 1956 Jun 2;1(4978):1272-5.
8. Morrow JD, Schroeder HA, Perry HM. Studies on the control of hypertension by Hyphex. II. Toxic reactions and side effects. *Circulation*. 1953 Dec;8(6):829-39.
9. Beernink DH, Miller JJ. Anticonvulsant-induced antinuclear antibodies and lupus-like disease in children. *J Pediatr*. 1973 Jan;82(1):113-7.
10. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):507-18.
11. Perry HM, Schroeder HA. Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline). *J Am Med Assoc*. 1954 Feb 20;154(8):670-3.
12. Ghose MK. Pericardial tamponade. A presenting manifestation of procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Med*. 1975 Apr;58(4):581-5.
13. Khattak FH, Morris IM, Mattingly PC. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan;35(1):104.
14. Gordon MM, Porter DR, Capell HA. Does sulphasalazine cause drug-induced systemic lupus erythematosus? No effect evident in a prospective randomized trial of 200 rheumatoid arthritis patients treated with either sulphasalazine or auranofin over five years. *Ann Rheum Dis*. 1999 May;58(5):288-90.
15. Mongey AB, Hess EV. Drug-Induced Disease. In: Lahita RD, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 5th Edition. Elsevier; 2011. P. 599-628.
16. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Jun;28(6):392-7.
17. Spiera RF, Berzman RS, Werner AJ, Spiera H. Ticlopidine-induced lupus: A report of 4 cases. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2240-3.
18. Atzeni F, Marrazza MG, Sarzi-Puttini P, Carrabba M. Drug-induced lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2003;55(3):147-54.
19. Speirs C, Chapel H, Fielder AL, et al. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1989 Apr 29;1(8644):922-4.
20. Yung RL, Richardson BC. Drug-Induced lupus mechanisms. In: Lahita RD, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 5th Edition. Elsevier; 2011. P. 385-404.
21. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):135-47.
22. Uetrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology*. 1997 Apr 11;119(1):37-43.
23. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, et al. Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000 Jul;58(1):207-16.
24. Kretz-Rommel A, Rubin RL. Disruption of positive selection of thymocytes causing autoimmunity. *Nat Med*. 2000 Mar;6(3):298-305.
25. Yung RL, Richardson BS. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 1994;20:60-86.
26. Vivino FB, Schumacher HR Jr. Synovial fluid characteristics and the lupus erythematosus cell phenomenon in drug induced lupus. *Arthritis Rheum*. 1989 May;32(5):560-8.
27. Siddiqui MA, Khan IA. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther*. 2002 Mar-Apr;9(2):163-5.
28. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, et al. Drug induced lupus like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus*. 2003;12(5):409-12.
29. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently under-recognised. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):315-6.
30. Ioannidis JI, Karassa FB, Druyls E. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;11:665-673.

- doi: 10.1038/nrrheum.2013.134.
31. Porfyridis I, Kalomenidis I, Psallidas I, et al. Etanercept-induced pleuropericardial lupus-like syndrome. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):939-41. doi: 10.1183/09031936.00182308.
 32. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):405-13.
 33. Uetrecht J. Drug-induced lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. Cutaneous lupus erythematosus., Berlin: Springer; 2005. P. 117-32.
 34. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSApositive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):45-9.
 35. Cassis TB, Callen JP. Bupropion-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2005 Nov;46(4):266-9.
 36. Fenniche S, Dhaoui A, Ammar FB, et al. Acebutolol-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005 Sep-Oct;18(5):230-3. Epub 2005 Jul 5.
 37. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
 38. Petri M, Albritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992 Feb;19(2):265-9.
 39. Capponi A, De Simone C, Guerriero C, et al. Ro/SSA-positive cutaneous lupus induced by carbamazepine. *Arch Dermatol*. 2005 Jan;141(1):103-4.
 40. Buyon JP, Petri M, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen/progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953-62.
 41. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
 42. Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumour necrosis factor. *Eur J Immunol*. 2000 Jul;30(7):2038-47.
 43. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
 44. Maczynska I, Millo B, Ratajczak-Stefanska V, et al. Proinflammatory cytokine (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 and TNF α) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol Lett*. 2006 Jan 15;102(1):79-82. Epub 2005 Aug 25.
 45. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):403-7. Epub 2004 Aug 5.
 46. Wetter DA, Davis MDP. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2009 Nov;84(11):979-84. doi: 10.4065/84.11.979.
 47. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, et al. Antithrombotic activity of TNF-alpha. *J Clin Invest*. 2003 Nov;112(10):1589-96.
 48. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov;10(1):46-50. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.005. Epub 2010 Jul 23.
 49. Thornhill J, Watson KD, Lord PA, et al. Drug-induced lupus in patients with inflammatory arthritis treated with TNF blocking agents: results from the BSR Biologics Register. *BSR Abstracts*; 2008.
 50. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jun;37(6):381-7. Epub 2007 Oct 30.
 51. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: nonmalignant haematological complications of antitumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:212-323.
 52. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M. BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):165-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1. Epub 2011 Jan 25.
 53. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul; 86(4):242-51.
 54. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2383-90.
 55. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3): 361-6. [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):361-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-361-366
 56. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Аламанкина СЮ. Индуцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):446-8. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis (a case report): an accident or regularity? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):446-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-446-448
 57. Аль-Иzzi М, Рида А. Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба. Русский медицинский журнал. 2017;(1):41-3. [Al'-Izzi M, Rida A. Case of cutaneous form of lupus erythematosus induced by the use of golimumab. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):41-3. (In Russ.)].
 58. Nakamura Y, Izumi CI, Nakagawa Y, Hatta K. A case of effusive-constrictive pericarditis accompanying rheumatoid arthritis: the possibility of adverse effect of TNF-inhibitor therapy. *Journal of Cardiology Cases*. 2013;7:e8-e10.
 59. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
 60. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):188-93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003. Epub 2009 Oct 23.
 61. Michalopoulos G, Vrakas S, Makris K, Tzathas C. Systemic lupus erythematosus in Crohn's disease: drug-induced or idiopathic? *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3): 408-409.
 62. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10.
 63. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносума для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261-6. [Toroptsova NV, Nikitskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with postmenopausal osteoporosis: efficacy, safety and treatment adherence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):261-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-261-266
 64. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):847-61. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.008.
 65. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheuma-

О Б З О Р Ы

toid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010 Jun; 9(8):574-82. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.002. Epub 2010 Apr 28.

66. Almoallim H, Almasari A, Khadawardi H. Lupus Myositis with Normal Creatinine Kinase Levels Following Adalimumab Use in a Rheumatoid Arthritis Patient. *Turk J Rheumatol.* 2011;26(4):328-32.

67. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF

alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2011 May;50(5):619-25. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04871.x.

68. Sturkenboom MC, Meier CR, Jick H, Stricker BH. Minocycline and lupus-like syndrome in acne patients. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):493-7.

69. Муравьев ЮВ, Гридина ГИ, Каратеев ДЕ. Тромбоэмболия — неожиданная неблагоприятная реакция, возникшая в период применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба.

Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):354-6. [Murav'ev YuV, Gridina GI, Karateev DE.

Thromboembolism is an unexpected poor response resulting from the use of the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51(3):354-6. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1514

Поступила 14.09.2018

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.

Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES

Елисеев М.С.

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

Подагра ассоциируется с высокой частотой сопутствующих заболеваний, среди которых выделяют сердечно-сосудистую патологию и болезни почек. При этом сердечно-сосудистая смертность находится на первом месте среди причин смерти у пациентов с подагрой и превышает популяционную. Возможно, это связано с главными признаками подагры — высоким сывороточным уровнем мочевой кислоты (МК) и обусловленным им хроническим воспалением. Медикаментозная коррекция гиперурикемии — основа терапии подагры и, как предполагается, способна нивелировать негативное влияние МК на риск связанных с ней неблагоприятных событий. Препаратами первой линии урат-снижающей терапии являются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат). Их действие на уровень МК, сопутствующие заболевания, отдаленные исходы (в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность, развитие и прогрессирование хронической болезни почек), а также возникновение неблагоприятных реакций изучается в крупных исследованиях, результаты которых могут повлиять на стратегию такой терапии.

В статье обсуждаются достоинства и недостатки исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), в котором сравнивалась сердечно-сосудистая безопасность аллопуринола и фебуксостата. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола, но в то же время демонстрируют больший риск сердечно-сосудистой и общей смертности в группе фебуксостата. Анализ этой работы не позволяет сделать вывод о повышении сердечно-сосудистого риска при терапии фебуксостатом, однако показывает, что при сопоставлении с аллопуринолом этот риск может быть выше. Необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планируемых исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пациентов с асимптоматической гиперурикемией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность; фебуксостат; аллопуринол; гиперурикемия.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42–46.

Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study Eliseev M.S.

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

Gout is associated with the high frequency of comorbidities, among which there are cardiovascular disease and kidney diseases. In this case, cardiovascular mortality rates are in the first place among the causes of death in patients with gout and exceed the death rates in the population. This may be associated with the main signs of gout, such as a high serum uric acid (UA) level and its related chronic inflammation. Drug correction of hyperuricemia is the mainstay of gout therapy and it is supposed to be able to neutralize the negative effect of UA on the risk of its associated adverse events. Xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) are first-line urate-lowering agents. Their effect on UA levels, comorbidities, long-term outcomes (including overall and cardiovascular mortality, development and progression of chronic kidney disease), and occurrence of adverse reactions is studied in large-scale studies, the results of which may affect the strategy of such therapy.

The paper discusses the advantages and disadvantages of the CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) study that has compared the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat. The findings suggest that there is no substantial difference in the frequency of cardiovascular events with febuxostat and allopurinol, but at the same time these demonstrate a high risk for cardiovascular and overall mortality in the febuxostat group. Analysis of this paper cannot conclude that there is a greater cardiovascular risk with therapy with febuxostat; however, it shows that when compared with allopurinol, this risk may be higher. A more detailed study of this issue is required after obtaining the results of already started and planned investigations comparing the effects of allopurinol and febuxostat on the risk of adverse cardiovascular events in patients with asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: cardiovascular mortality; febuxostat; allopurinol; hyperuricemia.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):42–46.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46

В конце 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) опубликовало следующую рекомендацию: «Настоятельно призываем медицинских работников и пациентов сообщать о побочных эффектах, связанных с фебуксостатом...» [1]. Причиной этого послужили предварительные результаты исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), в котором проводилось сравнение сердечно-сосудистой безопасности двух урат-снижающих препаратов — аллопуринола и фебуксостата [2].

В основе действия фебуксостата, как и аллопуринола, лежит способность ингибировать ксантиноксидазу, и именно препараты с данным механизмом действия показаны в качестве первой линии терапии подагры в большинстве международных и национальных рекомендаций [3–6]. В клинической практике предлагается начинать терапию с назначения аллопуринола, а в случае неэффективности максимальных доз, определяемых исходя из скорости клубочковой фильтрации, т. е. при недостижении целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки, а также в случае развития нежелательных реакций и плохой переносимости препарата заменять его на фебуксостат [4–6]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Препараты с иным механизмом действия назначают лишь в том случае, когда не удается достичь целевого уровня МК сыворотки при использовании ингибиторов ксантиноксидазы или комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы [3]. Данная тактика замены одного препарата на другой клинически и экономически оправдана и позволяет добиться оптимального контроля заболевания у большинства пациентов [5–9]. Более того, именно с ингибированием ксантиноксидазы, а не только с коррекцией уровня урикемии, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты этих препаратов [10–13]. Например, назначение фебуксостата ингибирует экспериментальный атерогенез у мышей *in vivo* [13]. Ксантиноксидоредуктаза, обладающая выраженной тканевой экспрессией, способностью высвобождаться в циркуляцию и связывать поверхность эндотелиальных клеток, может оказывать негативное действие на сосуды и другие ткани, являясь наряду с гиперурикемией основной мишенью для ингибиторов ксантиноксидазы [13–16]. Эти препараты уменьшают выработку супероксида путем длительного изменения состояния фермента, ограничивают окислительный стресс, нормализуют окислительно-восстановительный азотистый баланс, подавляют активацию эндотелиальных клеток и мононуклеарных фагоцитов, воспаление *in vitro* и *in vivo* [13–16]. Это тем более важно, поскольку при подагре крайне высок сердечно-сосудистый риск, связанный не только с традиционными факторами, но и с гиперурикемией и хроническим воспалением, опосредованным кристаллами моноурата натрия [17–19]. И любая возможность снижения этого риска у пациентов с подагрой должна быть реализована, при этом необходимо тщательно оценивать сердечно-сосудистую безопасность применяемых препаратов [3–6].

В марте этого года опубликованы предварительные данные исследования CARES, посвященного проблеме сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола, которые широко обсуждаются [2]. Например, незави-

симая некоммерческая адвокатская группа Public Citizen, основываясь на результатах CARES, предложила полностью изъять фебуксостат с рынка, так как, по мнению ее представителей, существует «веское доказательство того, что серьезный сердечно-сосудистый вред фебуксостата перевешивает любую предполагаемую клиническую выгоду» [20]. Попытаемся объективно проанализировать достоинства и недостатки этого исследования, а также то, насколько полученные в нем результаты однозначны и какое практическое значение они могут иметь для клинической практики.

Проведение крупного контролируемого исследования было основным условием для одобрения FDA фебуксостата (препарат был зарегистрирован и одобрен для лечения подагры в 2009 г.), причем более ранние попытки регистрации были отклонены из-за опасения риска развития сердечно-сосудистых событий, которые наблюдались на стадии клинических исследований. Настороженность в отношении сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата возникла после публикаций результатов четырех сравнительных работ, две из которых были проведены в рамках II фазы клинических исследований [7, 21–23]. Однако частота оцениваемых сердечно-сосудистых событий оказалась крайне мала, что не позволило сделать конкретные выводы. Невелики были и длительность некоторых исследований, число включенных в них пациентов, особенно в группах контроля (принимающие аллопуринол); не прослежены отдельно влияние разных доз препаратов и ответ на терапию (достижение целевого уровня МК), а сами случаи сердечно-сосудистых событий регистрировались ретроспективно. Таким образом, имеющаяся информация была недостаточной для объективной оценки сердечно-сосудистой безопасности исследуемых препаратов. Наконец, в 6-месячном рандомизированном контролируемом исследовании CONFIRMS, включавшем 2269 пациентов с подагрой, в котором тяжелые сердечно-сосудистые события оценивались при проспективном наблюдении, при применении фебуксостата в дозе 40 мг/сут не было ни одного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, а при использовании дозы 80 мг/сут они регистрировались в 0,4% случаев, что совпадает с показателем при приеме аллопуринола, а оба случая сердечно-сосудистой смерти имели место у пациентов, получавших аллопуринол [24].

В связи с этим крупное проспективное (n=6190, средняя длительность наблюдения 32 мес) мультицентровое двойное слепое рандомизированное по подтверждению не худшего результата лечения исследование CARES должно было стать определяющим. Основными критериями включения пациентов в это испытание были диагноз подагры, соответствующий критериям ACR, и наличие сердечно-сосудистых заболеваний до рандомизации, в частности инфаркта миокарда, госпитализации по причине нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки, инсульта, заболеваний периферических сосудов, а также сахарного диабета с признаками микро- или макрососудистых осложнений. После рандомизации пациентам исходно назначали либо фебуксостат 40 мг/сут, либо аллопуринол, стартовая доза которого была стратифицирована, исходя из показателей почечной функции. В дальнейшем эскалация дозы проводилась в зависимости от того, был ли достигнут целевой сывороточный уровень МК (<360 мкмоль/л): дозу фебуксостата увеличивали при необходимости до 80 мг/сут через 2 нед, дозу аллопуринола постепенно титровали по 100 мг/сут до максимальной

600 мг/сут, а при снижении клиренса креатинина до 30–60 мл/мин — до 400 мг/сут. Доза фебуксостата у 61% больных составляла 80 мг/сут, наиболее часто назначаемая доза аллопуринола (у 44,6% больных) — 300 мг/сут. Хотя вероятность достижения уровня МК <360 мкмоль/л в группах была одинаковой, более строгий контроль урикемии (МК сыворотки <300 мкмоль/л), рекомендуемый у пациентов с тяжелой тофусной подагрой, достигался чаще при приеме фебуксостата.

С целью снижения частоты приступов артрита, уменьшения системного воспаления на протяжении 6 мес назначали низкие дозы колхицина, либо (намного реже) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или глюкокортикоидов. В итоге частота приступов в группах оказалась сопоставимой (0,68 приступа в год при приеме фебуксостата и 0,63 приступа в год при приеме аллопуринола). Однако, учитывая, что приступ артрита потенцирует протромботический статус, стрессовые реакции, связанные с острой болью, как и использование НПВП, могут повлиять на сердечно-сосудистый риск, который во время острого приступа подагрического артрита существенно возрастает [25]. Но в CARES не уточнялись интенсивность и продолжительность приступов артрита и неизвестно, имелись ли различия по этим показателям в сравниваемых группах.

На первой конечной точке регистрировались следующие исходы: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная ишемия миокарда с необходимостью неотложной реваскуляризации. К концу исследования было задокументировано 656 конечных точек, и если оценивать их суммарно, то относительный риск (ОР) для фебуксостата не отличался от такового для аллопуринола: 1,03 (95% доверительный интервал, ДИ 0,87–1,23). Однако риск сердечно-сосудистой смерти для фебуксостата был выше (ОР 1,34; 95% ДИ 1,03–1,73), как и риск смерти от любых причин (ОР 1,22; 95% ДИ 1,01–1,47), причем смертность от всех причин в основном была обусловлена смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Внезапная коронарная смерть (наиболее распространенная причина смерти в обеих группах) констатирована у 2,7% больных при приеме фебуксостата и у 1,8% при использовании аллопуринола.

При всей кажущейся объективности исследование имело один весьма серьезный недостаток: 56,6% пациентов досрочно прекратили прием препаратов (57,3% в группе фебуксостата и 55,9% в группе аллопуринола, т. е. отказ от терапии наблюдался с одинаковой частотой), а почти половина пациентов (45%) выпали из-под динамического наблюдения, независимо от того, принимали они препараты или нет. И если учитывать этих «потерянных» пациентов, то для показателя общей смертности различия нивелировались: ОР для фебуксостата был уже не 1,22 (95% ДИ 1,01–1,47), а 1,09 (95% ДИ 0,94–1,28). Кроме того, необъяснимо, почему многие пациенты умерли вне приема препаратов либо в 30-дневный срок после завершения исследования [26]. Эти факты, не ставя под сомнение результаты исследования, существенно снижают их достоверность.

Интерпретацию осложняет и отсутствие данных о частоте общей и сердечно-сосудистой смертности при естественном течении подагры, возможно, разница в результатах в группах объясняется всего лишь более благоприятными эффектами аллопуринола. Например, в исследовании A. Noman и соавт. [27] было показано антиишемическое

действие высоких доз аллопуринола (600 мг/сут) по сравнению с плацебо у пациентов с нестабильной стенокардией. Очевидно, однако, и то, что регистрация и проведение плацебоконтролируемого исследования, аналогичного CARES, невозможны по этическим соображениям. По-видимому, преимущества аллопуринола реализуются благодаря его не-селективности [28]. Наконец, к непонятным особенностям дизайна CARES относится включение в исследование только пациентов с подагрой в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время нет доказательств того, что прием фебуксостата приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, но и игнорировать результаты CARES не следует. Определяющими, по-видимому, будут данные стартовавших исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пожилых пациентов с асимптоматической гиперурикемией [29, 30]. Не менее важными могут быть результаты другого многоцентрового проспективного рандомизированного слепого исследования у 200 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, цель которого — определить, возможно ли благоприятное влияние фебуксостата на клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гиперурикемией по сравнению с традиционным лечением [31]. Помимо ингибирования ксантиноксидазы, которое, как и непосредственное снижение уровня урикемии, может быть потенциально важным для реализации позитивного влияния фебуксостата на сердечно-сосудистый риск, есть данные о стойком снижении под действием препарата инсулинорезистентности и экспрессии высокочувствительного СРБ [32]. Подтверждение возможности снижения сердечно-сосудистого риска с помощью медикаментозной коррекции гиперурикемии у пациентов с подагрой получено в недавней работе F. Perez-Ruiz [33]. Проведенный автором анализ динамического наблюдения за когортой из 1193 пациентов с подагрой показал, что при достижении целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) вероятность смерти в 2,39 раза ниже. Интересно, что этот уровень был достигнут лишь у каждого 6-го (16,3%) пациента.

Итак, с одной стороны, основным требованием должна быть максимальная осторожность при назначении фебуксостата пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском, что обозначено в инструкции по его применению (использование препарата не рекомендуется у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью), а также в упомянутой выше директиве FDA [1]. С другой стороны, нет оснований считать, что применение препарата может быть опасным у таких пациентов, так как плацебоконтролируемых исследований, касающихся этой проблемы, не проводилось, а имеющиеся данные, напротив, показывают возможность уменьшения смертности при снижении уровня МК ниже целевого [33]. Наконец, остается открытым вопрос о возможной альтернативе фебуксостату, особенно при неэффективности или плохой переносимости аллопуринола, а также наличии противопоказаний для его использования. Это особенно важно, так как применение аллопуринола в низких, максимально допустимых, исходя из значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), дозах позволя-

ОБЗОРЫ

ет достичь целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) менее чем в половине случаев [34]. И даже при игнорировании рекомендации по ограничению дозы аллопуринола в зависимости от СКФ у трети пациентов целевой уровень МК сыворотки остается выше целевого [35]. В то же время при неэффективности аллопуринола назначение фебуксостата у

2/3 пациентов с подагрой позволяет снизить сывороточный уровень МК ниже целевого [7]. В этих случаях фебуксостат остается безальтернативным препаратом, в том числе в Российской Федерации, где нет зарегистрированных препаратов с другим механизмом действия (урикозурики, препараты уриказы).

ЛИТЕРАТУРА

1. U.S. Food and Drug Administration. Safety Alerts for Human Medical Products. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm584702.htm>
2. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772.
4. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):328-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325. Epub 2013 Jul 18.
5. 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.
6. Елисеев МС. Подагра. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 253-64. [Eliseev MS. Gout. In: Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 253-64.]
7. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82. doi: 10.3899/jrheum.080814. Epub 2009 Mar 13.
8. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):617-26. doi: 10.7326/M14-0227.
9. Tausche AK, Reuss-Borst M, Koch U. Urate Lowering Therapy with Febuxostat in Daily Practice-A Multicentre, Open-Label, Prospective Observational Study. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:123105. doi: 10.1155/2014/123105. Epub 2014 Sep 3.
10. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;30(4):217-26. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x. Epub 2011 Jun 12.
11. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
12. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
13. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014 Apr 1;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
14. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):669-74. doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.004. Epub 2015 May 23.
15. Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164. Epub 2016 Dec 14.
16. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27.
17. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1104-10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104.
18. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421. Epub 2013 Jan 12.
19. Елисеев МС, Денисов ИС, Маркелова ЕИ и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):10-9. [Eliseev MS, Denisov IS, Markelova EI, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular complications in men with gout: results of a 7-year prospective study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(5):10-9. (In Russ.)].
20. Public Citizen Calls on FDA to Withdraw Takeda Gout Drug. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/6/public-citizen-calls-on-fda-to-withdraw-takeda-gou>.
21. Schumacher HR Jr, 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.
22. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):916-23.
23. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457.
24. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978. Epub 2010 Apr 6.
25. Liu KL, Lee HF, Chou SH, et al. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):91-8. doi: 10.1007/s10067-013-2376-2. Epub 2013 Aug 30.
26. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1702-1709. doi: 10.1002/art.40583.

27. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010 Jun 19;375(9732):2161-7. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1. Epub 2010 Jun 9.
28. 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.
29. Kojima S, Matsui K, Ogawa H, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):169-175. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
30. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
31. Yokota T, Fukushima A, Kinugawa S, et al. Randomized Trial of Effect of Urate-Lowering Agent Febuxostat in Chronic Heart Failure Patients with Hyperuricemia (LEAF-CHF). *Int Heart J*. 2018 Sep 26;59(5):976-982. doi: 10.1536/ihj.17-560. Epub 2018 Aug 11.
32. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. doi: 10.1007/s00296-016-3612-2.
33. Perez-Ruiz F. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arthritis Rheum*. 2018; 70(Suppl 9):954-5.
34. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
35. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec; 76(12):2065-2070. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211873. Epub 2017 Aug 22.

Поступила 13.07.2018

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

Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите

Зонова Е.В.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современные правила назначения обезболивающей терапии при остеоартрите (ОА) основываются на новейших знаниях о патогенезе этого заболевания и механизме действия анальгетических средств. Ведущий принцип выбора анальгетиков — оценка природы боли и состояния пациента, а также возможности развития нежелательных реакций. Это непосредственно касается нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые сегодня являются важнейшим классом обезболивающих средств, используемых при ОА. Среди препаратов этого класса следует выделить мелоксикам — представитель группы оксикамов, который в относительно равной степени ингибирует циклооксигеназу 1 и 2, а также влияет на активность микросомальной простагландин Е₂ синтетазы 1. Этот препарат отличают доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности. Тем не менее необходимость многофакторной оценки осложнений терапии должна быть признана приоритетной при использовании любых НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; мелоксикам.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47–53.

A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis

Zonova E.V.¹, Karateev A.E.²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk 630091; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The current guidelines for prescribing analgesic therapy for osteoarthritis (OA) are based on the latest knowledge about the pathogenesis of this disease and the mechanism of action of analgesics. The leading principle of choosing analgesics is to assess the nature of pain and the patient's condition, adverse drug reactions. This is directly related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are now the most important class of painkillers used in OA. Among the drugs of this class, meloxicam, a representative of the oxicam group, which relatively equally inhibits cyclooxygenase 1 and 2 and also affects the activity of microsomal prostaglandin E₂ synthase 1, should be identified. This drug is characterized by a proven efficacy and a favorable safety profile. Nevertheless, the need for multifactorial evaluation of treatment-associated complications should be recognized as a priority when using any NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis; treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; meloxicam.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):47–53.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно занимают важнейшую позицию среди лекарственных средств, которые назначают для терапии остеоартрита (ОА) [1]. Известный эксперт по данному заболеванию J.P. Pelletier [2] в недавно опубликованном обзоре указал, что НПВП — краеугольный камень в лечении ОА. Это очень точное замечание. Ведь основное действие НПВП направлено на устранение боли — самого важного проявления ОА, которое вызывает наибольшие страдания и инвалидизацию пациентов и является главной причиной

обращения за медицинской помощью. Боль отражает прогрессирование ОА, что было показано в ряде недавно выполненных работ.

A.N. Bastick и соавт. [3] провели метаанализ 79 исследований, в которых изучались причины структурного прогрессирования ОА (отрицательная динамика рентгенологической картины). Оценивались такие факторы риска, как наличие узелков Гебердена, варусная деформация колена, высокий уровень биомаркеров, в частности фактора некроза опухоли (ФНО) α и гиалуроновой кис-

лоты. Одним из наиболее значимых факторов оказался уровень боли, отношение шансов (ОШ) — 2,38 (95% доверительный интервал, ДИ 1,74–3,27) по WOMAC.

M. de Rooij и соавт. [4] выполнили метаанализ 38 исследований, посвященных оценке причин, влияющих на клиническое обострение ОА, т. е. усиление боли и нарушение функции сустава, и установили значение таких факторов, как билатеральность поражения суставов, ухудшение показателей боли и рентгенологической картины, снижение мышечной силы, замедление темпа ходьбы, коморбидность. Однако, как и в первой работе, очень важное значение имело наличие исходно выраженной боли в коленных суставах.

В крупном международном проекте «Инициатива остеоартрит» (Osteoarthritis Initiative Study, длительное наблюдение большой группы пациентов с ОА) проанализированы различия у 54 больных, у которых за 2 года наблюдалось рентгенологическое прогрессирование, и 157 пациентов без прогрессирования болезни. Основное различие касалось уровня боли: при прогрессировании ОА она персистировала, и ее интенсивность была существенно выше [5].

Боль при ОА является также одним из главных факторов нарастания мультиморбидной патологии, закономерно сопровождающей это заболевание [6]. Ведь боль вызывает активацию симпатико-адреналовой системы, повышение артериального давления и свертываемости крови. Хорошо известно, что при ОА смертность от тромбозомболических осложнений (связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, ССС), существенно выше, чем в популяции [7, 8]. Например, в упомянутом проекте «Инициатива остеоартрит» было проведено сравнение кардиоваскулярных осложнений у 1775 больных ОА и 2490 лиц соответствующего возраста и пола, но без поражения сустава. Эпизоды стенокардии, сердечная недостаточность, инсульт и другие цереброваскулярные нарушения, а также поражение периферических артерий достоверно чаще встречались при ОА: отношение рисков — 1,27 (95%, ДИ 1,03–1,56) [9].

Конечно, все современные препараты, используемые для лечения ОА, — медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС, «хондропротекторы»), препараты гиалуроновой кислоты, широко рекомендуемый западными коллегами парацетамол, немедикаментозные методы и т. д. — влияют на боль при ОА [1]. Однако их обезболивающий эффект или относительно невелик (как у парацетамола и немедикаментозных методов), или развивается не сразу (как у МДПВС и препаратов гиалуроновой кислоты). При этом многие больные ОА обращаются к врачу с уже выраженным обострением, которое проявляется интенсивной болью, синовитом и значительным нарушением функции сустава. Первостепенная задача в этой ситуации — как можно скорее помочь пациенту, чтобы уменьшить его страдания и повысить уровень доверия к врачу, что важно для дальнейшего длительного лечения. Поэтому так ценны НПВП как анальгетики, быстро в значительной степени подавляющие боль [2].

Эффективность НПВП при ОА не вызывает сомнения. Это доказывает недавно опубликованный в журнале *Lancet* метаанализ 74 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых суммарно участвовали 58 556 больных. Проведенные расчеты показали, что эффект НПВП достоверно сильнее, чем плацебо, и носит дозозависимый характер [10].

J. Bjordal и соавт. [11] провели метаанализ 63 РКИ (n=14 060), в которых больные ОА получали НПВП, опиоиды и парацетамол. Среднее уменьшение боли за 4 нед терапии составило 10,2; 10,5 и 4,7 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), т. е. по обезболивающему действию НПВП не уступали опиоидам и однозначно превосходили парацетамол. Но при этом, в отличие от опиоидов, НПВП гораздо реже вызывали нежелательные реакции (НР), потребовавшие отмены лечения.

Сами пациенты высоко оценивают результаты применения НПВП и предпочитают их другим анальгетикам. Это показала работа T. Milder и соавт. [12], которые анкетировали группу больных ОА в Австралии, принимавших НПВП, парацетамол и опиоиды. По мнению пациентов, НПВП наиболее удобны: прием 1–2 таблетки в день дает значимое облегчение боли, т. е. с НПВП связана минимальная «лекарственная нагрузка». Один из опрошенных больных так определил роль НПВП при ОА: «Они заботятся обо мне» («It looks after me»). При этом 6–8 таблеток парацетамола позволят получить подобный, но более слабый эффект. Опиоидные анальгетики имеют мощное действие, но плохо переносятся, вызывая тошноту, головокружение, сонливость и запор.

Уменьшая боль, НПВП могут улучшать самочувствие больных и повышать функциональную активность пораженных суставов. Недавно был проведен анализ влияния эффективного снижения боли на другие проявления ОА. Исследуемую группу составили 416 больных, у которых отмечался хороший эффект НПВП (боль после лечения ≤ 3 балла по 10-балльной ВАШ). При этом была выявлена корреляция между уменьшением боли (опросник *Brief Pain Inventory* — BPI, ВАШ и WOMAC боль), улучшением функции (WOMAC функция) и качеством жизни (SF-36) [13].

Но НПВП не лишены недостатков, причем очень важных. Это высокая вероятность развития разнообразных НР — со стороны желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия, диспепсия), ССС (артериальная гипертензия — АГ, тромбозомболические осложнения, прогрессирование сердечной недостаточности), почек (острая почечная недостаточность, прогрессирование хронической болезни почек, ХБП), печени и др. Многие НР могут представлять угрозу для жизни или даже становиться причиной летального исхода [14].

При назначении НПВП больным ОА эта проблема выходит на первый план, поскольку у них отмечается закономерная мультиморбидность. Например, одним из наиболее распространенных клинических фенотипов ОА является метаболический, ассоциированный с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД). Инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление с повышением уровня адипокинов, энергетический дефицит и сосудистая патология могут рассматриваться как ведущие элементы появления и прогрессирования ОА. Наличие метаболических нарушений при данном фенотипе приводит к более выраженному нарастанию клинических и рентгенологических проявлений. В то же время метаболические нарушения значительно повышают риск осложнений со стороны ССС [15, 16].

НПВП оказывают негативное влияние на течение АГ. Но АГ является неизбежным спутником и фактором прогрессирования ОА. Недавно Y.M. Zhang и соавт. [17] прове-

ли метаанализ 2 когортных и 6 наблюдательных исследований ($n=9762$), в которых изучалась связь ОА с патологией ССС. Была показана явная зависимость между АГ и ОА (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,28–3,15) при более продвинутой рентгенологической стадии и при клинически выраженном ОА (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,26–1,77). Вообще между ОА и заболеваниями ССС отмечается клинко-патогенетическое единство. Это подтверждает одна из последних работ американских авторов А. Mendy и соавт. [18]. Оценив когорту из 51 938 пациентов, 2589 из которых имели рентгенологическую стадию ОА ≥ 2 по Kellgren–Lawrence, они выявили корреляцию между этим заболеванием и смертностью от патологии ССС (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,32–1,64). Также наблюдалась связь с СД и заболеваниями почек. Понятно, что ОА становится серьезным фактором риска кардиоваскулярных осложнений НПВП.

Аналогичная картина наблюдается, когда мы обращаемся к проблеме НПВП-гастропатии. Ведь больные ОА гораздо чаще, чем в популяции, страдают от хронического гастрита, вызванного *H. pylori*, диспепсии и язвенной болезни [19]. Это показывает, например, исследование бельгийских ученых GIRANO, в котором оценивался риск ЖКТ-осложнений у больных ОА. У 855 больных ОА, нуждающихся в НПВП, уровень риска ЖКТ-осложнений распределился следующим образом: высоким он был в 77,8% случаев, умеренным — в 19,4% и низким — только в 2,8% (!) [20].

НПВП способны вызывать поражение тонкой и толстой кишки, с развитием эрозий и язв, хронической железодефицитной анемии, диафрагмоподобных стриктур, которые могут стать причиной кишечной непроходимости. Эта патология до настоящего времени редко учитывается и плохо диагностируется практикующими врачами, хотя клиническое значение ее может быть достаточно велико [21, 22]. Нужно также учитывать, что ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые широко используются для профилактики НПВП-гастропатии [14, 23], не только не снижают риск развития НПВП-энтеро- и колопатии, но и закономерно увеличивают его за счет повышения бактериальной контаминации кишки и нарушений микробиома [24].

Рассматривая поражения кишки, связанные с терапией НПВП, следует помнить и о такой коморбидности ОА, как хронический запор. Нарушение функции кишки — частая проблема у пожилых пациентов. А наличие клинически выраженного ОА усиливает выраженность этого нарушения, поскольку ограничивает подвижность больных и вызывает боль (при поражении тазобедренных суставов), что затрудняет акт дефекации. В свою очередь, хронический запор сопровождается нарушением микробного равновесия в кишке — дисбиозом, который приводит к хроническому кишечному воспалению и повышению проницаемости слизистой оболочки кишки [25, 26]. Это способствует повреждению кишки под действием НПВП.

Есть и другой аспект проблемы кишечной коморбидности, связанный с развитием такой частой патологии, как дивертикулы толстой кишки. Так, у 11 375 больных ОА дивертикулы кишки встречались достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы без ОА (ОШ 1,63; ДИ 1,20–2,23) [27]. Как известно, дивертикулы представляют собой «дремлющий» источник кишечной инфекции и опасность

в плане развития острого воспаления (дивертикулит) и перфорации кишки [28].

Многие пациенты с ОА страдают ХБП, причем даже выраженные стадии этой патологии часто выпадают из поля зрения врача [29]. Вместе с тем длительная терапия НПВП может существенно ухудшить течение этой патологии. Недавно С. Hsu и соавт. [30] оценили влияние НПВП на развитие ХБП у 31 976 жителей Тайваня. Они установили, что прием этих препаратов более 90 дней ассоциируется с увеличением риска ХБП с АГ в 1,32 раза по сравнению с лицами, не получавшими такого лечения.

Приведенные выше цифры делают коморбидность принципиальным фактором, который необходимо учитывать при выборе рациональной терапии у больных ОА, особенно это касается такой небезопасной группы анальгетиков, как НПВП. Именно поэтому ведущие российские эксперты, представляющие разные медицинские специальности, создали консенсусные рекомендации по применению НПВП в реальной клинической практике. Центральной частью этих рекомендаций является алгоритм выбора НПВП с учетом кардиоваскулярных и ЖКТ-рисков [14].

Одним из наиболее удачных препаратов из группы НПВП для использования у больных ОА представляется мелоксикам, оригинальный препарат которого хорошо известен всем российским врачам¹. Он уже более 20 лет используется в нашей стране и стал надежным инструментом лечения боли при самых разных заболеваниях [31].

Достоинства того или иного препарата определяются его биохимической природой. Мелоксикам относится к семейству оксикамов и отличается преимущественной селективностью при блокаде циклооксигеназы (ЦОГ) 2 — фермента, на который направлено действие всех НПВП. Отношение ЦОГ1/ЦОГ2-ингибирующих концентраций для мелоксикама составляет примерно 6. При этом связь с ЦОГ2 благодаря дополнительным гидрофобным связям и формированию особой пространственной конформации, очень прочная. Этим объясняется большая длительность действия мелоксикама. Важная особенность препарата — способность влиять на конечный этап образования центрального медиатора болевой и воспалительной реакции, простагландина (ПГ) Е₂, которая достигается благодаря его воздействию на микросомальную ПГЕ₂ синтетазу 1 [32].

Мелоксикам широко и с успехом применяется при лечении ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, неспецифической боли в спине (НБС) и ОА [31].

При ОА мелоксикам — не только хороший анальгетик, но и средство, позволяющее контролировать течение заболевания (препятствуя развитию рецидивов) и даже оказывать определенное структурно-модифицирующее действие. Длительная эффективность мелоксикама при ОА продемонстрирована в работе D. Yocum и соавт. [33], которые в течение 12 нед применяли этот препарат у 774 больных. Контролем служили плацебо и диклофенак 100 мг/сут. Через 2 нед после начала терапии мелоксикамом в дозе 15 мг/сут боль снизилась на 27%, в дозе 7,5 мг/сут — на 25%. В то же время эффект диклофенака составил 30%, плацебо — 12%. Важно, что прием мелоксикама позволил контролировать боль на протяжении 3 мес: через 12 нед снижение боли

¹Мовалис®.

сохранялось на уровне 30 и 28% (в группах контроля — на уровне 30 и 13% соответственно; рис. 1).

Интересный опыт длительного применения мелоксикама при ОА представлен Е.С. Цветковой и соавт. [34]: 80 больных с ОА коленного сустава в течение 12 мес получали мелоксикам 15 мг/сут, парацетамол 3 г/сут, глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС). В конце наблюдения установлено, что мелоксикам лучше всего позволял контролировать симптомы болезни — число ответивших на терапию по критериям OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials — Osteoarthritis Research Society International) составило 100%, а при использовании ГС и ХС — по 90%, парацетамола — 75%. Но главное, что при оценке динамики ширины суставного хряща показано такое же замедление прогрессирования этого показателя в группе мелоксикама, как и в группах «хондропротекторов». При этом в группе парацетамола отчетливо наблюдалось нарастание проявлений ОА (рис. 2).

Обсуждая преимущества мелоксикама при ОА нельзя не коснуться его возможного благоприятного влияния на течение СД 2-го типа. В нескольких экспериментальных работах показано, что мелоксикам способен усиливать действие противодиабетических средств и снижать частоту осложнений, связанных с диабетической микроангиопатией и нефропатией [35–37]. Хотя клинических исследований в этом направлении пока недостаточно, экспериментальные данные свидетельствуют о целесообразности применения мелоксикама при метаболическом фенотипе ОА.

Активно обсуждается влияние НПВП на состояние суставного хряща. В известной работе L. Vlot и соавт. [38] изучалось действие диклофенака, мелоксикама и ацеклофенака на синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в образцах человеческого хряща. Согласно полученным данным, диклофенак не обладал значимым влиянием на метаболизм хряща, в то время как мелоксикам значительно повышал синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, т. е. оказывал «хондропозитивное» действие. Отсутствие негативного влияния мелоксикама на хрящ особенно отчетливо проявляется при сравнении с индометацином, который характеризуется доказанным «хондронегативным» эффектом, снижая синтез протеогликанов и ускоряя разрушение суставного хряща [39].

Одним из главных преимуществ мелоксикама, определивших его популярность у российских врачей и их зарубежных коллег, без сомнения, является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Доказательством этого стала серия РКИ, в том числе такие масштабные международные проекты, как MELLISA и SELECT (сравнение мелоксикама с диклофенаком и пироксикамом). Их результаты были суммированы Р. Schoenfeld и соавт. [40] в метаанализе 12 РКИ длительностью от 1 до 24 нед, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и НБС. Использование мелоксикама приводило к достоверно меньшему числу гастроинтестинальных нарушений: ОШ для всех ЖКТ-осложнений составило 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69), развития диспепсии — 0,73 (95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, ЖКТ-кровотечений и перфораций — 0,52 (95% ДИ 0,28–0,96), а риска отмен терапии из-за ЖКТ-осложнений — 0,59 (95% ДИ 0,52–0,67). G. Singh и соавт. [41] позже выполнили метаанализ еще большего числа РКИ (суммарно 28, n=24 196), посвященных безопасности мелоксика-

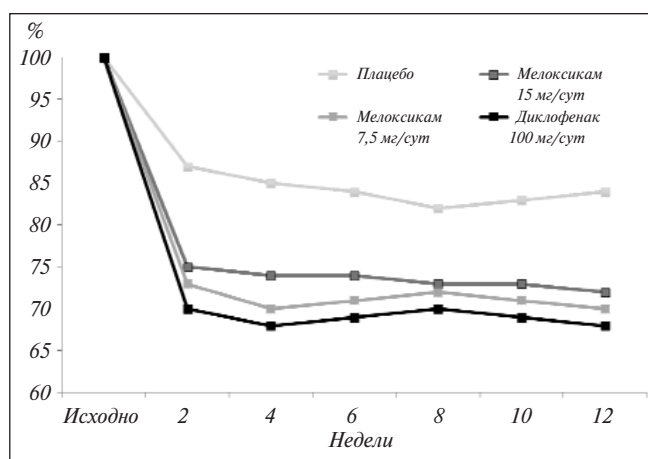


Рис. 1. Снижение интенсивности боли в суставах при длительном использовании мелоксикама, диклофенака и плацебо при ОА (n=774), адаптировано из [23]

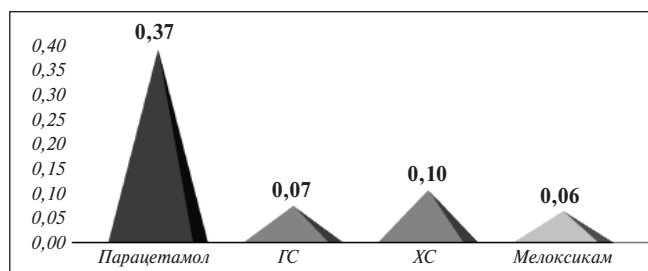


Рис. 2. Сужение суставной щели коленного сустава (в мм) на фоне 12 мес приема парацетамола, ГС, ХС и мелоксикама. Адаптировано из [24]

ма. Полученные результаты также демонстрируют более низкий риск ЖКТ-осложнений для этого препарата в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП. Так, частота ЖКТ-кровотечений при использовании этой дозы мелоксикама составила лишь 0,03% (при приеме 15 мг — 0,2%), в то время как у получавших диклофенак 100–150 мг/сут — 0,15%.

Наиболее безопасными для ЖКТ считаются селективные ЦОГ2-ингибиторы (коксибы). Однако прямых сравнений мелоксикама и коксибов не проводилось. Тем не менее сопоставить частоту ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП можно с помощью такого типа статистического исследования, как сетевой метаанализ. Имеется множество РКИ, которые имели одинаковый дизайн и единые конечные точки, что дает богатый материал для анализа. Недавно такую работу провели М. Yang и соавт. [42], сопоставив данные 36 РКИ (n=112 351), в которых определялась частота патологии ЖКТ у больных, принимавших коксибы, а также умеренно селективные НПВП — мелоксикам, набуметон и этодолак. Всего было выявлено 145 случаев серьезных ЖКТ-осложнений. Согласно полученным данным, по всем параметрам действия на ЖКТ изучаемые препараты статистически значимо не различались. При этом ОШ развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) — 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число ЖКТ-осложнений — 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), прерывания лечения вследствие ЖКТ-осложнений — 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74).

Ценные данные для сравнения уровня безопасности мелоксикама и коксибов предоставляет система РЕМ (prescription-event monitoring) фармакологического надзора Великобритании. Здесь хранится информация о НР, зафиксированных в первые годы использования этих препаратов (1996–2000 гг.). За это время в Великобритании было зафиксировано 1357 ЖКТ-осложнений у лиц, принимавших мелоксикам, 1127 — рофекоксиб и 1054 — целекоксиб. Общая частота НР со стороны пищеварительной системы не различалась при использовании мелоксикама и рофекоксиба — 7,2 и 7,4% и оказалась несколько ниже при приеме целекоксиба — 6,0%. Аналогичные показатели получены при оценке ЖКТ-кровотечений и перфораций: 0,4; 0,4 и 0,2% соответственно. Очевидно, что мелоксикам не уступал по ЖКТ-безопасности высокоселективному ЦОГ2 ингибитору рофекоксибу и лишь несколько отличался от целекоксиба [43, 44].

Пристальное внимание уделяется такому важному аспекту безопасности НПВП (особенно при ОА), как кардиоваскулярные осложнения. Метаанализы популяционных исследований ставят этот препарат на весьма удачную среднюю позицию между напроксеном (препаратом с наименьшим риском) и диклофенаком и эторикоксибом, характеризующимися наиболее выраженной кардиотоксичностью. Так, в метаанализе С. Varas-Lorenzo и соавт. [45] отмечено умеренное повышение риска развития инфаркта миокарда (относительный риск, ОР 1,25) при приеме мелоксикама. Согласно этим данным, мелоксикам уступал напроксену, однако находился на одном уровне с целекоксибом и ибупрофеном и был заметно безопаснее диклофенака (ОР 1,38) и эторикоксиба (ОР 1,97, т. е. повышение риска почти на 100%).

Относительно низкая частота суммарных осложнений со стороны ССС и почек для мелоксикама показана W. Asghar и F. Jamali [46]. Авторы выполнили метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 типа «случай-контроль»), в которых оценивалась частота инфаркта миокарда, инсульта и тромбоэмболии легочной артерии, а также ренальных НР у больных, лечившихся мелоксикамом и 7 другими НПВП — рофекоксибом, целекоксибом, ибупрофеном, напроксеном, диклофенаком, индометацином и этодолаком (n=131 755). По данным анализа, суммарный риск кардиоваскулярных и почечных НР (ОШ) составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25), что меньше по сравнению с целекоксибом — 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенаком — 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Важно, что результаты исследования не выявили различий в частоте НР для мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг/сут. В то же время для диклофенака отчетливо продемонстрирована зависимость риска осложнений от суточной дозы.

В нашей стране накоплен огромный опыт применения оригинального мелоксикама. С 1996 г. в России выполнено 29 собственных исследований этого препарата при ОА, РА, анкилозирующем спондилите, НБС и боли в области плеча, кокцигодинии, продолжительностью от

7 дней до 12 мес. Мелоксикам применялся в практике ревматологов, хирургов, гинекологов и урологов. В эти исследования было включено 3388 больных, получавших мелоксикам, контроль составили 348 пациентов, использовавших другие НПВП и другие анальгетики. Более 75% пациентов, леченных мелоксикамом, оценили результаты его применения как «хорошие» или «отличные». При терапии мелоксикамом отмечалось достоверно меньше НР и эпизодов прерывания лечения, связанных с лекарственными осложнениями, чем при использовании других НПВП [31].

Для реальной практики большое значение имеет соответствие эффектов оригинального и генерических препаратов. Мелоксикам по характеристикам растворимости и способности всасываться при пероральном приеме относится к классу 2 BCS (Biopharmaceutical Classification System, биофармацевтическая система классификации), поэтому его биодоступность в значительной степени зависит от характеристик конкретного препарата. Соответственно, согласно рекомендациям Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMEA) и Всемирной организации здравоохранения, для оценки биоэквивалентности генериков требуется проведение специальных испытаний. При сравнении профиля растворения 9 коммерческих препаратов мелоксикама было показано, что они все обладали различными фармакологическими свойствами, которые могут изменять ожидаемый клинический эффект [47]. Кроме того, мелоксикам чувствителен к сопутствующим химическим соединениям, которые входят в состав готового препарата. L.F.A. Romani и соавт. [48] провели кристаллографический анализ трехмерной структуры двух различных препаратов мелоксикама. Метод рентгеновской дифракции показал их значимые различия, которые могут влиять на биологические свойства и клинический эффект. Эти работы подтверждают хорошо известный клиницистам факт: оригинальный и генерический мелоксикам — это не одинаковые лекарства, при их использовании могут наблюдаться существенные вариации и эффективности, и переносимости.

В заключение необходимо отметить, что выбор НПВП для лечения ОА основывается на тщательном анализе индивидуальных особенностей пациента, клинического фенотипа и характера течения заболевания, оценке факторов риска возможных НР, прежде всего мультиморбидной патологии. Мелоксикам — представитель группы оксикамов, который оказывает длительное действие, гармонично ингибирует ЦОГ1 и 2, а также влияет на митохондриальную ПГЕ2 синтезу 1. Это формирует ряд его дополнительных благоприятных эффектов и высокий профиль безопасности, что особенно важно для пациентов с ОА, имеющих различные коморбидные заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
3. Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. What Are the

- Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z. Epub 2015 May 21.
4. De Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
5. Drihan JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
6. Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. *Pain Physician*. 2015 Sep-Oct;18(5):E863-76.
7. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286. eCollection 2014.
8. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
9. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis Increases the Risk of Cardiovascular Disease: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-376. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0.
10. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
11. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. Epub 2006 May 8.
12. Milder T, Lipworth W, Williams K, et al. «It looks after me»: How older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1280-6. doi: 10.1002/acr.20514.
13. Peloso PM, Moore RA, Chen WJ, et al. Osteoarthritis patients with pain improvement are highly likely to also have improved quality of life and functioning. A post hoc analysis of a clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:175-181. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.002. Epub 2016 Aug 10.
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1):1-29. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Трифонова ЕП, Зонова ЕВ, Сазонова ОВ. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал. 2017; (1):5-12. [Trifonova EP, Zonova EV, Sazonova OV. Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):5-12. (In Russ.)].
16. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
17. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(32):e7584. doi: 10.1097/MD.00000000000007584.
18. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Aug 29. doi: 10.1093/ije/dyy187. [Epub ahead of print]
19. Kim SH, Yun JM, Chang CB, et al. Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28;22(48):10643-10652. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10643.
20. Vanderstraeten G, Lejeune TM, Piessevaux H, et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: The GIRANO study. *J Rehabil Med*. 2016 Oct 5;48(8):705-710. doi: 10.2340/16501977-2119.
21. Srinivasan A, De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Sep;52(9):941-947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769. Epub 2017 Jun 6.
22. Küttner Magalhaes R, Ferreira JM, Pedroto I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colopathy with diaphragm-like strictures. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014 Mar;23(1):9.
23. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. Epub 2018 Feb 21.
24. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1314-22. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075. Epub 2011 Jul 13.
25. Emmanuel A, Mattace-Raso F, Neri MC, et al. Constipation in older people: A consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2017 Jan;71(1). doi: 10.1111/ijcp.12920. Epub 2016 Dec 9.
26. Day HD, Eckstrom E, Sullivan GM. Update in geriatric medicine. *J Gen Intern Med*. 2009 Mar;24(3):421-6. doi: 10.1007/s11606-009-0909-9. Epub 2009 Jan 29.
27. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
28. Lembcke B. Diagnosis, Differential Diagnoses, and Classification of Diverticular Disease. *Viszeralmedizin*. 2015 Apr;31(2):95-102. doi: 10.1159/000380833. Epub 2015 Apr 29.
29. Драгунов ДО, Соколова АВ, Латышев ТВ, Арутюнов ГП. Распространенность хронической болезни почек у коморбидных пациентов. Клиническая нефрология. 2016;(3-4):49-52. [Dragunov DO, Sokolova AV, Latyshev TV, Arutyunov GP. Prevalence of chronic kidney disease in comorbid patients. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016;(3-4):49-52. (In Russ.)].
30. 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/HYPERTENSIONA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
31. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. Терапевтический архив. 2016;(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;(12):149-58. (In Russ.)].
32. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
33. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2947-54.
34. Цветкова ЕС, Иониченко НГ, Карусинов ПС и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):69-74. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Karusinov PS, et al. Clinical and instrumental assessment of the impact of pharmacotherapy

- on the course of osteoarthritis of the knee. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):69-74. (In Russ.).
35. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *FASEB J*. 2002 Mar;16(3):438-40. Epub 2002 Jan 30.
36. Li H, Luo Y, Xu Y, et al. Meloxicam Improves Cognitive Impairment of Diabetic Rats through COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA Pathway. *Mol Pharm*. 2018 Sep 4;15(9):4121-4131. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00532. Epub 2018 Aug 23.
37. Katary MM, Pye C, Elmarakby AA. Meloxicam fails to augment the reno-protective effects of soluble epoxide hydrolase inhibition in streptozotocin-induced diabetic rats via increased 20-HETE levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017 Sep;132:3-11. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.08.004. Epub 2016 Sep 3.
38. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
39. Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. *J Pharm Pharmacol*. 1997 Oct;49(10):991-8.
40. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
41. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
42. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
43. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):622-31.
44. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41. Epub 2003 Jun 16.
45. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70.
46. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
47. Simionato LD, Petrone L, Baldut M, et al. Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Saudi Pharm J*. 2018 May;26(4):578-584. doi: 10.1016/j.jsps.2018.01.015. Epub 2018 Feb 9.
48. Romani LFA, Yoshida MI, Gomes ECL, et al. Physicochemical characterization, the Hirshfeld surface, and biological evaluation of two meloxicam compounding pharmacy samples. *J Pharm Anal*. 2018 Apr;8(2):103-108. doi: 10.1016/j.jpha.2017.12.006. Epub 2017 Dec 19.

Поступила 1.11.2018

Исследование поддержано ООО «Берингер Ингельхайм». 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.

Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью

Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

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

Остеоартрит (ОА) относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом. В статье рассматривается использование симптоматических препаратов замедленного действия в лечении пациентов с ОА и коморбидностью. Представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности диацереина у больных ОА и его влияния на коморбидность. Обсуждается возможность применения диацереина в качестве альтернативы традиционным нестероидным противовоспалительным препаратам у больных с противопоказаниями к последним.

Ключевые слова: остеоартрит; коморбидность; симптоматические препараты замедленного действия; диацереин.

Контакты: Евгения Павловна Шарапова; 2116i@mail.ru

Для ссылки: Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью. Современная ревматология. 2018;12(4):54–58.

Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity

Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Lila A.M.

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

Osteoarthritis (OA) belongs to diseases with high comorbidity and is most frequently concurrent with hypertension and other cardiovascular diseases (coronary heart disease, atherosclerosis), obesity, and diabetes mellitus. The paper deals with the use of delayed-release symptomatic medications in the treatment of patients with OA and comorbidity. It reviews clinical trials of the efficacy and safety of diacerein in OA patients and its effect on comorbidity. The paper discusses the possibility of using diacerein as an alternative to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with contraindications to the latter.

Keywords: osteoarthritis; comorbidity; delayed-release symptomatic medications; diacerein.

Contact: Evgenia Pavlovna Sharapova; 2116i@mail.ru

For reference: Sharapova EP, Alekseeva LI, Lila AM. Diacerein in the treatment of osteoarthritis in patients with comorbidity. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):54–58.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-54-58

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний суставов среди болезней опорно-двигательного аппарата. Встречаемость ОА в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений после 65 лет (60–70%) [1]. Наиболее часто ОА развивается в коленных, тазобедренных суставах, суставах кистей и позвоночника. Более 10% лиц старше 55 лет утрачивают трудоспособность из-за ОА коленных суставов, а у четверти из них развивается тяжелая стойкая потеря трудоспособности [2]. В отчете ВОЗ указано, что ОА коленных суставов занимает 4-е место среди причин инвалидности у женщин и 8-е место у мужчин.

Клинически ОА проявляется прежде всего болевым синдромом и нарушением функции суставов. Прогрессирование ОА сопровождается значимым ухудшением качества жизни пациентов из-за постоянного болевого синдрома, нарушения функционального состояния суставов и часто приводит к инвалидности, что является важной социально-экономической проблемой [3, 4]. Установлено, что ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая

болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5]. Как правило, у больных ОА в возрасте старше 50 лет встречается более пяти болезней [6]. Врач, исследователь и эпидемиолог A.R. Feinstein [7] предложил использовать термин «коморбидность» (от *lat. co* — вместе, *morbus* — болезнь). Н.С. Крамер [8] и Van den M. Akker и соавт. [9] уточнили этот термин, понимая под ним сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного. Высокий уровень смертности у больных ОА объясняется снижением физической активности вследствие поражения суставов нижних конечностей и наличием коморбидных заболеваний, высокая частота которых при ОА значительно затрудняет назначение симптоматической терапии. Дифференцированный подход к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных ОА должен основываться прежде всего на оценке факторов риска развития осложнений на фоне такой терапии. Нерациональное назначение лекарств пациентам с коморбидностью и без учета особенностей их взаимодействия приводит к

резкому возрастанию частоты нежелательных реакций (НР) и усугублению течения всех заболеваний.

Лечение ОА остается сложной проблемой. Оно должно быть направлено на замедление прогрессирования, уменьшение боли и воспаления, снижение риска обострений и улучшение качества жизни. В рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. [10] сделана попытка выделить у больных определенные формы ОА с учетом локализации поражения суставов и коморбидности. На основании этого предложен дифференцированный подход к лечению. В рекомендациях подчеркивается необходимость комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов лечения ОА. В 2003 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) выделила группу лекарственных средств, определяемых как препараты замедленного действия для симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). В настоящее время многочисленные научные и клинические данные позволяют сделать вывод о возможном наличии структурно-модифицирующего эффекта у этих препаратов.

Наиболее изучено действие хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата — естественных компонентов межклеточного вещества в хряще. Глубокому пониманию цепи последовательных процессов в патогенезе ОА способствовало внедрение генной и молекулярной технологий, благодаря которым были намечены важнейшие точки приложения патогенетической терапии — основные медиаторы воспаления. Особое внимание исследователей привлекает интерлейкин (ИЛ) 1, играющий важную роль в патогенезе этого заболевания. При ОА хондроциты экспрессируют рецепторы для ИЛ1, что повышает их чувствительность к данному цитокину, под влиянием которого хондроциты синтезируют протеолитические ферменты — матриксные металлопротеиназы (ММП) — агрессивные факторы деградации коллагена и протеогликанов хряща, снижающие экспрессию тканевого ингибитора ММП. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы 2, которая индуцирует синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления. ИЛ1 влияет на плазминоген, превращая его в активный плазмин, который в свою очередь переводит неактивные про-ММП в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. Катаболическое действие этого цитокина проявляется в способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота, повреждающего внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота сам активирует ИЛ1 и влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых. Также ИЛ1 усиливает экскрецию кальция, активирует остеобласты, что приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Под его действием снижается концентрация остеокальцина и происходит разрушение субхондральной кости. Все это свидетельствует о многообразии патофизиологического действия ИЛ1 на катаболизм хряща, субхондральной кости и делает его мишенью в стратегии лечения ОА [11, 12].

Препарат, обладающий как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами, —

диацереин¹ представляет собой ацетилированную форму реина и по механизму действия отличается от используемых для лечения ОА лекарственных средств. Артрокер — пероральный препарат для лечения ОА, механизм его действия связан с ингибцией синтеза ИЛ1 и блокированием его активности. Препарат принимают по 1 капсуле (50 мг) внутрь 2 раза в день во время еды не менее 4 мес. После приема внутрь он хорошо всасывается, после абсорбции полностью деацетируется в активный метаболит реин. Пиковая концентрация реина в плазме достигается через 15–30 мин после приема, 99% его связывается с белками плазмы. Период полураспада реина в плазме составляет 4,2 ч после приема первой дозы 50 мг и 7,5 ч после приема девятой дозы, что позволяет принимать препарат дважды в день. Выводится реин главным образом через почки (20% в неизмененном виде, 60% в виде производных глюкуронида и 20% в виде сульфатов).

Диацереин ингибирует *in vitro* продукцию ИЛ1 и снижает содержание ММП в хряще человека при ОА. Он также стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты [13, 14]. Блокируя синтез и активность ИЛ1, диацереин действует на премембранном и постмембранном уровнях клетки. На премембранном уровне он уменьшает количество ИЛ1-рецепторов на поверхности хондроцитов, что приводит к снижению чувствительности клеток к действию цитокина [15]. Внутриклеточно диацереин блокирует активацию и транслокацию ядерного фактора NF- κ B, угнетая таким образом экспрессию NF- κ B-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, фактора некроза опухоли α , оксида азота и ММП [16]. На моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща [17–20].

Результаты этих исследований создали предпосылки для клинических испытаний диацереина как нового подхода к лечению заболеваний суставов. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность диацереина в отношении влияния на боль и функциональное состояние суставов. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом (РДСПКИ) 2-месячном исследовании изучали эффективность диацереина, теноксикама и их комбинации у больных ОА тазобедренных суставов [21]. Оба препарата были эффективнее плацебо по влиянию на боль и функцию суставов, однако обезболивающий эффект теноксикама развивался быстрее, чем диацереина, действие которого было отмечено через 6 нед после начала лечения. Комбинация двух этих препаратов оказалась более эффективной. НР, такие как умеренно выраженная диарея, наблюдались чаще на фоне приема диацереина по сравнению с плацебо (37 и 4% соответственно).

Другое 8-недельное исследование эффективности диацереина показало его сравнимый с напроксеном обезболивающий эффект у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, кроме того, действие диацереина сохранялось в течение 30 дней после прекращения лечения в отличие от такового напроксена [22].

Симптом-модифицирующие свойства диацереина изучали в РДСПКИ, проведенном К. Pavelka и соавт. [23]. В исследовании участвовало 168 больных со II–III стадиями ОА

¹Артрокер («Микро Лабс Лимитед», эксклюзивный поставщик ЗАО «Корал-Мед»).

коленных суставов и выраженностью боли по визуальной аналоговой шкале >40 мм. Больные принимали препарат в течение 3 мес, период наблюдения также составил 3 мес. Трехмесячный курс лечения завершили 152 пациента. Ко 2-му месяцу терапии был отмечен выраженный обезболивающий эффект, сохранявшийся и после окончания приема препарата. К концу курса терапии у пациентов, принимавших диацереин, установлено снижение боли на 21,6 мм, а у получавших плацебо — на 9,4 мм, а через 6 мес — на 22,5 и 9,3 мм соответственно. Среди НР чаще встречались диарея, гастралгии, изменение цвета мочи, которые в большинстве случаев исчезали по мере продолжения лечения или не имели клинического значения и не требовали отмены препарата. Изменений лабораторных показателей, отражающих состояние функции почек и печени, не зарегистрировано.

Через год В. Rintelen и соавт. [24] опубликовали результаты систематического метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), также посвященных симптом-модифицирующему действию диацереина при ОА коленных и тазобедренных суставов. В анализ было включено только 19 РКИ, их результаты показали, что диацереин по основным параметрам достоверно превосходил плацебо в период активного лечения и статистически значимо уменьшал выраженность основных симптомов ОА, а также проявил практически одинаковое действие с НПВП, но в отличие от них обладал еще и выраженным последствием. При сходной переносимости с НПВП диацереин не вызывал тяжелых НР, которые часто возникают при приеме НПВП. Серьезных НР в исследованиях не наблюдалось.

Симптом-модифицирующие эффекты диацереина изучались и в России. С.М. Носков и соавт. [25] представили результаты клинического наблюдения 10 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением, получавших диацереин в течение 12 нед. К концу лечения уменьшение боли отмечено у 60% больных, индекс WOMAC составил 69%, НАQ — 40%. В другом сообщении авторы представили результаты 4-месячного лечения пациентов с ОА суставов кистей. Выявлено достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности, индексов Дрейзера и AUSCAN [26].

В опубликованном в 2006 г. Кохрановском обзоре были обобщены данные 7 РКИ, включавших более 2000 пациентов [27]. Метаанализ показал небольшую, но постоянную эффективность диацереина при ОА в отношении снижения боли. Препарат достоверно значимо уменьшал боль по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов, однако его структурно-модифицирующий эффект был доказан для ОА тазобедренных суставов [28]. Среди НР наиболее часто отмечалась диарея (42%).

В 2014 г. нами было проведено исследование эффективности, переносимости и безопасности артрокера у пациентов с ОА тазобедренных суставов, непрерывно принимавших препарат 4 мес, и длительности его последствия в течение 2 мес. В исследование было включено 30 больных с достоверным (по критериям Ассоциации ревматологов России) ОА тазобедренных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Пациенты получали артрокер первые 2 нед по 50 мг (1 капсула), затем по 100 мг/сут (2 капсулы) [29]. Достоверное уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось в течение всего периода исследования. Препарат также достоверно уменьшал выраженность скованности, что было за-

фиксировано через 2 мес терапии и при последующих визитах пациентов. Также отмечено положительное влияние препарата на функциональное состояние суставов: улучшение функции суставов зарегистрировано уже к моменту 2-го визита, однако статистически значимое уменьшение функциональной недостаточности было достигнуто через 4 мес терапии и сохранялось до конца наблюдения. Достоверное уменьшение показателей суммарного индекса WOMAC произошло ко времени 3-го визита и также сохранялось до конца наблюдения. В те же сроки отмечено достоверное уменьшение времени, потраченного пациентом на то, чтобы встать со стула и пройти 5 м (тест «Встань и иди»). Переносимость лечения, по оценке пациента и врача, практически не различалась: на отличную переносимость препарата указали 27,5% больных, хорошую — 65,5% и удовлетворительную — 7%. В исследовании зарегистрирована лишь одна НР — тошнота, что послужило причиной отмены препарата и выбывания пациентки из исследования.

Результаты этого исследования показали, что артрокер эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни больных с ОА тазобедренных суставов. Его последствие сохраняется в течение 2 мес, что позволяет использовать интермиттирующую схему лечения и улучшать приверженность терапии.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучался в 3-летнем РДСПКИ у 507 больных с первичным ОА тазобедренного сустава (по критериям American College of Rheumatology, ACR) [28]. Измерение суставной щели тазобедренного сустава проводили при ежегодной рентгенографии. Рентгенологическое прогрессирование достоверно реже определялось у пациентов, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно; $p=0,007$), кроме того, медленнее была и скорость прогрессирования на фоне 3 лет применения диацереина (в среднем $0,18 \pm 0,25$ против $0,23 \pm 0,23$ мм/год в группе плацебо). Это подтверждает структурно-модифицирующий эффект диацереина при ОА тазобедренных суставов. Необходимость в эндопротезировании тазобедренного сустава в течение лечения и через 3 мес после его завершения составила 14,5% в группе диацереина и 19,8% в группе плацебо. Достоверно завершили исследование 47% больных (49% получавших диацереин и 45% — плацебо), главным образом из-за развития НР (25 и 12% соответственно) и неэффективности терапии (7 и 14%). Наиболее частой НР была диарея (46% в группе диацереина против 12% в группе плацебо), что являлось основной причиной прекращения лечения. Диарея проходила самостоятельно в среднем через 8 дней после отмены препарата. Изменение цвета мочи, наблюдаемое у части больных, не имело клинического значения и не требовало прекращения лечения.

Это большое когортное исследование позволило выделить новые предикторы прогрессирования ОА тазобедренных суставов [21]. Больные с повышенными концентрациями С-терминальных телопептидов коллагена II типа в моче и гиалуронана в сыворотке крови имели высокий риск прогрессирования заболевания (отношение шансов 3,73; 95% доверительный интервал 2,48–5,61) в отличие от пациентов, у которых эти показатели были низкими.

Клинический эффект диацереина, проявляющийся уменьшением боли и улучшением функции суставов, развивается, как и у всех SYSADOA, начиная со 2–4-й недели ле-

ОБЗОРЫ

чения и, что очень важно, сохраняется после прекращения приема препарата еще 1–3 мес. Это свойство препарата, вероятно, можно использовать для интермиттирующего лечения, что позволит улучшить приверженность терапии. Препарат оказывает структурно-модифицирующее действие при ОА тазобедренных суставов.

В зарубежной и отечественной литературе публикуется много материалов о позитивном влиянии диацереина на углеводный и липидный обмен, представлены результаты исследований, в которых показаны его гепатопротективный эффект, а также влияние на регуляцию работы щитовидной железы [30–32].

В российском исследовании [33], посвященном оценке эффективности и безопасности терапии диацереином у 80 пациентов с ОА коленных суставов, отмечены не только статистически значимое уменьшение боли, скованности, потребности в НПВП, улучшение качества жизни и функции суставов, но и снижение индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, у 25% больных с метаболическим синдромом (МС) анализ некоторых биохимических параметров липидного и углеводного обмена показал положительную динамику (сравнивали показатели в начале и в конце исследования).

В многоцентровом открытом проспективном исследовании изучалось влияние диацереина на некоторые компоненты МС у больных ОА коленных суставов. Результаты исследования еще раз подтвердили, что на фоне 6 мес приема диацереина статистически значимо уменьшались боль, скованность, улучшались функция суставов и качество жизни, а также снижалась потребность в НПВП. Положительным результатом исследования явилось достоверное уменьшение ИМТ у больных: в начале терапии он составлял $35,2 \pm 5,3$ кг/м², а в конце — $34,9 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,005$). Снижение массы тела сопровождалось улучшением показателей углеводного, белкового и липидного обмена (уровень глюкозы, мочевой кислоты, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и др.) [34].

Полученные нами данные о влиянии диацереина на липидный и углеводный обмен согласуются с результатами 3-месячного исследования, в котором оценивали эффективность, безопасность и дополнительные преимущества диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП (прием оральных антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии, перенесенное аортокоронарное шунтирование) [31]. В исследование было включено 60 па-

циентов с сочетанием ОА и различных форм ишемической болезни сердца, которые были рандомизированы на две сопоставимые группы: одна группа принимала диацереин 100 мг/сут + парацетамол, другая (контрольная) — парацетамол. Сделан вывод, что назначение диацереина в комплексной терапии у пациентов с сочетанием ССЗ и хронической боли при ОА позволяет снизить болевой синдром на 80% за 90 дней терапии ($p=0,03$), а также уменьшить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ($p=0,04$) за тот же период для достижения оптимального обезболивания. Прием диацереина в течение 3 мес привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%; $p=0,04$; ИЛ1 на 30%; $p=0,04$), в то время как в контрольной группе (без диацереина) наблюдалось недостоверное увеличение концентрации этих маркеров. Терапия диацереином сопровождалась лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД 2-го типа. Уровень глюкозы в группе, получавшей диацереин, достоверно снизился на 17,4% против 6% в группе контроля ($p=0,04$), также была отмечена достоверная положительная динамика содержания гормонов щитовидной железы, в том числе тиреотропного гормона. Показатели свертывающей системы крови значительно не изменялись в обеих группах.

Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по ведению больных ОА с коморбидностью, ряд пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет существенные ограничения к назначению НПВП для терапии боли [35]. Диацереин обладает достаточным анальгетическим потенциалом и может быть использован в качестве альтернативы традиционным НПВП у больных с противопоказаниями к последним.

Таким образом, данные проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм ОА у пациентов с коморбидностью. Клинический эффект его (уменьшение боли и улучшение функции суставов) развивается через 2–4 нед и сохраняется после прекращения приема препарата в течение 1–3 мес. Такое продолжительное последствие позволяет использовать препарат для интермиттирующего лечения, что может улучшить приверженность терапии и экономически выгодно для больных. Диацереин оказывает структурно-модифицирующее действие при ОА тазобедренных суставов. Дальнейшие длительные исследования с включением большего числа пациентов, возможно, подтвердят его болезнь-модифицирующие свойства и при других формах ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
2. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis*. 2001 Feb;60(2):91-7.
3. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2011. [Galushko EA. Medical and social significance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011].
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12.
5. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 Feb;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004. Epub 2012 Nov 10.
6. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):725-32. doi: 10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00004.
7. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68.
8. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med*. 1995 Apr 30;14(8):721-33.
9. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what is in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract*. 1996;2(2):65-70.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS guidelines for the nonsurgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
11. Van de Loo FA, Joosten LA, van Lent PL,

ОБЗОРЫ

- et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alfa, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen-and zymosan - induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):164-72.
12. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1 α synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteo Cart* 1996; 4 (1):77-84.
13. Cruz TF, Tang J, Pronost S, Pujol JP. Molecular mechanisms implicated in the inhibition of collagenase expression by diacerhein. *Rev Prat.* 1996 Mar 15;46(6 Spec No): S15-S19.
14. Carney SL, Hicks CA, Tree B, Broadmore RJ. An in vivo investigation of the effect of anthraquinones on the turnover of aggrecans in spontaneous osteoarthritis in the guinea pig. *Inflamm Res.* 1995 Apr;44(4):182-6.
15. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, et al. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1 β stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2417-24.
16. Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP, et al. Diacerhein and Rhein prevent interleukin 1 β induced nuclear factor-kappa B activation inhibiting the degradation on inhibitor kappa B alpha. *Pharmacol Toxicol.* 2002 Jul;91(1):22-8.
17. Bendele AN, Bendele RA, Hulman JF, Swann BP. Beneficial effects of treatment with diacerhein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat.* 1996 Mar 15;46(6 Spec No): S35-S39.
18. Brandt KD, Smith G, Kang SY, et al. Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 Nov;5(6):438-49.
19. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 Jan; 6(1):19-23.
20. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, et al. Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):545-54.
21. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, et al. Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1994 Apr;37(4): 529-36.
22. Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Therap Res.* 1988;43:878-87.
23. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56(12):4055-64.
24. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17): 1899-906.
25. Носков СМ, Красивина ИГ, Широкова КЮ и др. Дицерейн в терапии больных остеоартрозом и ожирением. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Москва; 2012. С. 37. [Noskov SM, Krasivina IG, Shirokova KYu, et al. Diacerhein in the treatment of patients with osteoarthritis and obesity. Theses of VII all-Russian conference «Rheumatology in real clinical practice». Moscow; 2012. P. 37].
26. Леушина ЕА, Симонова ОВ. Клиническая эффективность дицерейна при остеоартрозе суставов кистей. Тезисы VII Всероссийской конференции «Ревматология в реальной клинической практике». Москва; 2012. С. 109. [Leushina EA, Simonova OV. Clinical efficacy of diacerhein in osteoarthritis of the joints of the hands. Theses of VII all-Russian conference «Rheumatology in real clinical practice». Moscow; 2012. P. 109].
27. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerhein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1): CD005117.
28. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov; 44(11):2539-47.
29. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Зайцева ЕМ и др. Оценка эффективности и безопасности дицерейна у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов. Медицинский совет. 2017;(15):84-90. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Zaitseva EM, et al. Evaluation of efficacy and safety of diacetin in patients with osteoarthritis of the hip joints. *Meditinskii sovet.* 2017;(15): 84-90. (In Russ.)].
30. Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: A review of pharmacological activities. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:578107. doi: 10.1155/2015/578107. Epub 2015 Jun 22.
31. Наумов АВ, Ховасова НО. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. Русский медицинский журнал. 2016;24(3):197-202 [Naumov AV, Khovasova NO. Recommended osteoarthritis therapy: new solutions to old problems. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2016; 24(3):197-202 (In Russ.)].
32. Jatwa R, Kar A. Anti-inflammatory and anti-peroxidative roles of diacerhein are possibly mediated through an alteration in thyroid functions in animal model of inflammation. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Aug;23(4):465-71. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00685.x. Epub 2009 Jun 3.
33. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Эффективность и безопасность дицерейна у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2017;11(3):50-7 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of diacerhein in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3): 50-7 (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2017-3-50-57
34. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-63. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):157-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
35. Наумов АВ, Алексеева ЛИ. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва: Российское научное медицинское общество терапевтов; 2016. 40 с. [Naumov AV, Alekseeva LI. *Vedenie bol'nykh s osteoartritom i komorbidnost'yu v obshchei vrachebnoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii* [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice. Clinical guidelines]. Moscow: Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov; 2016. 40 p.].

Поступила 20.10.2018

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

Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии

Торопцова Н.В.

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

Остеопороз — хроническое заболевание, требующее длительного лечения, направленного на уменьшение риска низкоэнергетических переломов на фоне улучшения качества и прочности костей при приеме того или иного лекарственного средства. Бисфосфонаты (БФ) депонируются в кости, вследствие чего обладают эффектом последействия. В связи с увеличением риска нежелательных реакций на фоне приема БФ рассматривается возможность перевода пациентов на «лекарственные каникулы» или альтернативную терапию. Деносумаб может применяться непрерывно годами и в отличие от БФ не требует прекращения в лечении. Он эффективен как у не леченных ранее пациентов, так и у получавших ранее терапию БФ. В то же время при прекращении лечения действие деносумаба обратимо, поэтому для поддержания достигнутого эффекта рекомендуется прием пероральных БФ или внутривенное введение золедроновой кислоты.

Ключевые слова: остеопороз; лечение; деносумаб; бисфосфонаты; приверженность лечению; длительность лечения.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности, приверженности и замены терапии. Современная ревматология. 2018;12(4):59–64.

Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement

Toroptsova N.V.

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

Osteoporosis is a chronic disease requiring long-term treatment aimed at reducing the risk of low-energy fractures, by improving the quality and strength of bones when taking this or that drug. Bisphosphonates (BPs) are deposited in the bone, so that they have an aftereffect. Due to the increased risk of adverse reactions with BPs, the author considers that the patients may take a drug holiday or be switched to alternative therapy. Denosumab may be used continuously for years and, unlike BPs, does not require discontinuation. It is effective in both untreated and already BP-treated patients. At the same time, when the treatment is discontinued, the effect of denosumab is reversible; therefore, oral BP or intravenous zoledronic acid is recommended to maintain the achieved effect.

Keywords: osteoporosis; treatment; denosumab; bisphosphonates; treatment adherence; treatment duration.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV. Treatment of patients with osteoporosis: issues of therapy duration, adherence, and replacement. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):59–64.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-59-64

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого возраста, занимая наряду с остеоартритом лидирующие позиции среди болезней костно-мышечной системы. Во всем мире распространенность и значимость ОП неуклонно растут с увеличением продолжительности жизни и численности населения старших возрастных групп. Так, в России за прошедшие 12 лет продолжительность жизни увеличилась на 5 лет, составив 72,7 года (у мужчин — 67,51 года и у женщин — 77,64 года), а число жителей 50 лет и старше превысило 51 млн, при этом 61% из них женщины [1]. Поэтому в XXI в. ключевая задача здравоохранения — поиск методов лечения хронических заболеваний, ассоциированных с возрастом. При ОП, как и при ряде других заболеваний, необходима пожизненная непрерывная терапия, но сегодня у таких пациентов возможны так называемые лекарственные каникулы.

Основной целью лечения ОП является уменьшение риска остеопоротических переломов на фоне улучшения качества и прочности костей при приеме того или иного лекарственного средства. Для оценки эффективности терапии используются суррогатные признаки — динамика минеральной плотности кости (МПК) и маркеров костного обмена. В настоящее время известно, что бисфосфонаты (БФ) способны длительно находиться в костном матриксе и после прекращения введения оказывать пролонгированное действие, что послужило основанием для выбора индивидуальной тактики ведения пациентов в зависимости от риска перелома. Минимальный срок лечения БФ составляет 3 года для золедроновой кислоты и 5 лет для пероральных препаратов (алендронат, ризедронат, ибандронат) при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения, множественных переломов позвонков, низком показателе

FRAX® и МПК общего показателя бедра по Т-критерию выше -2,5 стандартных отклонений, при этом пациенты могут быть переведены на «лекарственные каникулы». Лечение возобновляется при достоверном снижении МПК при контрольной денситометрии или возникновении нового перелома. При высоком риске остеопоротических переломов лечение БФ следует пролонгировать до 10 лет, а затем сделать короткий перерыв на 1–2 года до появления отрицательной динамики МПК или перелома [2].

Другие препараты, применяемые для лечения (деносумаб, терипаратид) или профилактики (менопаузальная гормональная терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) ОП, с одной стороны, обладают обратимым действием при отмене, а с другой — имеют лимитированные сроки применения (например, терипаратид можно применять не более 24 мес) или вызывают побочные эффекты, ограничивающие их длительное назначение ввиду увеличения риска обострения хронических заболеваний (эстрогены и стронция ранелат).

Одним из препаратов, который все чаще используют для лечения ОП, является деносумаб — полное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора NF- κ B (RANKL). Деносумаб был разработан как таргетный препарат для лечения ОП, блокирующий основной сигнальный путь RANKL/RANK/остеопротегерин и уменьшающий костную резорбцию за счет снижения созревания, функционирования и выживания остеокластов — клеток, ответственных за разрушение старой кости в организме [3]. Деносумаб не накапливается в кости, что отличает его от БФ, а циркулирует в организме с кровью. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови после подкожного введения достигается в течение 10 дней, при этом уже к 3-му дню отмечается снижение в сыворотке крови уровня маркера костной резорбции карбокситерминального телопептида (СТХ) на 85%. К концу 6-го месяца после однократного введения деносумаба его концентрация падает практически до нуля у 53% пациентов, что ведет к постепенному увеличению уровня СТХ и доказывает обратимость его действия на костную резорбцию. Длительное лечение препаратом, который вводится 1 раз в 6 мес, приводит к стойкому снижению содержания маркеров костного обмена, что сопровождается приростом МПК как в трабекулярной, так и в кортикальной кости [4].

В настоящее время представлены результаты не только предрегистрационного 3-летнего плацебоконтролируемого исследования FREEDOM [5], но и данные его продленной фазы, которые позволили оценить влияние деносумаба на динамику МПК, маркеров костного обмена и риск переломов в течение 7 лет (для пациентов, в первые 3 года получавших плацебо, а с 4-го года переведенных на исследуемый препарат) и 10 лет (для лиц, получавших препарат как в основной, так и в продленной фазах) [6]. Так, в течение первых 3 лет в группе лечения отмечался достоверный прирост МПК по сравнению с группой плацебо: повышение МПК в поясничном отделе позвоночника выявлено у 95% больных, в шейке бедра — у 85% и проксимальном отделе бедра в целом — у 92%, а в группе плацебо — лишь у 53, 40 и 35% больных соответственно (рис. 1) [7]. Продолжение непрерывной терапии деносумабом до 10 лет привело к дальнейшему приросту МПК в среднем на 21,7% в позвоночнике, на 9,0% в шейке бедра и на 9,2% в проксимальном отделе бедра в це-

лом, кроме того, в лучевой кости также зафиксирована положительная динамика — увеличение МПК в среднем на 2,7%. У пациентов, которые были переведены на деносумаб из группы плацебо и получали терапию в течение 7 лет, прирост МПК составил: 16,5; 7,1; 7,4 и 2,3% соответственно [6].

Лечение деносумабом в первые 36 мес позволило снизить относительный риск (ОР) переломов позвонков, оцененных с помощью рентгеноморфометрии, на 68% (ОР 0,32; 95% доверительный интервал, ДИ 0,26–0,41; $p < 0,001$), периферических переломов на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p = 0,01$), а переломов бедра на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97; $p = 0,04$) по сравнению с группой плацебо [5]. В течение продленной фазы частота переломов была схожа с таковой в основном исследовании. Так, в группе 10-летней терапии с 3-го по 10-й год было зарегистрировано от 1,16 до 1,47% новых случаев переломов тел позвонков и от 0 до 0,42% новых случаев переломов бедра в год, в то же время новых случаев всех периферических переломов в этой группе было меньше, чем в основном исследовании FREEDOM (0,84–1,91%). В объединенной выборке, включавшей пациентов, находившихся на непрерывной терапии деносумабом как 7, так и 10 лет, частота новых переломов тел позвонков варьировалась от 0,90 до 1,86%, а периферических переломов — от 1,18 до 2,55% в год [6]. Таким образом, это многолетнее исследование подтвердило не только эффективность генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) деносумаба в отношении повышения МПК и подавления маркеров костного обмена, но и его длительное про-

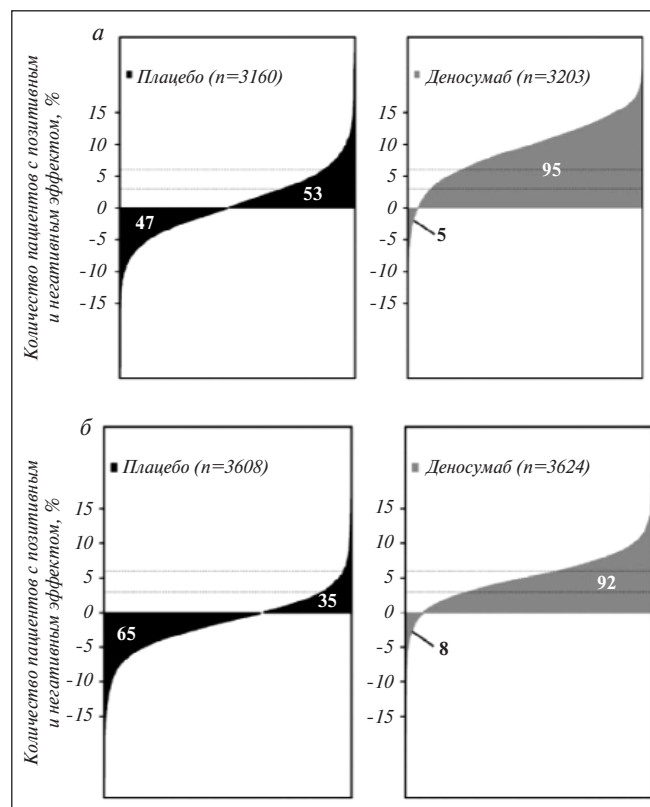


Рис. 1. Частота позитивных и негативных изменений МПК после 3 лет лечения деносумабом или плацебо в поясничном отделе позвоночника (а) и проксимальном отделе бедра в целом (б); адаптировано из [6]

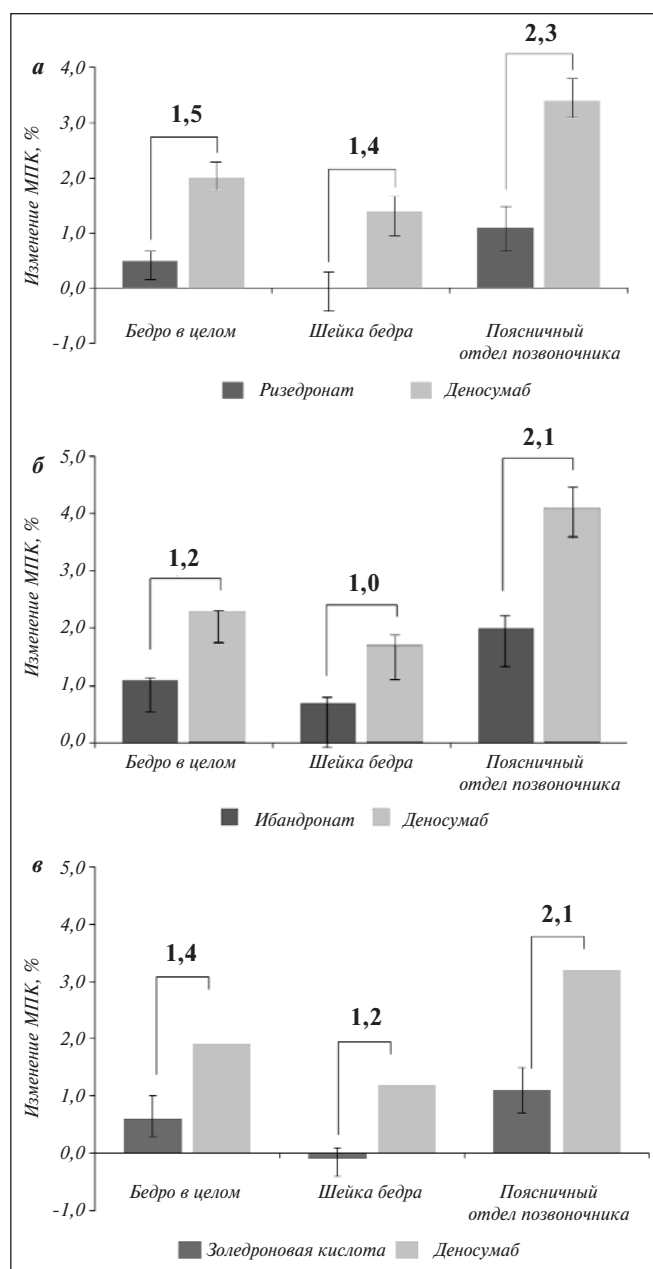


Рис. 2. Динамика МПК на фоне перевода больных с ежедневного перорального приема БФ на деносумаб или ризедронат 1 раз в месяц (а); деносумаб или ибандронат 1 раз в месяц (б); деносумаб или золедроновую кислоту (в)

типопереломное действие. На фоне лечения этим препаратом частота всех нежелательных реакций (НР) снизилась за 10 лет наблюдения с 189,5 до 95,9 на 100 пациентов/лет, а частота серьезных НР не изменилась и оставалась низкой (максимальная 14,4 на 100 пациентов/лет). В группах 7- и 10-летнего лечения зарегистрировано лишь по одному атипичному перелому бедра, что составило 0,8 на 10 тыс. пациентов/лет. Также выявлено 13 случаев остеонекроза челюсти в обеих группах (7 — в группе 10-летнего и 6 — в группе 7-летнего применения деносумаба), что составило 5,2 на 10 тыс. пациентов/лет. Все случаи имели место во время продленной фазы. В настоящее время патофизиологический механизм остеонекроза челюсти при лечении деносумабом оста-

ется неясным. У 9 человек получена информация о благополучном исходе лечения остеонекроза, при этом 4 из них продолжили терапию деносумабом [6]. Количество больных с остеонекрозом за 1 год наблюдения было незначительным, однако компания-производитель препарата внесла в инструкцию по применению информацию о возможном увеличении риска его возникновения при длительном лечении. В то же время у пациента могут быть и другие факторы риска развития остеонекроза челюсти: лечение глюкокортикоидами, хирургическое вмешательство на челюсти, плохая гигиена полости рта, хроническое воспаление, сахарный диабет, некачественные зубные протезы, а также использование других лекарственных препаратов, включая антиангиогенные средства [8].

Пероральные БФ широко используются в мире в первой линии лечения ОП, они применяются более 20 лет и являются экономически доступными, особенно алендронат и его дженерики [9]. Однако известно, что длительное применение пероральных БФ не сопровождается значимым приростом МПК в проксимальном отделе бедра. Так, в течение первых 3 лет лечения МПК в этой области увеличивается, а затем остается примерно на одном уровне при продолжении лечения до 10 лет. Вместе с тем при более продолжительном применении БФ увеличивается риск НР, в частности атипичных переломов бедра, частота которых достигает 1 на 1000 пациентов при терапии от 8 до 10 лет [10]. Поэтому у пациентов с высоким риском остеопоротического перелома, не достигших оптимальных результатов при лечении пероральными БФ вследствие различных причин (в том числе низкой приверженности терапии), рассматривается возможность перевода на другой, более эффективный или реже используемый препарат. Для изучения этого вопроса были проведены сравнительные исследования эффективности деносумаба после еженедельного перорального приема БФ по сравнению с переводом на терапию ибандронатом или ризедронатом 1 раз в месяц [11] и золедроновой кислотой 1 раз в год [12]. Как видно на графиках, достоверно более высокий прирост МПК во всех отделах отмечался при переводе пациентов на деносумаб, чем на препараты, принимаемые 1 раз в месяц, или даже на золедроновую кислоту (рис. 2).

В то же время следует помнить, что эффект деносумаба обратим. Так, отмена препарата приводила к увеличению костного обмена до практически начальных величин и снижению МПК уже через 1 год в поясничном отделе позвоночника на 6,6%, а в проксимальном отделе бедра на 5,3%. При повторном назначении препарата через 1 год лечения отмечались увеличение МПК до уровня, который был на момент отмены препарата, и снижение уровня костных маркеров [13].

Лечение ГИБП может сопровождаться образованием нейтрализующих антител, однако в исследовании терапии деносумабом они не выявлены ни у одного из участников [6]. В ходе этой работы были проведены 22 биопсии, при этом в образцах наблюдалась нормально минерализованная пластинчатая кость без патологических изменений (остеомаляция, незрелая кость или фиброз костного мозга) после 10 лет лечения деносумабом [6]. Минерализация и прочность костной ткани увеличились, а индекс гетерогенности снизился через 5 лет лечения. И хотя достоверного увеличения степени минерализации между 5-м и 10-м годом лечения не выявлено, в этот период увеличение МПК продол-

жалось, что, возможно, связано с моделированием костеобразования и снижением порозности кортикальной кости [6].

Таким образом, исследование FREEDOM и его продленная фаза продемонстрировали прогрессивное увеличение МПК и низкую частоту переломов у пациентов, получавших деносумаб на протяжении 10 лет, при этом отмечен хороший профиль безопасности препарата.

Однако в реальной клинической практике полноценный эффект противоостеопоротических препаратов очень часто зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их применению, это относится не только к пероральным, но и к парентеральным препаратам. Имеются данные о том, что примерно половина больных прекращает противоостеопоротическую терапию в течение первого года [14]. Исследование, проведенное в четырех странах Европы (Германия, Австрия, Греция и Бельгия), продемонстрировало высокую (от 75,1 до 86,0%) приверженность лечению деносумабом в течение 2 лет после его назначения [15]. Аналогичные данные были получены и в НИИР им. В.А. Насоновой, где мы наблюдали небольшую когорту больных с постменопаузальным ОП. В течение первого года приверженность терапии составила 92%, в последующие 2 года она снизилась до 81 и 67% соответственно [16]. Р. Надji и соавт. [17] представили сравнительные данные о приверженности лечению деносумабом и БФ (внутривенным и пероральным) в течение 2 лет, полученные на большой когорте пациентов в Германии. Данный показатель для деносумаба составил 55,9 и 39,8% через 1 и 2 года лечения соответственно, для золедроновой кислоты он оказался меньше — 33,8 и 20,9% соответственно, а наиболее низкая приверженность выявлена у пациентов, получавших пероральные БФ: 30,1–31,4 и 16,7–17,5% соответственно (рис. 3). Преимуществом деносумаба перед парентеральными формами БФ является отсутствие часто встречающихся острофазовых реакций, а также подкожное, а не внутривенное введение. Препарат продается в виде уже наполненного шприца и имеет инструкцию по применению для самостоятельного введения.

В 2018 г. представлены новые данные о переломах позвонков, произошедших после прекращения лечения деносумабом. Проведенный S.R. Cummings и соавт. [18] post-hoc-анализ исследования FREEDOM и его продленной фазы показал, что частота переломов тел позвонков после отмены препарата у 1001 женщины повысилась с 1,2 до 7,1 на 100 пациентов/лет, что сопоставимо с частотой переломов в группе плацебо (n=470) — 8,5 на 100 пациентов/лет. Всего у 56 женщин, окончивших лечение деносумабом, произошел хотя бы один перелом позвонка, у 34 (60,7%) из них это были множественные переломы, в то же время в группе плацебо в 31 случае после завершения лечения наблюдался перелом позвонка и в 12 (38,7%) случаях — переломы нескольких позвонков. Частота множественных переломов по-

звонков была несколько выше в группе деносумаба по сравнению с группой плацебо (4,2 против 3,2 на 100 пациентов/лет соответственно), но общий риск переломов позвонков был таким же, как если бы пациенты не получали лечения. Вероятность развития переломов была выше у лиц, уже имевших переломы тел позвонков на момент включения в исследование, а также по мере увеличения длительности наблюдения. При этом не обнаружено различий в частоте новых периферических переломов. Авторы статьи отметили, что представленный анализ имеет ряд ограничений: лишь небольшое число пациентов были обследованы через 7 мес после последней инъекции препарата; не проводилось систематического наблюдения для оценки переломов позвонков, поэтому результаты неполные, части пациентов не выполняли рентгенологическое исследование; не было запланировано длительного наблюдения без лечения после выбывания пациентов из исследования; не было группы плацебо во время продленной фазы; больше пациентов из группы плацебо выбыло из исследования из-за прогрессирования заболевания и необходимости начала альтернативного лечения; после завершения исследования МПК не измеряли, и поэтому невозможно определить, связаны ли переломы позвонков с большей потерей МПК или нет [18].

Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMEA) рассмотрело представленные компанией-производителем материалы о влиянии деносумаба на риск переломов во время лечения и после его отмены у больных ОП с целью внесения в инструкцию по препарату дополнительного предупреждения. Однако такого предупреждения не потребовалось, так как EMEA расценило развитие переломов после окончания терапии как естественное течение ОП [19].

Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society, ECTS) также отреагировало на полученные новые данные об увеличении риска мно-

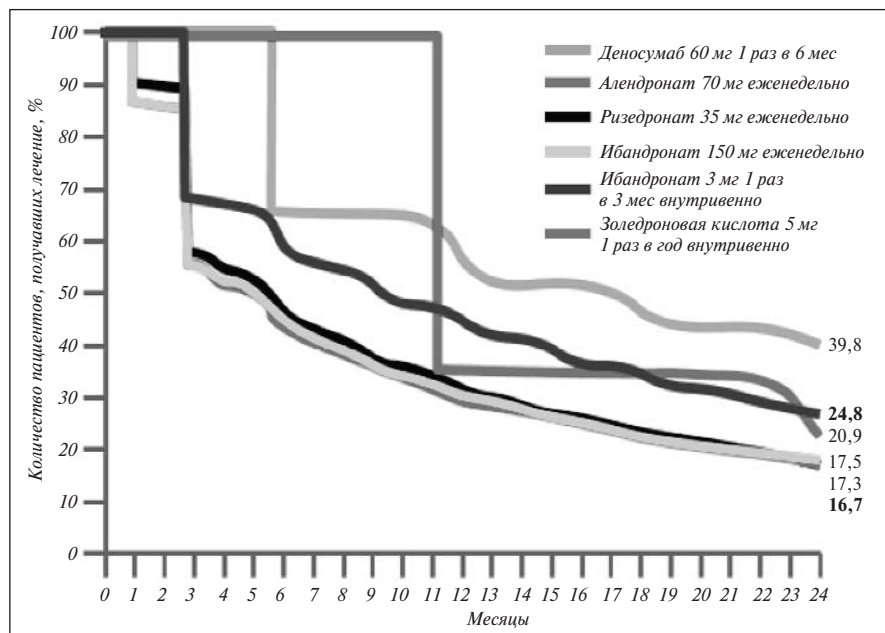


Рис. 3. Приверженность лечению различными антирезорбтивными препаратами в течение 24 мес; адаптировано из [16]

ОБЗОРЫ

жественных переломов после отмены деносуема. В опубликованной статье, содержащей позицию ECTS в отношении применения деносуема у больных с ОП, говорится, что клиницисты и пациенты должны знать о существовании потенциального риска множественных переломов позвонков после отмены препарата. Однако пациенты с высоким риском переломов могут продолжать терапию деносуемом до 10 лет или быть переведены на альтернативное лечение. Пациенты с низким риском переломов могут прекратить лечение через 5 лет, но им необходимо назначить БФ для предупреждения повышения уровня маркеров костного обмена и снижения МПК. Основываясь на имеющихся данных, лечение деносуемом не должно прекращаться до назначения альтернативной терапии для предупреждения повышенного риска переломов позвонков [20].

В мае этого года в Санкт-Петербурге состоялось заседание экспертного совета, на котором обсуждалась возможность длительной терапии постменопаузального ОП. Была выработана резолюция Российской ассоциации по ОП с рекомендациями по применению деносуема в реальной клинической практике [21]. Так, эксперты предложили у пациентов с высоким риском переломов (наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедра и/или множественных переломов периферических костей либо возникновение переломов во время лечения деносуемом) продолжать лечение этим пре-

паратом до 10 лет, так как в течение этого периода его применение эффективно и безопасно.

У лиц с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий 10-летний риск переломов по FRAX® без предшествующих переломов) лечение на основании данных исследования FREEDOM должно проводиться не менее 3 лет (при невозможности контролировать МПК) или до достижения цели — увеличения МПК по Т-критерию до $-2,0$ SD — при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения деносуемом.

Для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней инъекции деносуема всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Таблетированные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты нужно отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносуема [21].

Таким образом, ОП — хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Деносуем может применяться непрерывно годами и в отличие от БФ не требует прерывания лечения для проведения «лекарственных каникул». Он эффективен как у не леченных ранее пациентов, так и у получавших терапию БФ. Нельзя забывать об обратимости его действия; для поддержания достигнутого эффекта пациентам, прекратившим лечение деносуемом, рекомендуется использовать пероральные БФ или внутривенное введение золедроновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.statdata.ru>
2. Никитинская ОА. Мониторирование эффективности и продолжительность лечения остеопороза. В кн.: Лесняк ОМ, редактор. Остеопороз: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 429-45. [Nikitinskaya OA. Monitoring the effectiveness and duration of treatment of osteoporosis. In: Lesnyak OM, editor. *Osteoporosis: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 429-45.]
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011 Apr 1;48(4):677-92. doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020. Epub 2010 Dec 9.
4. Scott LJ. Denosumab: A Review of its Use in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Drugs Aging*. 2014 Jul;31(7):555-76. doi: 10.1007/s40266-014-0191-3.
5. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al for the FREEDOM trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11.
6. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9. Epub 2017 May 22.
7. Bolognese MA, Tegljbjærg CS, Zanchetta JR, et al. Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results From the FREEDOM Study. *J Clin Densitom*. 2013 Apr-Jun;16(2):147-53. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.006. Epub 2012 Apr 20.
8. Khan A, Morrison A, Cheung A, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis Int*. 2016 Mar;27(3):853-859. doi: 10.1007/s00198-015-3335-3. Epub 2015 Oct 22.
9. Albert SG, Reddy S. Clinical Evaluation of Cost Efficacy of Drugs for Treatment of Osteoporosis. A Meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA. Epub 2017 Apr 27.
10. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013 Jan;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023. Epub 2012 Nov 20.
11. Brown JP, Roux C, Ho PR, et al. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporosis Int*. 2014 Jul;25(7):1953-61. doi: 10.1007/s00198-014-2692-7. Epub 2014 Mar 28.
12. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3163-70. doi: 10.1210/jc.2016-1801. Epub 2016 Jun 6.
13. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008 Aug;43(2):222-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007. Epub 2008 Apr 26.
14. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr;10(2):118-22.
15. Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, Gielen E, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporosis*. 2017 Dec;12(1):58. doi: 10.1007/s11657-017-0351-2. Epub 2017 Jun 22.
16. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносуема для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261-6. [Tоропцова NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with

О Б З О Р Ы

postmenopausal osteoporosis: efficacy, safety and treatment adherence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):261-6. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2017-261-266.

17. Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, et al. Grand-4: The German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):2967-78. doi: 10.1007/s00198-016-3623-6. Epub 2016 May 12.

18. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fracture after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the ran-

domized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22.

19. Assessment report: Prolia, International non-proprietary name: denosumab. *Procedure No.* EMEA/H/C/001120/II/0062 EMA/493205/2017. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf

20. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017

Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5.

21. Белая ЖЕ, Bilezikian JP, Ершова ОБ и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносуемаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). Остеопороз и остеопатии. 2018;21(1):17-22. [Belaya ZhE, Bilezikian JP, Ershova OB, et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018; 21(1):17-22. (In Russ.)].

Поступила 15.10.2018

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

Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе

Чичасова Н.В.^{1,2}

¹Кафедра ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Сегодня существенно расширились возможности терапии ревматоидного артрита (РА). Помимо классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП (тсБПВП), в практику внедрена стратегия контролируемого лечения.

В статье продемонстрированы успехи раннего назначения сБПВП и проведения лечения по принципам *treat to target* — достижение цели через 6 мес у 50% больных при использовании подкожной формы метотрексата и у 45% при применении дженерика лефлуномида. На фоне такой терапии уменьшается потребность в ГИБП и тсБПВП.

В качестве первоочередных проблем обозначена необходимость обучения врачей общей практики методам раннего выявления РА и проведения школ для таких пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат, лефлуномид.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе. Современная ревматология. 2018;12(4):65–70.

Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage

Chichasova N.V.^{1,2}

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

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The possibilities of rheumatoid arthritis therapy have been significantly expanded today. In addition to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), biologic agents (BAs), and a targeted synthetic DMARD, a control treatment strategy has been put into practice.

The paper demonstrates successes in the early prescription of csDMARD and the implementation of *treat-to-target* principles — to achieve the goal after 6 months in 50% of patients receiving subcutaneous methotrexate and 45% of those using a Leflunomide generic. During this therapy, there is a lower need for BAs and targeted synthetic DMARDs. The priority problem is to train general practitioners in methods for the early detection of RA and to set up schools for these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic drugs; methotrexate, leflunomide.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):65–70.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-65-70

Еще недавно лечение ревматоидного артрита (РА) при отсутствии современного арсенала лекарственных средств и четкой концепции не позволяло стабильно подавлять активность и прогрессирование заболевания, что часто приводило к инвалидизации пациентов с РА в первые 5 лет болезни [1]. Сегодня благодаря появлению эффективных препаратов для лечения РА, новых классификационных критериев ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [2], внедрению в практику стратегии «Лечение до достижения цели» [3] появилась возможность значительно улучшить результаты терапии — контролировать течение РА и сохранять работоспособность пациентов. В международных и отечественных ре-

комендациях 2017 г. [4, 5] подробно освещены последовательные шаги лечения. Назначение классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в максимально короткие сроки после установления диагноза РА позволяет достичь цели лечения (ремиссии или низкой активности) практически у всех больных. Терапию сБПВП начинают не позднее чем через 3–6 мес с момента появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности 1a) [3–5]. При этом важное значение приобретает обучение врачей общей практики, которые должны владеть методами раннего выявления больных РА с целью направления их к ревматологу. В отечественных рекомендациях указаны критерии для выявления больных с по-

дозрением на РА [4], EULAR дано определение артралгий, указывающих на развитие РА [6]. Врачу общей практики следует оценить 5 анамнестических параметров (табл. 1), а при осмотре пациента определить, есть ли затруднения при сжатии кисти в кулак, и провести тест поперечного сжатия кисти (или стопы). Как видно из данных табл. 1, при наличии 4 положительных ответов из 7 риск развития РА уже составляет почти 94%, а при наличии 5–7 положительных ответов он равен 100%, что должно служить основанием для направления больного к ревматологу.

Для ревматологов раннее назначение БПВП является обыденным. Хорошо известно, что при отсрочке такой терапии ухудшаются исходы РА. При анализе 14 рандомизированных клинических исследований (РКИ) была оценена частота развития эффекта у 1435 больных с различной длительностью РА (886 получали различные БПВП и 549 — плацебо). Учитывали демографические факторы (пол, возраст), функциональный класс (ФК) по Steinbrocker, клинико-лабораторные параметры активности болезни: боль, число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), СОЭ, индекс НАQ и др. [7]. При любой длительности РА различия в частоте развития эффекта при активном лечении и использовании плацебо были примерно одинаковы — около 30%. По мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась: при длительности РА менее 1 года ответили на лечение 52% пациентов, а при давности болезни более 10 лет — до 35%.

По данным наблюдательного исследования трудоспособности большой когорты больных, включенных в Норфолкский регистр (n=384), с помощью регрессионного анализа было установлено, что при начале терапии в первые 6 мес после развития РА риск нарушения функции через 5 лет был в 2 раза меньше, чем при отсроченном начале [8]. По нашим данным, использование сБПВП у больных в первые 5 мес после дебюта РА (1-я группа), через 6–11 мес (2-я группа) и 12–36 мес (3-я группа) приводило к максимальному сохранению функции через 15 лет проспективного наблюдения именно в 1-й группе [9].

Метотрексат (МТ) — препарат «первой линии» при лечении РА. Он должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и недифференцированным артритом при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С) [4, 10]. МТ обоснованно считается препаратом, с которого следует начинать лечение РА [11], поскольку позволяет эффективно контролировать активность и прогрессирование заболевания [12, 13], причем эффект МТ является дозозависимым [14–16]. При удовлетворительной переносимости препарата мониторинг неблагоприятных реакций (НР) несложен: в начале лечения или при увеличении дозы МТ проводят определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, выполняют общий анализ крови. Эти

Таблица 1. Чувствительность и специфичность оценки клинически подозрительных артралгий как фактора риска развития РА

Оцениваемые параметры		
Анамнез		
1. Недавнее возникновение симптомов (<1 года)		
2. Локализация симптомов в мелких суставах		
3. Длительность утренней скованности ≥60 мин		
4. Наибольшая выраженность боли и скованности в утренние часы		
5. Рентгенологически I стадия РА (отсутствие деструкции)		
При осмотре		
6. Затруднение при сжатии кисти в кулак		
7. Положительный (появление боли) тест поперечного сжатия кисти (стопы)		
Число параметров	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥1	100	14,1
≥2	98,4	53,8
≥3	90,2	74,4
≥4	70,5	93,6
≥5	32,8	100
≥6	16,4	100
≥7	1,6	100

исследования повторяют каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем — раз в 3 мес. Во время каждого визита осуществляют клиническую оценку НР. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и возобновить в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком повышении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН необходимо скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ проводят соответствующие диагностические процедуры.

В последние годы в реальную клиническую практику была внедрена подкожная (п/к) форма МТ (методжект). Раннее назначение п/к формы МТ позволяет значительно уменьшить и необходимость в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По нашим данным [17], использование методжекта в первые 6 мес РА в дозе 15 мг/нед привело к появлению первых симптомов улучшения через 4–5 нед у 61 из 67 пациентов, к 8 нед терапии эффект отмечался практически во всех случаях (за исключением 2 больных, у которых МТ был отменен из-за появления гриппоподобного синдрома). Клиническая характеристика больных на момент обращения представлена в табл. 2. Большинство пациентов были среднего возраста (42–65 лет), 9 — старше 65 лет. Длительность РА не превышала 8,5 мес (в среднем $5,3 \pm 3,61$ мес). Активность РА по DAS28 у 43 (64%) больных была умеренной и у 24 (36%) — высокой. Хотя ФК не был максимальным ни в одном случае, средний индекс НАQ составил $1,83 \pm 1,44$. Только у 3 больных выявлены единичные эрозии в суставах кистей и стоп, у остальных — сужение суставных щелей (II стадия).

Зная, что эффект п/к формы МТ наступает довольно рано [11], врач должен внимательно оценивать клинические симптомы РА, чтобы зарегистрировать начало уменьшения активности болезни. Важно и пациента настроить на оценку боли, скованности, утомляемости, объяснив

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных ранним РА, получавших МТ (n=67)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	1/66 (1,5/ 98,5)
Возраст, годы (M±SD)	45,2±16,9
Длительность РА, мес (M±SD)	5,31±3,61
Позитивные по РФ, n (%)	48 (71)
Позитивные по АЦЦП, n (%)	51 (76)
DAS28 (M±SD)	5,63±1,97
Наличие эрозий в суставах кистей и стоп, n (%)	3 (4,5)
ФК, n (%):	
II	29 (43)
III	48 (57)
HAQ (M±SD)	1,83±1,44

ему, что информация о начале действия МТ позволяет продолжать лечение, не увеличивая дозы препарата, так как ее повышение может привести к появлению НР (например, банальной инфекции) и необходимости прерывания терапии с возможным снижением ее эффективности. Признаки улучшения в первые 4–6 нед отсутствовали лишь у 8 (12%) пациентов, при этом доза МТ была увеличена до 20 мг/нед, что привело к развитию эффекта без необходимости дальнейшего ее повышения. Таким образом, информация о начале развития эффекта того или иного БПВП, в частности МТ, дает возможность избежать увеличения дозы симптоматических препаратов – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или глюкокортикоидов (ГК).

Через 3 мес достигнуть цели (низкой активности РА) удалось у 16 пациентов, имевших исходно умеренную степень активности заболевания (24% всех больных и 37% больных с исходно умеренной активностью РА). У остальных больных отмечалась отчетливая тенденция к нарастанию эффекта, поэтому дозу МТ у них не повышали. Через 6 мес терапии высокой степени активности РА не отмечено ни в одном случае, умеренная степень активности установлена у 32 и низкая активность – у 33. К 12 мес у всех больных цель лечения была достигнута: у 12 пациентов наблюдалась ремиссия по DAS28 и критериям ремиссии ACR/EULAR 2010 г. [18], в остальных случаях регистрировалась низкая активность РА. Через 2 года лечения ремис-

Таблица 3. Исходная клиническая характеристика больных с длительностью РА ≤ 2 лет, получавших ЛЕФ (ЭЛАФРА; n=125)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	29/96 (23,2/76,8)
Возраст, годы (M±SD)	48,7±12,9
Длительность РА, мес (M±SD)	11,9±7,8
Позитивные по РФ, n (%)	94 (75,2)
Позитивные по АЦЦП, n (%)	102 (81,6)
Активность, n (%):	
низкая	1 (0,8)
умеренная	44 (35,2)
высокая	80 (64)
DAS28 (M±SD)	5,567±1,068 (min 3,12; max 7,8)
CDAI (M±SD)	31,93±12,2 (min 12,0; max 56,0)
Стадия РА, n (%):	
I	51 (40,8)
II	57 (45,6)
III	7 (13,6)
IV	—
ФК, n (%):	
I	12 (9,6)
II	64 (51,2)
III	49 (39,2)
IV	—

сия наблюдалась у 43% больных и через 3 года – более чем у половины (56 больных, из которых 18 к этому сроку препарат уже не получали, т. е. имели безлекарственную ремиссию, продолжительностью от 12 до 18 мес). Динамика DAS28(СОЭ) и HAQ представлена на рис. 1. При этом отмечено минимальное прогрессирование эрозивного артрита у 18 (27%) больных, что не вызвало стойкого снижения функциональной способности.

Такие позитивные результаты, как достижение и, главное, сохранение стойкой ремиссии, по нашему мнению, связаны с тем, что при ремиссии на фоне терапии в течение 6 мес (в рекомендациях EULAR это постулируется как стойкая ремиссия [5]) лечение в полном объеме продолжается еще как минимум 6 мес и только затем осторожно, под контролем клинических и лабораторных данных, начинается снижение дозы МТ. Сохранение достигнутой цели при отмене БПВП нередко является проблемой, так как отмена БПВП приводит к рецидиву РА. Следует отметить и еще одно обстоятельство: хотя к моменту назначения МТ активность РА по DAS28 у 43 (64%) больных была умеренной и у 24 (36%) – высокой, ГК системно не назначали (а появившееся улучшение связывали именно с эффектом МТ), через 4–6 нед внутрисуставное введение дипроспана потребовалось только 3 больным. Это позволило улучшить общую переносимость терапии и избежать сложностей, связанных с

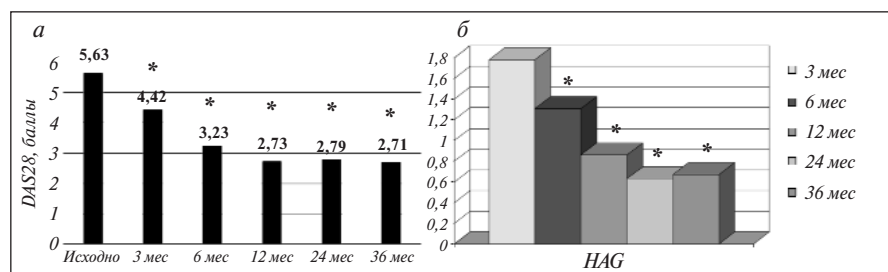


Рис. 1. Динамика DAS28 (а) и HAQ (б) за 36 мес терапии МТ (n=67). * – p<0,001

ОБЗОРЫ

Таблица 4. Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА; длительность РА ≤ 2 лет; $M \pm SD$)

Параметр	Исходно (n=125)	Через 6 мес терапии (n=123)	p	Уменьшение активности, %
ЧПС	9,8 $\pm$ 5,3	4,27 $\pm$ 2,78	0,0000	52,4
ЧБС	10,9 $\pm$ 5,2	5,62 $\pm$ 3,82	0,0000	48,5
Утренняя скованность, мин	130,9 $\pm$ 101,9	46,48 $\pm$ 32,18	0,0000 4,43 ⁹	64,5
Боль по ВАШ, мм	59,2 $\pm$ 19,1	26,05 $\pm$ 14,50	0,0000	56
ОСЗ по ВАШ, мм: пациентом врачом	58,6 $\pm$ 19,7 55,0 $\pm$ 17,8	21,01 $\pm$ 16,24 18,27 $\pm$ 15,9	0,0000 0,0000	64,2 66,8
DAS28	5,567 $\pm$ 1,068	3,25 $\pm$ 1,42	0,0000	—
CDAI	31,93 $\pm$ 12,2	12,614 $\pm$ 7,702	0,0000	—
СОЭ, мм/ч: по Панченкову по Вестергрену	32,43 $\pm$ 11,54 46,25 $\pm$ 21,39	13,88 $\pm$ 7,90 22,60 $\pm$ 12,30	0,0000 0,0041	57,2 51,2
СРБ, мг/л	27,01 $\pm$ 21,30	8,401 $\pm$ 6,55	0,0000	69
РФ, Ме/л	97,53 $\pm$ 88,90	59,624 $\pm$ 82,995	0,0000 6,16 ⁸	39,9

Примечание. ОСЗ — общая оценка состояния здоровья.

уменьшением дозы ГК, которые по рекомендациям EULAR и Ассоциации ревматологов России желательно полностью отменить (или снизить дозу) в течение первых 6 мес лечения. Известно, что быстрое уменьшение дозы ГК часто сопровождается активизацией воспаления и, как следствие, необходимостью повторного увеличения дозы.

Переносимость МТ у наших пациентов была хорошей. Из-за НР препарат был отменен в первые 8 нед в 2 случаях (гриппоподобный синдром) и через 3 мес еще в 1 из-за стойкого повышения концентрации сывороточных трансаминаз. У 12 больных отмечались частые простуды, что потребовало только временного перерыва в лечении, у 19 (38%) выявлено транзиторное повышение уровня АЛТ и/или АСТ, но только в 3 наблюдениях нарастание этих параметров было >2 ВГН и необходимости в коррекции лечения не возникло.

Возможности другого БПВП — лефлуномида (ЛЕФ, ЭЛАФРА) — при использовании в относительно ранние сроки болезни (в первые 2 года РА) показаны в 6-месячном проспективном многоцентровом российском исследовании (проведено в условиях реальной клинической практики). В исследовании участвовали 125 пациентов с длительностью РА до 2 лет. Клинико-лабораторные показатели, отражающие активность РА, и индексы активности (DAS28 и CDAI) регистрировали до назначения ЛЕФ и через 6 мес. Через 4, 12 и 24 нед оценивали переносимость препарата по клиническим и лабораторным параметрам: клинический анализ крови, общий анализ мочи, уровень АЛТ, АСТ, а также эффективность терапии по оценке врача (выраженный, сомнительный эффект и его отсутствие). Преобладали женщины среднего возраста, преимущественно серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; табл. 3). Средняя длительность РА составила 11,9 $\pm$ 7,8 мес. Отмеча-

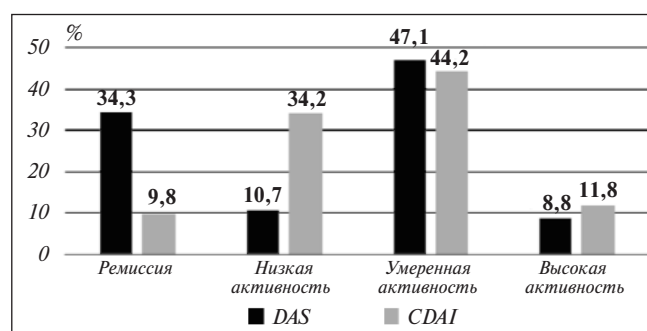


Рис. 2. Степень активности РА через 6 мес терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА) по индексам DAS и CDAI (n=123)

лись преимущественно умеренная и высокая степени активности РА, так что средние значения и DAS28, и CDAI были высокими — 5,567 $\pm$ 1,068 и 31,93 $\pm$ 12,2 соответственно. В 86,4% случаев определялась I–II стадия РА и в 13,6% — III. Преимущественно (60,8%) регистрировался I–II ФК.

Завершили 6-месячный курс лечения 123 (98,4%) из 125 пациентов, динамика показателей активности РА к началу терапии ЛЕФ и через 6 мес представлена в табл. 4. Через 4 нед терапии эффект отсутствовал только у 8,9% больных, выраженный эффект по оценке врача отмечался у 54,1%.

Динамика индексов DAS28 и CDAI за 6 мес лечения представлена на рис. 2. Через 6 мес DAS28 был оценен у 123 пациентов: у 41 (33,3%) из них значения DAS28 соответствовали ремиссии, у 13 (10,6%) — низкой активности РА, у 58 (47,2%) — умеренной и у 11 (8,9%) они превышали 5,1. Индекс CDAI через 6 мес лечения ЛЕФ был оценен у 102 пациентов: ремиссия зарегистрирована у 10 (9,8%) из них, низкая активность у 35 (34,2%), умеренная — у 45 (44,2%) и высокая — у 12 (11,8%). Общая эффективность терапии ЛЕФ за

ОБЗОРЫ

Таблица 5. *Общая эффективность терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА) по оценке врача, n (%)*

	Через 4 нед (n=122)*	Эффект терапии Через 12 нед (n=123)	Через 24 нед (n=123)
Выраженный	66 (54,1)	111 (90,2)	119 (96,7)
Сомнительный	46 (37,7)	11 (8,9)	3 (2,4)
Отсутствует	10 (8,2)	1 (0,9)	1 (0,9)

*Одна больная на осмотр через 4 нед не явилась.

6 мес по оценке врача приведена в табл. 5. Эффект развился уже через 4 нед терапии у большинства больных (90,2%). Через 12 нед выраженный эффект наблюдался в 96,7% случаев и отсутствовал только у 1 больного. К концу исследования (через 24 нед) у большинства пациентов (96,7%) врачом отмечен выраженный эффект терапии.

НР возникли у единичных больных и в большинстве случаев не привели к отмене препарата. Основная часть НР возникла в ранние сроки терапии: через 4 нед – у 6,5% больных, затем их частота снижалась. ЛЕФ был отменен через 6 мес терапии только у 1 пациента из-за непереносимости (диарея).

Таким образом, назначение сБПВП в ранние сроки РА приводит к быстрому снижению активности болезни и достижению цели терапии (ремиссии или низкой активности) через 6 мес у большинства пациентов. Соответственно, снижается и потребность в ГИБП, что, несомненно, имеет экономическое и организационное значение, так как потребности регионов в ГИБП не всегда полностью удовлетворяются. Естественно, добиться 100% достижения цели у всех больных невозможно, в части случаев отмечается неэффективность и/или непереносимость последовательно назначаемых сБПВП. У таких пациентов используют ГИБП или таргетный синтетический БПВП (тсБПВП) тофацитиниб. В соответствии с современными международными и нацио-

нальными рекомендациями [4, 5] первым препаратом может быть любой ГИБП или тсБПВП. В отечественных рекомендациях [4] определены особенности выбора разных ГИБП (либо нежелательности назначения их в отдельных клинических ситуациях), основанные на результатах РКИ и опыте ревматологов разных стран (данные национальных регистров). Для всех этих лекарственных средств показана

возможность достижения положительного результата при неэффективности МТ и других сБПВП, а также замены первого ГИБП (или тсБПВП) на другой и замены оригинального ГИБП на биосимиляр без ухудшения эффективности или переносимости [19]. Пока нет данных о возможности переключения между разными биосимилярами одного оригинального ГИБП.

Заключение. В настоящее время имеется большой арсенал высокоэффективных лекарственных средств для лечения РА, в практику внедрены стратегические принципы ведения больных РА. Не до конца решены проблемы обучения врачей общей практики методам своевременной диагностики РА, а также взаимоотношений между медицинскими работниками и больными. Понятно, что в условиях короткого амбулаторного приема у ревматолога недостаточно времени для обсуждения с больным целей терапии, его роли в лечении, возможностей современной ревматологии и пр. Для решения этой проблемы под эгидой EULAR начата реализация программы treat to target Connect, проводятся школы для больных РА в различных регионах Российской Федерации. Трудности же возникают при задержке с установлением диагноза и назначением терапии при ведении больных врачами общей практики (в условиях дефицита ревматологов), при злоупотреблении симптоматическими средствами, переносимость которых хуже, чем сБПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрлес ШФ. Социальная значимость заболеваний ревматического круга в России. Научно-практическая ревматология. 2002;40(1):5-8. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Social importance of rheumatic diseases in Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(1):5-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-740
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria/ An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
3. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
5. Smolen J, Lande R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
6. Van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):491-496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846. Epub 2016 Oct 6.
7. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):446-51.
8. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis. Results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1033-42.
9. Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):23-30. [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imametdinova GR, et al. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis in relation to the time after the initiation of basic anti-inflammatory drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):23-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-439
10. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций

О Б З О Р Ы

по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494

11. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433

12. Donanue KE, Gartlenhar G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effec-

tiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):124-34. Epub 2007 Nov 19.

13. Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1100-4. doi: 10.1136/ard.2008.093690. Epub 2008 Dec 5.

14. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S179-85.

15. Molina JT, Garcia FJ, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015 Jan-Feb;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012. Epub 2014 Apr 18.

16. Visser K, Van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a sys-

tematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.

17. Чичасова НВ. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Лечащий врач. 2015;(7):29-33. [Chichasova NV. The possibility of achieving the maximum effect in the controlled treatment of rheumatoid arthritis in real practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(7):29-33. (In Russ.)].

18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Provisional Definition of remission in Rheumatoid Arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573-86. doi: 10.1002/art.30129.

19. Kay J, Shoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.

Поступила 16.08.2018

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

Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы

Коротаева Т.В.¹, Самцов А.В.², Бакулев А.Л.³, Кохан М.М.⁴, Минуллин И.К.⁵, Вылегжанина О.А.⁶, Дубенский В.В.⁷, Халилов Б.В.⁸, Хотко А.А.⁹, Зыкова О.С.¹⁰, Чумаченко И.В.¹¹, Лукьянов А.М.¹², Артемьева А.В.¹³, Дербин С.И.¹³, Стукалина Е.Ю.¹³, Черняева Е.В.¹³, Иванов Р.А.¹³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ⁴ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия; ⁵ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер», Казань, Россия; ⁶ФГБУЗ «Сибирский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Новосибирск, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ⁹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ¹⁰Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии», Витебск, Республика Беларусь; ¹¹Учреждение здравоохранения «Могилевский областной кожно-венерологический диспансер», Могилев, Республика Беларусь; ¹²Учреждение здравоохранения «Городской клинический кожно-венерологический диспансер», Минск, Республика Беларусь; ¹³ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж; ³410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁴620076, Екатеринбург, ул. Шербакова, 8; ⁵420012, Казань, ул. Толстого, 4; ⁶630007, Новосибирск, ул. Каинская, 13; ⁷170001, Тверь, ул. К. Маркса, 3а; ⁸420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ⁹350020, Краснодар, ул. Рашилевская, 179; ¹⁰210023, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 27; ¹¹212018, Республика Беларусь, Могилев, ул. Сосновая, 4; ¹²220089, Республика Беларусь, Минск, Прилукская, 46А; ¹³198515, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А

В статье приведены результаты клинического исследования III фазы биоаналога адалимумаба (АДА) компании «БИОКАД» (BCD-057), продемонстрировавшие клиническую эквивалентность биоаналога в прямом сравнении с оригинальным препаратом Хумира® у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Целью BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования эффективности и безопасности препарата BCD-057 (международное непатентованное наименование, МНН: адалимумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® (МНН: адалимумаб, ООО «Эббви») у пациентов с бляшечным псориазом – является доказательство эквивалентной фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога и оригинального АДА как в прямом параллельном сравнении, так и при последующем переключении пациентов с оригинального препарата на биоаналог.

Пациенты и методы. В исследование было включено 346 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза с длительностью заболевания не менее 6 мес. После скринингового обследования пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу препарата BCD-057 либо в группу препарата Хумира®. На 24-й неделе пациенты, получавшие препарат Хумира®, проходили повторную рандомизацию 1 : 1 в группу, продолжившую получать оригинальный АДА, и в группу, переключающуюся на BCD-057. Первичной конечной точкой для оценки эффективности стало определение доли пациентов, достигших 75% улучшения по PASI (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) на 16-й неделе. Вторичные конечные точки включали оценку динамики состояния кожи, ногтей, выраженности зуда и качества жизни на 16-й и 24-й неделях. Безопасность оценивали на основании частоты развития случаев нежелательных явлений (НЯ), связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ, а также случаев возникновения токсичности, потенциально связанной с использованием ингибиторов фактора некроза опухоли α . Иммуногенность определяли путем валидированного метода анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ) и нейтрализующих антител.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности в популяции, выполнившей все условия протокола, включал данные 342 пациентов. Показано, что в группе препарата BCD-057 первичной конечной точки (PASI75) к 16-й неделе достигли 62,5% (105 из 168) пациентов, а в группе оригинального препарата Хумира® — 66,46% (109 из 164; $p=0,45$). Разница в частоте регистрации PASI75 в группах составила 3,22% с 95% доверительным интервалом $[-14,25\%; 6,32\%]$. При анализе дополнительных конечных точек достоверных различий в эффективности между группами биоаналога и оригинального препарата не выявлено. На протяжении 24 недель исследования связанные с терапией НЯ зарегистрированы у 31,03 и 25,58% пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно ($p=0,31$). Доля пациентов с выявленными САТ на 16-й неделе исследования составила 25,44 и 24,07% ($p=0,87$) в группах BCD-057 и Хумира® соответственно.

Выводы. Получены убедительные клинические результаты эквивалентных эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-057 и препарата Хумира®.

Ключевые слова: адалимумаб; биоаналог; BCD-057; псориаз.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Самцов АВ, Бакулев АЛ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO — международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная ревматология. 2018;11(4):71–84.

Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial

Korotaeva T.V.¹, Samtsov A.V.², Bakulev A.L.³, Kokhan M.M.⁴, Minullin I.K.⁵, Vylegzhanina O.A.⁶, Dubensky V.V.⁷, Khalilov B.V.⁸, Khotko A.A.⁹, Zykhova O.S.¹⁰, Chumachenko I.V.¹¹, Lukyanov A.M.¹², Artemyeva A.V.¹³, Derbin S.I.¹³, Stukalina E.Yu.¹³, Chernyaeva E.V.¹³, Ivanov R.A.¹³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; ⁴Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russia; ⁵Republican Dermatovenereology Dispensary, Kazan, Russia; ⁶Siberian District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Novosibirsk, Russia; ⁷Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; ⁹Clinical Dermatovenereology Dispensary, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia; ¹⁰Vitebsk Regional Clinical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Vitebsk, Republic of Belarus; ¹¹Mogilev Regional Dermatovenereology Dispensary, Mogilev, Republic of Belarus; ¹²City Clinical Dermatovenereology Dispensary, Minsk, Republic of Belarus; ¹³ZAO «BIOCAD», Saint Petersburg, Russia

^{13A} Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ^{6Ж} Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ¹¹² Bolshaya Kazachiya St., Saratov 410012; ⁸ Scherbakov St., Yekaterinburg 620076; ⁵⁴ Tolstoy St., Kazan 420012; ⁶¹³ Kainskaya St., Novosibirsk 630007; ^{73a} Karl Marx St., Tver 170001; ⁴⁹ Butlerov St., Kazan 420012; ⁹¹⁷⁹ Rashpilevskaya St., Krasnodar 350020; ¹⁰²⁷ Frunze Pr., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus; ¹⁴ Sosnovaya St., Mogilev 212018, Republic of Belarus; ^{1246A} Prilukskaya St., Minsk 220089, Republic of Belarus; ^{1334A} Svyaz St., Strelnya Settlement, Saint Petersburg 198515

The paper gives the results of the phase III clinical trial of adalimumab (ADA) biosimilar, (BCD-057) (BIOCAD, Russia), which demonstrate the clinical equivalence of the biosimilar to the ADA innovator Humira® in patients with moderate and severe psoriasis.

Objective. The BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial of the efficacy and safety of BCD-057 (International Nonproprietary Name (INN): adalimumab, ZAO «BIOCAD», Russia) versus Humira® (INN: adalimumab (OOO «Abbvie»)) in patients with plaque psoriasis aims to prove the equivalent pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of these medicines in both direct parallel comparison and subsequent switching from innovator to biosimilar.

Patients and methods. The investigation enrolled 346 adult patients diagnosed with moderate to severe plaque psoriasis lasting at least 6 months. After screening, the patients were randomized in a 1:1 ratio into BCD-057 or Humira® groups. At week 24, the patients taking Humira® were re-randomized 1:1 into a group to continue treatment with the ADA innovator or into that to switch to BCD-057. The primary efficacy endpoint was to estimate the proportion of patients who had achieved a 75% improvement in Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) at week 16. The secondary endpoints included the assessment of the time course of changes in the skin, nails, degree of itching, and quality of life at weeks 16 and 24. Safety was evaluated from the incidence of treatment-associated adverse events (AEs), cases of severe toxicity (grades 3–4 AEs according to the Common Terminology Criteria Adverse Event (CTCAE) 4.03), cases of early patient withdrawal due to AEs, as well as cases of toxicity potentially associated with the use of tumor necrosis factor- α inhibitors. Immunogenicity was determined using the validated test of patient serum samples for binding antibodies (BAb) and neutralizing antibodies.

Results and discussion. The per-protocol population for efficacy evaluation included 342 patients. At week 16, the primary endpoint of PASI75 was shown to be achieved by 62.5% (105/168) and 66.46% (109/164) of the patients in the BCD-057 and Humira® groups, respectively; $p=0.45$. The difference between the groups in PASI75 responses was 3.22% with 95% confidence interval $[-14.25\%; 6.32\%]$. The analysis of additional endpoints revealed no significant differences in the efficacy of the biosimilar and innovator. During 24 weeks of the investigation, treatment-associated AEs were recorded in 31.03 and 25.58% of the patients in the BCD-057 and Humira® groups, respectively ($p=0.31$). The proportion of patients with BAb detected at 16 weeks of the investigation was 25.44 and 24.07% in the BCD-057 and Humira® groups, respectively ($p=0.87$).

Conclusion. The investigation provided convincing clinical evidence for the equivalent efficacy, safety, and immunogenicity of BCD-057 and Humira®.

Keywords: adalimumab; biosimilar; BCD-057; psoriasis,

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlegmail.com

For reference: Korotaeva TV, Samtsov AV, Bakulev AL, et al. Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):71–84.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-71-84

Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и последующее внедрение их в клиническую практику взрослых и детских ревматологов, дерматологов, гастроэнтерологов явилось переломным моментом в терапии хронических аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний [1]. Именно с началом широкого применения ГИБП в терапии ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориаза, ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) стало возможным говорить о длительной ремиссии у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, у наиболее тяжелых групп пациентов, у которых традиционное лечение синтетическими иммуносупрессорами, глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами не дает необходимого терапевтического эффекта. Одной из первых и основных мишеней для ГИБП в терапии иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний стал фактор некроза опухоли α (ФНО α) – многофункциональный провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе ряда заболеваний. Сегодня класс ингибиторов ФНО α (иФНО α) является самым многочисленным и наиболее изученным среди всех биологических препаратов, что находит отражение в клинических рекомендациях и делает их препаратами первого ряда среди всех ГИБП, применяемых в терапии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний.

История клинического применения иФНО α при аутоиммунных заболеваниях началась в конце XX в. с регистрации этанерцепта и инфликсимаба, а наиболее широкое внедрение этих препаратов в терапию различных иммуновоспалительных заболеваний наблюдается во втором десятилетии XXI в. после появления адалимумаба – АДА (Хуми-

ра®/Humira®), полностью человеческого моноклонального антитела к ФНО α [1–6]. АДА представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, аминокислотная последовательность константных участков которого идентична IgG1 человека. Как и другие иФНО α , АДА селективно связывается с ФНО α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНО α . В многочисленных контролируемых клинических исследованиях было доказано, что использование АДА у больных РА, АС, псориатическим артритом (ПсА), болезнью Крона, язвенным колитом и псориазом значительно повышает эффективность стандартного лечения и характеризуется благоприятным профилем безопасности. Именно АДА имеет максимальное число зарегистрированных показаний для медицинского применения среди всех применяемых иФНО α и ГИБП с другим механизмом действия, многие из этих показаний остаются уникальными для АДА (неинфекционный увеит, гнойный гидраденит). Нельзя не отметить и широкий спектр показаний для применения АДА в детской практике и возможность назначения его в максимально раннем возрасте (с 2 лет при ЮИА). Для всей группы иФНО α , включая АДА, характерны классические нежелательные явления (НЯ): повышенный риск инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза, отдельных новообразований, демиелинизирующих заболеваний. Правильно проведенное полноценное обследование пациента перед назначением иФНО α , регулярный скрининг на латентный туберкулез во время терапии позволяют существенно снизить частоту возможных НЯ [6].

Несмотря на прочную позицию, занимаемую иФНО α и АДА в клинических рекомендациях, а также в реальной

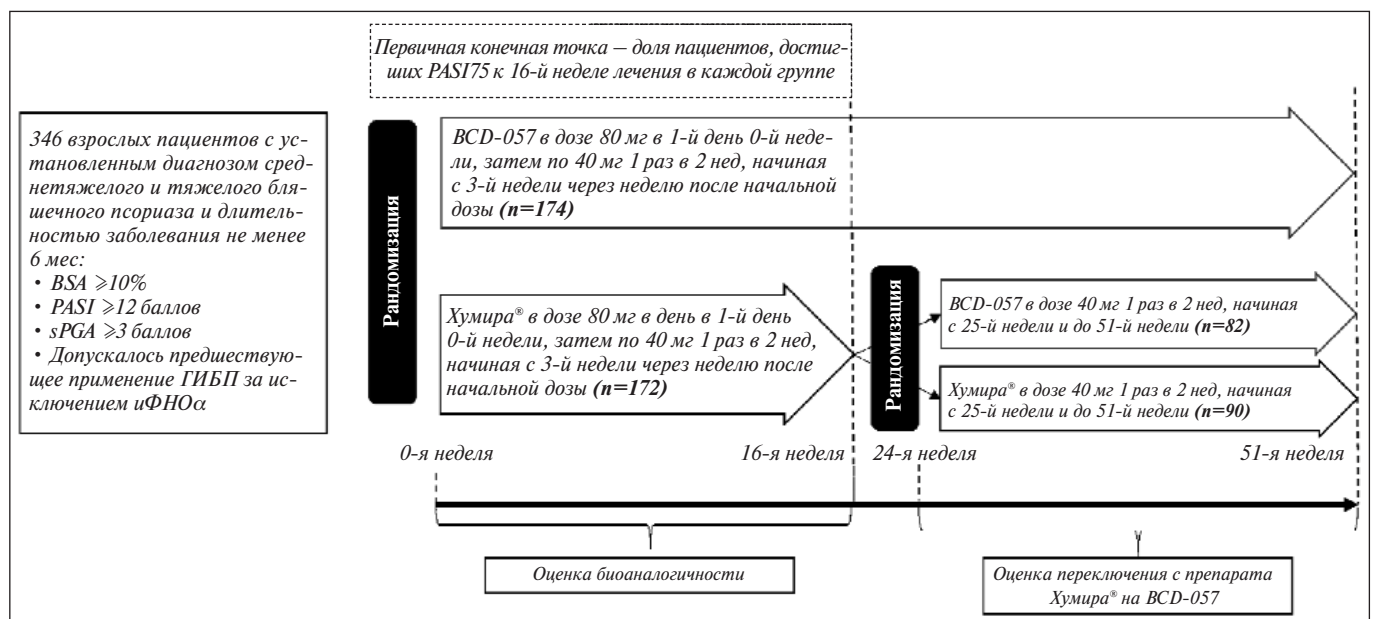


Рис. 1. Схема исследования

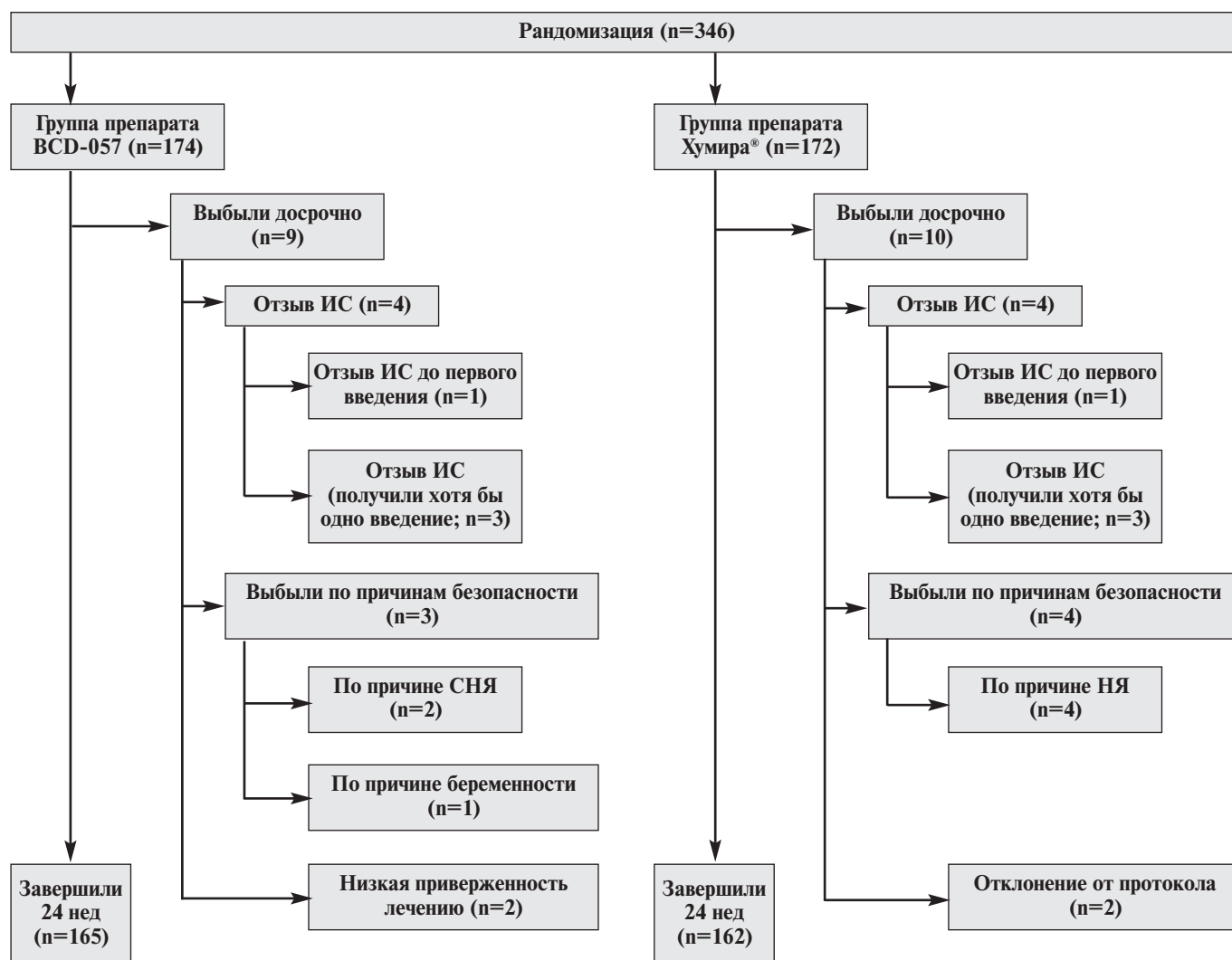


Рис. 2. Распределение пациентов по группам на 0–24-й неделе исследования

клинической практике, назначение ГИБП всем пациентам, нуждающимся в биологической терапии, по-прежнему невозможно [7]. В первую очередь из-за ее высокой стоимости. Решить проблему доступности лечения призваны появляющиеся в последнее время биоаналоги ГИБП. *Биоаналоги* – воспроизведенные биологические препараты с доказанной эквивалентностью химических, физических свойств, специфической активности по крайне широкому списку параметров, а также с эквивалентными клинической эффективностью, безопасностью и иммуногенностью, доказанными при прямом сравнении с оригинальным препаратом [8, 9].

Российская биотехнологическая компания ЗАО «БИОКАД» разработала несколько биоаналогов, четыре из которых – моноклональные антитела. Ритуксимаб (Ацеллбия) и инфликсимаб компании «БИОКАД» уже нашли широкое применение в терапии аутоиммунных заболеваний. Биоаналог АДА (код проекта BCD-057) находится на финальной стадии разработки, проведен комплекс физико-химических испытаний, исследований биологической активности *in vitro* и *in vivo*, а также фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности у лабораторных животных [10, 11].

Результаты изучения безопасности, фармакокинетики и иммуногенности в рамках клинического исследования

I фазы у здоровых добровольцев свидетельствуют об отсутствии значимых различий в основных характеристиках и эффектах препаратов BCD-057 и Хумира® [12].

Цель настоящей статьи – представить результаты клинического исследования III фазы BCD-057-2/CALYPSO – финального этапа клинической разработки биоаналога АДА, необходимого для регистрации препарата.

Пациенты и методы. BCD-057-2/CALYPSO (NCT02762955) представляет собой рандомизированное двойное слепое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-057 (международное непатентованное наименование, МНН: адалимумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® (МНН: адалимумаб, ООО «Эббви») у пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени (рис. 1) [13]. Исследование является многоцентровым: в нем участвовало 26 центров из Российской Федерации и 3 центра из Республики Беларусь. Общая продолжительность участия 1 больного в исследовании составила 1 год (55 нед). В настоящей статье представлены результаты 33 нед терапии. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комите-

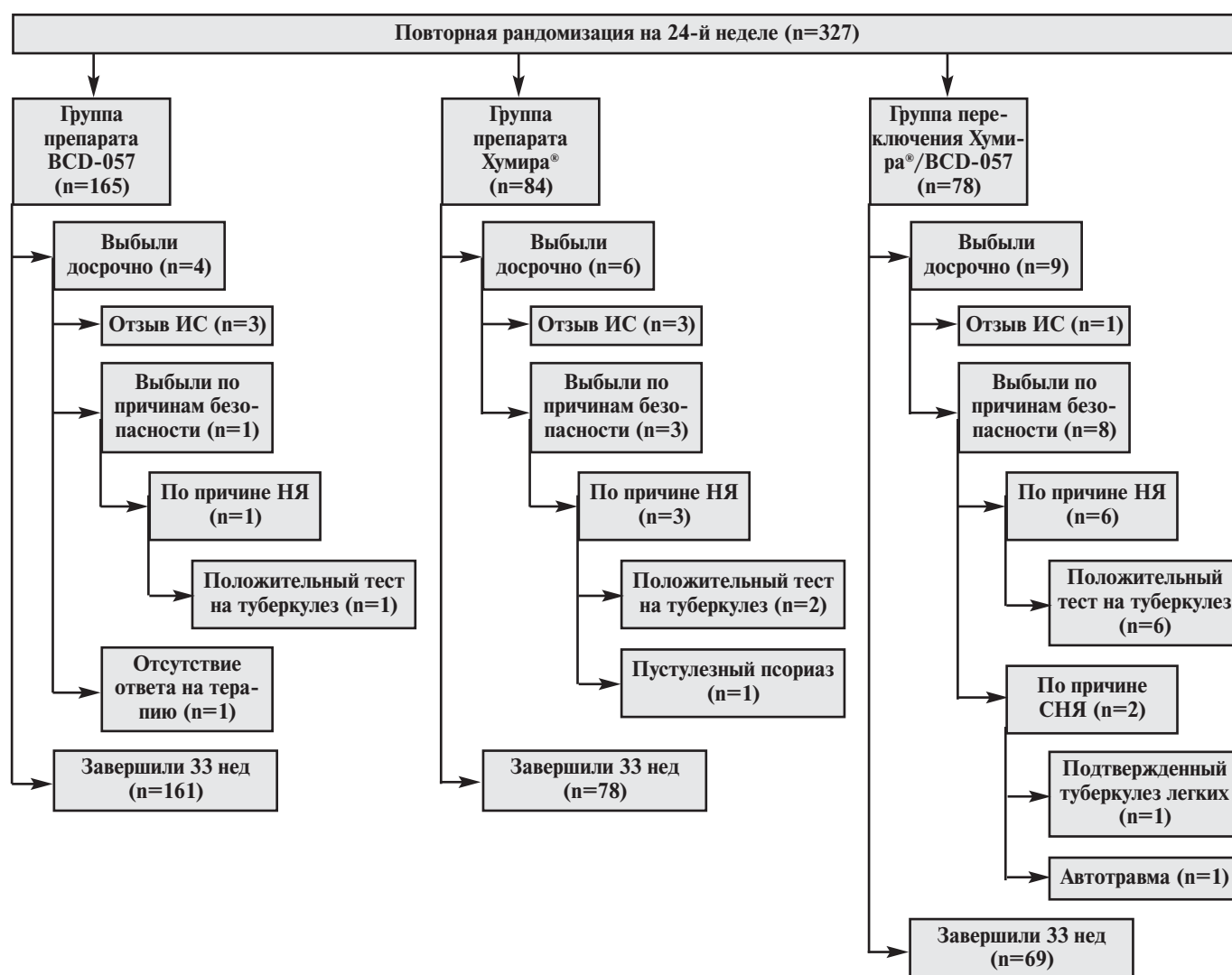


Рис. 3. Распределение пациентов по группам на 25–33-й неделе исследования

тами всех участвующих центров. Набор пациентов осуществлялся с января по июль 2017 г. Анализируемый этап (33 нед) был завершен последним участником в апреле 2018 г.

Дизайн исследования

В исследование было включено 346 взрослых пациентов с установленным диагнозом среднетяжелого или тяжелого бляшечного псориаза с длительностью заболевания не менее 6 мес. После окончания скринингового обследования пациентов рандомизировали в соотношении 1 : 1 в группу препарата BCD-057 либо в группу препарата Хумира®. 174 пациента получали препарат BCD-057 и 172 – препарат Хумира® (рис. 2). С целью изучения эффектов переключения с оригинального препарата на биоаналог на 24-й неделе исследования был проведен повторный отбор пациентов, в результате которого пациенты группы сравнения были распределены в соотношении 1 : 1 в две подгруппы, при этом первая подгруппа продолжала получать препарат Хумира® в дозе 40 мг (рис. 3).

Критерии отбора в исследование

Ключевыми критериями отбора пациентов в исследование являлись: наличие подписанного информированного

согласия (ИС) на участие в нем; возраст от 18 до 75 лет включительно; диагноз бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени в течение последних 6 мес. Тяжесть псориаза подразумевала наличие на момент скрининга $\geq 10\%$ поверхности тела, пораженной псориазом (Body Surface Area, BSA); ≥ 12 баллов по индексу распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI); ≥ 3 баллов по общей оценке тяжести псориаза врачом (static Physician Global Assessment, sPGA). В исследование включали пациентов, которым была показана системная терапия псориаза (в том числе фототерапия), а также пациентов, не ответивших ранее на данные виды лечения. Допускалось включение пациентов, ранее использовавших один препарат моноклональных антител (не иФНО α). В исследование не включали пациентов с иными формами псориаза, кроме бляшечного, а также другими заболеваниями кожи, которые могли искажать/затруднять оценку результатов лечения.

Параметры оценки

Анализировали эффективность, безопасность и иммуногенность исследуемой терапии.

Эффективность терапии оценивали с помощью следующих методов [14, 15]:

- PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза, представляющий собой систему оценки площади поражения кожи и выраженности основных симптомов псориаза (инфильтрация, шелушение, эритема). Индекс оценивается врачом, его значения варьируются от 0 (полное отсутствие высыпаний) до 72 (наибольшая степень выраженности процесса) баллов;

- sPGA — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом, включает оценку трех критериев (инфильтрация, шелушение, эритема) от 0 до 5 баллов: 0 — отсутствие проявлений псориаза, 5 — очень тяжелая степень проявления заболевания;

- BSA — площадь поверхности кожи, пораженной псориазом, в процентах. Оценивается врачом;

- NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) — индекс псориазического поражения ногтей. Оценка включает поражение и ложа ногтей (от 0 до 8 баллов на каждый ноготь). В исследовании BCD-057-2 оценка поражения производилась врачом только на кистях, поэтому индекс всех ногтей составляет 0–80;

- визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — с помощью этой шкалы пациентом под контролем врача оценивалась выраженность зуда, связанного с псориазом. ВАШ представляет собой горизонтальную линию от 0 (зуд отсутствует) до 100 (невыносимый зуд) мм;

- DLQI (Dermatology Life Quality Index) — дерматологический индекс качества жизни. Используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента. При простом суммировании баллов можно получить результат от 0 до 30 баллов. Более высокий балл по шкале DLQI указывает на худшее качество жизни;

- SF-36 (The Short Form-36) — неспецифический опросник для оценки качества жизни, заполняемый пациентом, широко используемый при проведении исследований качества жизни. Все шкалы опросника объединены в два измерения: физический (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы) компоненты здоровья.

Основной конечной точкой оценки эффективности стало определение доли пациентов, достигших 75% улучшения по PASI (PASI75) на 16-й неделе. В основе исследования лежала гипотеза о том, что эффективность препарата BCD-057 у больных с бляшечным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени эквивалентна таковой препарата Хумира®.

В качестве вторичных конечных точек эффективности основного периода исследования определялись количество пациентов, достигших на 16-й и 24-й неделях 50 и 90% улучшения по PASI (PASI50 и 90), а также количество пациентов, имеющих 0–1 балл по шкале sPGA на момент визита. Оценивали следующие параметры: относительное изменение PASI, динамику BSA, состояния ногтей по NAPSI, выраженности зуда по ВАШ, а также качества жизни по данным опросников DLQI и SF-36.

Анализ эффективности терапии проводился в двух популяциях пациентов. Первая — так называемая популяция PP (per protocol), включавшая 332 пациента (168 пациентов в группе исследуемого препарата и 164 — в группе препара-

та сравнения), завершивших 16 нед исследования без значимых отклонений. Вторая популяция — все рандомизированные в исследование пациенты (популяция ITT — intent to treat), в которую вошли 346 пациентов (до переключения терапии: 174 пациента в группе BCD-057 и 172 — в группе препарата Хумира®; после переключения терапии: 174 пациента в группе BCD-057, 90 — в группе препарата Хумира® и 82 — в группе переключения Хумира®/BCD-057).

Безопасность терапии оценивали по частоте развития случаев НЯ, связанных с терапией, случаев тяжелой токсичности (НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 4.03), случаев досрочного выбывания пациентов в связи с НЯ, а также случаев развития токсичности, потенциально связанной с использованием иФНОα (оппортунистические инфекции, туберкулез, злокачественные новообразования, демиелинизирующие заболевания, волчаночно-подобный синдром, застойная сердечная недостаточность, аллергические реакции, реакции в месте введения, тяжелые отклонения в клиническом или биохимическом анализах крови).

Иммуногенность определяли с помощью валидированного метода анализа образцов сыворотки пациентов на наличие связывающих антител (САТ). В пробах, в которых было подтверждено наличие САТ, проводили анализ на нейтрализующие антитела (НАТ). Уровень САТ к АДА определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием биотинилированного и дигоксигенированного АДА. Нейтрализующую активность САТ к АДА в сыворотке крови пациентов оценивали с использованием клеточного теста на культуре клеток WENI-13VAR.

Статистический анализ

Граница эквивалентности (margin, δ) для первичной конечной точки была принята равной $[0,15]$ ($|\delta| = |0,15|$). Это означает, что препараты будут признаны терапевтически эквивалентными в случае, если 95% доверительный интервал (ДИ) для отношения частоты наступления PASI75 на 16-й неделе в группе исследуемого и референтного препаратов будет находиться в пределах $[-0,15; 0,15]$. В основу расчета выборки легли данные клинического исследования оригинального препарата Хумира® (клиническое исследование REVEAL), в котором PASI75 достигли 70,9% больных, лечившихся АДА, по сравнению с 6,5% пациентов, получавших плацебо (95% ДИ для разницы пропорций наступления ответа составил $[0,58; 0,70]$)¹. Таким образом, использование margin, равной 15%, для расчета выборки в данном клиническом исследовании полностью оправданно, поскольку она не только во много раз меньше величины эффекта АДА (64,4%), но и почти в 4 раза меньше нижней границы 95% ДИ для различий в эффективности АДА и плацебо.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием языка программирования R и программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

Базовые характеристики популяции

На момент включения в исследование пациенты в обеих группах терапии не различались по основным демографическим и клиническим характеристикам псориаза (табл. 1).

¹Adalimumab M03-656 Clinical Study Report R&D/05/712 Synopsis 2.0.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Исходные (при включении в исследование) демографические и клинические характеристики пациентов

Характеристика	Группа BCD-057 (n=174)	Группа Хумира® (n=172)	p
Возраст, годы	42,5 [34; 50]*	42,5 [32; 52]*	0,77**
Масса тела, кг	83 [71; 94]*	82 [70; 92]*	0,71**
Рост, см	174 [168; 180]*	176 [168; 180]*	0,17**
ИМТ, кг/м²	27 [24; 31]*	26 [24; 30]*	0,27**
Мужской пол, n (%)	113 (64,94)	114 (66,28)	0,88**
Продолжительность заболевания, мес	120 [49; 204]*	132 [52; 240]*	0,36**
BSA, %	32,5 [18; 54,1]*	33 [22; 51]*	0,69**
PASI, баллы	23,3 [17,4; 35,1]*	24,15 [19,3; 35,3]*	0,67**
Степень тяжести псориаза по sPGA, n (%):			
умеренная (3 балла)	76 (43,68)	75 (43,60)	0,90***
тяжелая (4 балла)	86 (49,43)	83 (48,26)	
очень тяжелая (5 баллов)	12 (6,89)	14 (8,14)	

Примечание. * — данные представлены как медиана (Me) [Q₁; Q₃]; ** — критерий Манна-Уитни; *** — критерий Пирсона с поправкой Йетса. ИМТ — индекс массы тела.

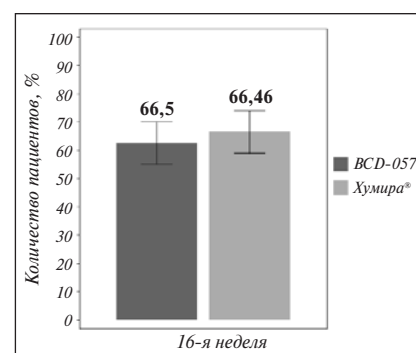


Рис. 4. Доля пациентов, достигших PASI75 на 16-й неделе лечения в каждой группе (популяция PP, n=332)

Оценка вторичных конечных точек. Сравнение вторичных конечных точек для оценки эффективности проводилось в популяции ИТТ на 16-й, 24-й и 33-й неделях исследования и также не выявило различий между группами. Результаты оценки PASI50/75/90 на 16-й и 24-й неделях представлены на рис. 5, а, б. В табл. 2 приведены данные, полученные на 33-й неделе терапии в каждой из трех групп: пациенты, продолжавшие получать препарат BCD-057; пациенты, продолжавшие лечение препаратом Хумира®, и пациенты, переключенные на 24-й неделе с препарата Хумира® на BCD-057.

Достоверное снижение PASI, т. е. улучшение состояния пациентов в динамике, продемонстрировано с помощью анализа относительного изменения индекса: нарастание различий между значениями при скрининге и последующих визитах наблюдалось на протяжении всего периода исследования в каждой группе (рис. 6).

BSA равномерно снижалась независимо от того, использовался оригинальный препарат или биоаналог, значимых различий между группами не выявлено (табл. 3, 4).

Оценка доли пациентов, достигших sPGA, равного 0–1 баллу, показала значительное улучшение состояния пораженной кожи по общей оценке врача: к 33-й неделе 76,44% пациентов в группе BCD-057, 76,67% пациентов в группе препарата Хумира® и 71,95% пациентов в группе переключения достигли данного показателя (p=0,7029, критерий

χ² Пирсона с поправкой Йетса; рис. 7).

Состояние ногтей оценивали по относительному изменению NAPSИ в ограниченной популяции пациентов, так как у части пациентов отсутствовал псориаз ногтей на мо-

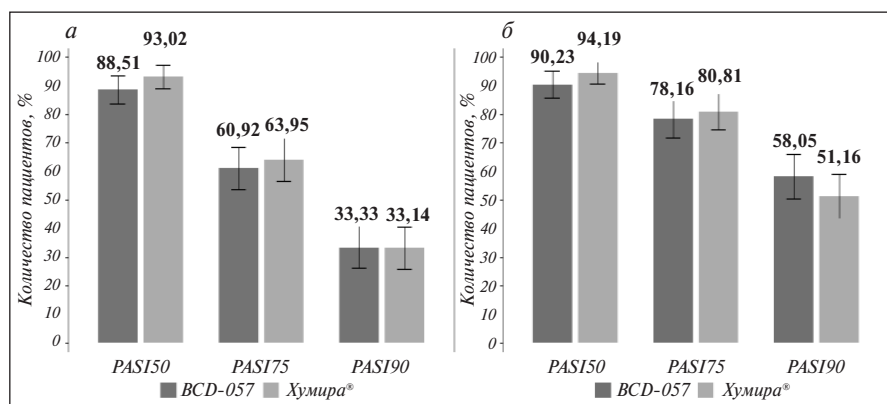


Рис. 5. Доля пациентов, достигших PASI50/75/90 на 16-й (а) и 24-й (б) неделях лечения в каждой группе (популяция ИТТ, n=346)

Таблица 2. Доля больных с PASI50/75/90, sPGA (0–1 балл) на 33-й неделе лечения, n (%)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 (n=174)	Хумира® (n=90)	Хумира®/BCD-057 (n=82)	
Доля пациентов:				
достигших PASI50	161 (92,53)	83 (92,22)	79 (96,34)	0,49
достигших PASI75	145 (83,33)	78 (86,67)	67 (81,71)	0,66
достигших PASI90	116 (66,67)	52 (57,78)	52 (63,41)	0,36
достигших ответа sPGA<1	133 (76,44)	69 (76,67)	59 (71,95)	0,70*

*Критерий Пирсона.

Оценка эффективности

Оценка первичной конечной точки. Проведенный анализ показал, что частота достижения ответа PASI75 в группах препарата BCD-057 и препарата Хумира® на 16-й неделе не имела достоверных различий в популяции PP (рис. 4).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

мент скрининга и последующих визитов. Популяция для оценки NAPS1 составила 88 пациентов (34 пациента из группы BCD-057 и 54 — из группы Хумира®). Анализ относительного изменения балла NAPS1 показал улучшение состояния ногтей и отсутствие достоверных различий между группами как на 24-й неделе ($p=0,7485$, критерий Манна–Уитни; табл. 5), так и на 33-й неделе исследования ($p=0,2138$, критерий Краскела–Уоллиса; табл. 6).

Анализ динамики зуда по ВАШ, проведенный в ограниченной популяции пациентов, также не выявил достоверных различий между группами ($p=0,86$, критерий Манна–Уитни; табл. 7 и 8).

В ходе исследования было показано улучшение качества жизни по обоим компонентам SF-36 (психическому и физическому). Отмечены схожие изменения в группах на 24-й и 33-й неделях исследования (табл. 9, 10). В ходе исследования балл DLQI снижался, т. е. влияние заболевания на качество жизни пациентов уменьшалось. Оценка в группах показала сопоставимые результаты на 24-й и 33-й неделях исследования (см. табл. 9, 10).

Оценка безопасности

В анализ безопасности были включены данные всех рандомизированных в исследование больных ($n=346$). Сравнение показателей безопасности на 0–24-й неделе проводилось между группами BCD-057 и Хумира®. Поскольку с 25-й недели исследования 82 пациента из группы препарата Хумира® были переведены на препарат BCD-057 (группа Хумира®/BCD-057), а 90 пациентов продолжили получать препарат Хумира® (группа Хумира®), на 25–33-й неделе было проведено сравнение в трех группах: BCD-057, Хумира® и Хумира®/BCD-057.

Анализ безопасности на 0–24-й неделе исследования

В течение первых 24 нед терапии у 77 (44,25%) пациентов в группе BCD-057 и у 90 (53,90%) в группе Хумира® были зарегистрированы любые НЯ/серьезные НЯ (СНЯ; связанные и не связанные с терапией). Связанные с исследуемой терапией НЯ/СНЯ были выявлены у 54 (31,03%) пациентов группы BCD-057 и 44 (25,58%) пациентов группы Хумира® ($p=0,31$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). Тяжелые НЯ/СНЯ 3–4-й степени (СТСАЕ v.4.03) были зарегистрированы у 4 (2,30%) и 9 (5,23%) пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно ($p=0,17$, точный тест Фишера; табл. 11).

В целом НЯ особого интереса (включая любые инфекции, серьезные инфекции, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, аллергиче-

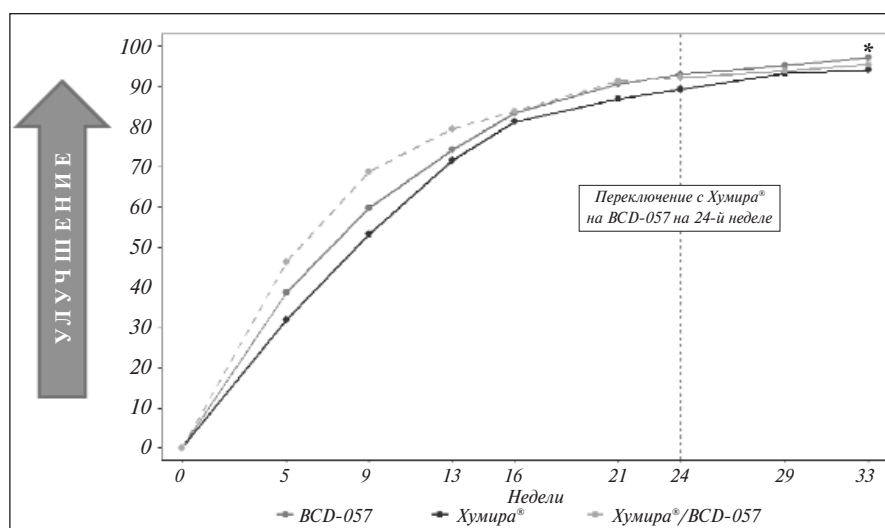


Рис. 6. Относительное изменение PASI за 33 нед лечения в каждой группе (популяция ITT, $n=346$). *— $p=0,70$ (сравнение между тремя группами: BCD-057, Хумира®, Хумира®/BCD-057)

Таблица 3. Относительное изменение BSA (в %) на 24-й неделе по сравнению с периодом скрининга (популяция ITT, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 ($n=174$)	Хумира® ($n=172$)	
Относительное изменение BSA	85,71 [65,79; 96,83]	84,62 [65; 97,73]	0,84*

Здесь и в табл. 4–10: данные представлены как Ме [Q₁; Q₃]. **Критерий Манна–Уитни.

Таблица 4. Относительное изменение BSA (в %) на 33-й неделе по сравнению с периодом скрининга (популяция ITT, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 ($n=174$)	Хумира® ($n=90$)	Хумира®/BCD-057 ($n=82$)	
Относительное изменение BSA	94,67 [84,21; 100]	90 [80; 100]	93,71 [70; 100]	0,68*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

ские реакции, отклонения в клиническом или биохимическом анализах крови) были зарегистрированы у 50 (28,74%) и 41 (23,84%) пациентов в группах BCD-057 и Хумира® соответственно, без достоверных различий между ними ($p=0,36$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса). При этом наиболее часто наблюдались отклонения лабораторных показателей.

У 1 пациента группы Хумира® был выявлен рак предстательной железы, не связанный, по мнению исследователя, с изучаемой терапией. Это послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании. Местные реакции отмечены у 3 пациентов группы Хумира®, все они имели легкую степень тяжести (1-я степень). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 5 пациентов группы BCD-057, из которых с проводимой терапией, по мнению исследователя, были связаны случай ветряной оспы и случай гнойного верхнечелюстного синусита. Критерием серьезности во всех наблюдениях являлась госпитализация.

Спустя полгода от начала лечения туберкулез легких был выявлен у 2 (1,16%) пациентов, получавших препарат

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

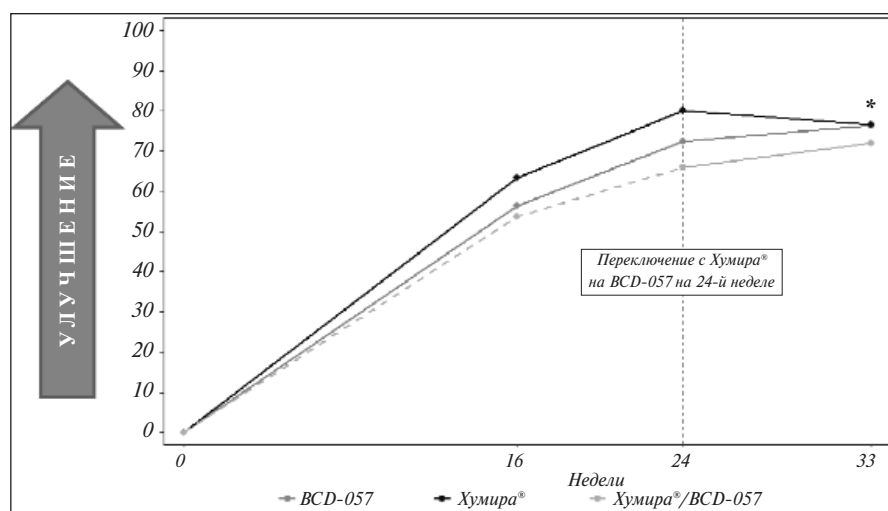


Рис. 7. Доля пациентов, достигших sPGA, равного 0–1 баллу, за 33 нед лечения в каждой группе (популяция ITT, $n=346$). *— $p=0,70$ (сравнение между тремя группами: BCD-057, Хумира®, Хумира®/BCD-057)

Таблица 5. Относительное изменение NAPI (в %) на 24-й неделе по сравнению с периодом скрининга ($n=88$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 ($n=34$)	Хумира® ($n=54$)	
Относительное изменение NAPI	83,52 [25,58; 100]	85,29 [53,85; 100]	0,75*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 6. Относительное изменение NAPI (в %) на 33-й неделе по сравнению с периодом скрининга ($n=88$)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 ($n=34$)	Хумира® ($n=11$)	Хумира®/BCD-057 ($n=43$)	
Относительное изменение NAPI	76,15 [44,44; 100]	100 [97,3; 100]	89,36 [54,55; 100]	0,21*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 7. Изменение выраженности зуда по ВАШ (в мм) на 24-й неделе исследования ($n=120$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 ($n=41$)	Хумира® ($n=79$)	
Изменение выраженности зуда по ВАШ	-32 [-61; -10]	-35 [-57; -7]	0,86*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 8. Изменение выраженности зуда по ВАШ (в мм) на 33-й неделе исследования ($n=120$)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 ($n=41$)	Хумира® ($n=20$)	Хумира®/BCD-057 ($n=59$)	
Изменение выраженности зуда по ВАШ	-25 [-61; -10]	-44,5 [-64; -18]	-35 [-59; -9]	0,61*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Хумира® на 0–24-й неделе. Положительный результат теста на *M. tuberculosis* зарегистрирован у 1 (0,57%) пациента группы BCD-057 и у 9 (5,23%) пациентов группы Хумира® ($p=0,01$, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса).

Случаи прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ были зарегистрированы у 2 (1,15%) пациентов группы BCD-057 и у 4 (2,33%) группы Хумира® без достоверных различий между группами ($p=0,447$, точный тест Фишера). Случаи НЯ/СНЯ, послужившие причиной исключения пациентов из исследования, приведены в табл. 11.

Анализ безопасности терапии на 25–33-й неделе исследования

В течение времени, прошедшего с момента переключения, новые НЯ, связанные с исследуемой терапией, возникли у 5 (2,87%) пациентов в группе BCD-057, у 5 (5,56%) в группе Хумира® и у 2 (2,44%) в группе Хумира®/BCD-057 ($p=0,54$, точный тест Фишера). Общие данные о безопасности за период, прошедший с момента переключения (25–33-я неделя), представлены в табл. 12.

НЯ, связанные с исследуемой терапией, зарегистрированы не более чем у 10% пациентов в каждой группе без существенных различий в частоте. В группе Хумира®/BCD-057 было зарегистрировано также не связанное с терапией СНЯ — автотравма (ушиб поясничной области и левой почки, разрыв селезенки, спленэктомия). Местных реакций в период переключения не выявлено. Данные о выбывании пациентов в связи с развитием токсичности также представлены в табл. 12.

Профиль безопасности

На 0–24-й неделе исследования наиболее часто регистрировались НЯ со стороны крови и лимфатической системы, печени и желчевыводящих путей, сердца и сосудов, а также инфекционные заболевания. Со стороны крови и лимфатической системы наиболее часто встречались: лимфоцитоз 2-й степени тяжести — у 25 (14,37%) пациентов в группе BCD-057 и у 27 (15,70) в группе Хумира® ($p=0,84$), нейтропения 2-й степени тяжести — у 5 пациентов в каждой группе (2,87 и 2,91% в группах BCD-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

057 и Хумира® соответственно; $p=1$). Повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы зафиксировано у 15 (8,62%) и у 9 (5,23%; $p=0,3$) пациентов в группах BCD-057 и оригинального препарата, повышение уровня АСТ у 4 (2,3%) и 3 (1,74%; $p=1$) пациентов, АЛТ — у 5 (2,87%) и 3 (1,74%; $p=0,72$) пациентов соответственно. Среди инфекционных заболеваний наиболее распространенными были острые респираторные заболевания, инфекции дыхательных путей, суммарно зарегистрированные у 9 (5,17%) пациентов в группе BCD-057 и у 15 (8,72%) в группе оригинального АДА. Достоверных различий между группами по частоте и тяжести инфекционных заболеваний не обнаружено. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия — у 7 (4,02%) пациентов в группе исследуемого препарата и у 4 (2,33%; $p=0,54$) в группе оригинального АДА. Также отмечалось изолированное повышение систолического и диастолического артериального давления у 2 (1,15%) и 4 (2,30%) пациентов в группе BCD-057 и у 5 (2,91%) и 5 (2,91%) пациентов в группе Хумира® соответственно.

На 25–33-й неделе наиболее распространенными НЯ оказались инфекционные заболевания, их общая частота в группе биоаналога АДА составила 4 (4,88%) случая, в группе оригинального препарата — 4 (4,44%), в группе пациентов, переключенных после 24-й недели с оригинального препарата на BCD-057, — 1 (0,57%). Остальные НЯ регистрировались в единичных случаях без значимых различий в частоте и тяжести между группами пациентов.

Оценка иммуногенности

Популяция для анализа иммуногенности включала 331 пациента (получившего хотя бы одно введение препарата и имевшего как минимум 2 образца для анализа, один из которых взят до первого введения препарата в 1-й день 0-й недели, а второй — в один из последующих визитов). Доля пациентов с выявленными САТ и НАТ в период 0–16-й недели представлена в табл. 13.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой иммуногенности препаратов BCD-057 и Хумира® при применении на протяжении 16 нед: доли пациентов с выявленными САТ и НАТ в группах не различались.

Таблица 9. Изменение качества жизни, по данным SF-36 и DLQI (в баллах), на 24-й неделе лечения (популяция ITT, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 ($n=174$)	Хумира® ($n=172$)	
SF-36:			
физический компонент	5,8 [-0,2; 12,5]	4,7 [0,3; 15,3]	0,92*
ментальный компонент	3,95 [-1,6; 12,1]	4,1 [-1,6; 10,2]	0,62*
DLQI	-10 [-14; -7]	-10 [-16; -6]	0,82*

*Критерий Манна–Уитни.

Таблица 10. Изменение качества жизни, по данным SF-36 и DLQI (в баллах), на 33-й неделе лечения (популяция ITT, $n=346$)

Показатель	Группа пациентов			p
	BCD-057 ($n=174$)	Хумира® ($n=90$)	Хумира®/BCD-057 ($n=82$)	
SF-36:				
физический компонент	5,15 [-0,5; 13,9]	6,4 [1; 15,5]	4,6 [1,1; 9,5]	0,56*
ментальный компонент	3,35 [-2,5; 13,6]	5,2 [-2,7; 10]	2,3 [-3,1; 8,9]	0,64*
DLQI	-9,5 [-14; -5]	-10 [-16; -7]	-9 [-15; -4]	0,26*

*Критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 11. Общие данные о безопасности на 0–24-й неделе исследования, n (%)

Показатель	Группа пациентов		p
	BCD-057 ($n=174$)	Хумира® ($n=172$)	
Связанные с терапией НЯ/СНЯ	54 (31,03)	44 (25,58)	0,31*
Связанные с терапией НЯ 3–4-й степени тяжести (СТСАЕ в.4.03)	4 (2,30)	9 (5,23)	0,17**
Досрочное прекращение участия в исследовании по причине НЯ/СНЯ	2 (1,15)	4 (2,33)	0,45**
СНЯ	2 (1,15)	0 (0,00)	0,50**
ветряная оспа (визит 11)	1 (0,57)	0 (0,00)	1**
черепно-мозговая травма со смертельным исходом (визит 3)	1 (0,57)	0 (0,00)	1**
НЯ	0 (0)	4 (2,33)	0,06**
отклонение лабораторных показателей — повышение активности АЛТ и АСТ 3-й степени (визит 10)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
рак предстательной железы (визит 6)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
опоясывающий лишай (визит 4)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**
лейкопения (визит 8)	0 (0)	1 (0,58)	0,5**

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

* — критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. ** — точный тест Фишера.

Оценка влияния иммуногенности на параметры эффективности

Влияние формирования САТ/НАТ на параметры иммуногенности исследовалось с помощью конечной точки «доля пациентов с выявленными связывающими/нейтрализующими антителами к адалимумабу с недостаточным терапевтическим эффектом (не достигших PASI50)».

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 12. Общие данные о безопасности за период, прошедший с момента переключения (25–33-я неделя), n (%)

Конечная точка	BCD-057 (n=174)	Группа пациентов Хумира® (n=90)	Хумира®/BCD-057 (n=82)	p
Доля пациентов с НЯ/СНЯ, связанными, по мнению исследователя, с использованием препаратов Хумира® и BCD-057 (развившимися после переключения)	5 (2,87)	5 (5,56)	2 (2,44)	0,54*
Доля пациентов в каждой группе с НЯ 3–4-й степени тяжести (СТСАЕ в.4.03), связанными, по мнению исследователя, с использованием препаратов Хумира® и BCD-057 (развившимися после переключения)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Доля пациентов в каждой группе, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	0 (0)	1 (1,11)	1 (1,22)	0,25*
СНЯ — автотравма с ушибом поясничной области и левой почки, разрывом селезенки и последующей спленэктомией (визит 19)	0 (0)	0 (0)	1 (1,22)	0,24*
НЯ — пустулезный псориаз, алопеция (визит 17)	0 (0)	1 (1,11)	0 (0)	0,5*

*Точный тест Фишера.

Все группы были сопоставимы по оцениваемому параметру: доля пациентов с недостаточным эффектом на фоне образования САТ составила 8,57% в группе BCD-057, 5,71% в группе Хумира® и 4,76% в группе Хумира®/BCD-057 ($p=0,77$, двусторонний точный критерий Фишера). Установлено, что группы также не различались по долям пациентов с недостаточным ответом на терапию на фоне выявления НАТ ($p=0,53$, двусторонний точный критерий Фишера). Это свидетельствует о сходном влиянии САТ и НАТ на эффективность терапии при применении биоаналога и референтного препарата.

Проведенный анализ показал сопоставимость параметров иммуногенности исследуемого препарата и препарата сравнения: во всех точках оценки доли пациентов с выявленными САТ/НАТ не различались между группами. Зафиксировано нарастание доли пациентов с САТ/НАТ в обеих группах по мере увеличения длительности терапии, что является ожидаемым. При оценке параметров эффективности установлено вероятное влияние САТ на достижение ответа PASI50, обнаруживаемое не более чем у 8,6% пациентов, что ожидаемо, поскольку ранее для АДА было описано снижение ответа на фоне формирования антител к препарату. В целом полученные результаты указывают на сопоставимость таких параметров иммуногенности исследуемого препарата и препара-

та сравнения, как формирование САТ, НАТ и потеря ответа на терапию.

Обсуждение. Создание биоаналога имеет ряд принципиальных отличий от разработки как оригинального биологического продукта, так и дженерика, получаемого путем химического синтеза. Основу доказательств биоаналогичности воспроизведенного ГИБП составляют данные исследований физических, химических свойств, специфической активности, проводимых в прямом сравнении с оригинальным препаратом. Именно отсутствие значимых различий по каждой из десятков характеристик, входящих в перечисленные разделы, подтвержденное аналогичными показателями безопасности и фармакокинетики на релевантных видах животных, является поводом для перехода к клиническим испытаниям биоаналога — завершающей фазе разработки воспроизведенного биологического препарата. Клинические исследования призваны подтвердить, что отсутствие различий в структуре, свойствах биоаналога и оригинального препарата ведут к эквивалентным клиническим результатам, т. е. оригинальный и воспроизводимый препараты не будут иметь значимых различий в фармакокинетике, эффективности, безопасности и иммуногенности при применении у пациентов с той или иной патологией [16–18].

Ключевой вопрос, который необходимо решить разработчику биоаналога — выбор популяции для завершения доказательства биоаналогичности исследуемого препарата. Существующие рекомендации требуют, чтобы исследование III фазы проводилось в наиболее чувствительной однородной популяции пациентов [16–18]. В случае АДА оптимальной нозологией для доказательства эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов по эффективности, безопасности и иммуногенности является бляшечный псориаз. Основанием для этого являются следующие факторы:

Таблица 13. Доля пациентов с выявленными САТ и НАТ на 0–16-й неделе, n (%)

Показатель	Группа пациентов BCD-057 (n=169)	Хумира® (n=162)	p
Доля пациентов:			
с выявленными САТ	47 (27,81)	40 (24,69)	0,60**
с выявленными САТ до первого введения	4 (2,37)	1 (0,62)	0,37*
с выявленными САТ на 16-й неделе	43 (25,44)	39 (24,07)	0,87**
с выявленными НАТ	5 (2,96)	7 (4,32)	0,57*
с выявленными НАТ до первого введения	1 (0,59)	0 (0)	1,00*
с выявленными НАТ на 16-й неделе	4 (2,37)	7 (4,32)	0,37*

*Двусторонний точный критерий Фишера. **Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

- пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом — наиболее чувствительная популяция для подтверждения биоаналогичности воспроизведенного и оригинального АДА, так как величина положительного эффекта от применения АДА в этой группе пациентов выше и в абсолютных значениях, и в сравнении с плацебо, чем при РА или АС. Для примера: при использовании АДА 75% улучшение на 16-й неделе по сравнению с исходным состоянием по PASI достигается у 79,6% пациентов с псориазом [19]; 50 и 70% улучшение по критериям ACR на 24-й неделе терапии достигается соответственно у 55,2 и 26,9% пациентов с РА [20]; 50% улучшение по критериям BASDAI наблюдается у 45,2 и 42,3% пациентов с АС на 12-й и 24-й неделях соответственно [21];

- использование комбинированной терапии иФНО α и другими противовоспалительными и иммуносупрессивными препаратами при псориазе не так распространено, как при РА или ПсА [22, 23]. У пациентов с псориазом, не получавших ранее биологическую терапию, рекомендуется проводить монотерапию иФНО α [22]. Монотерапия исследуемыми препаратами позволит избежать влияния сопутствующего лечения на показатели эффективности, переносимости и иммуногенности [22–25].

С учетом обозначенных выше факторов для доказательства эквивалентной эффективности, безопасности и иммуногенности биоаналога АДА BCD-057 и оригинального препарата Хумира® было проведено клиническое исследование III фазы в популяции пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, являющихся кандидатами для назначения биологической терапии.

Анализ результатов клинического исследования BCD-057-2 показал эквивалентную частоту достижения всех оцениваемых параметров эффективности на фоне терапии в группах препарата BCD-057 (ЗАО «БИОКАД») и препарата Хумира® (ООО «Эббви») на 16-й и 24-й неделях исследования. Для первичной конечной точки — достижения ответа PASI75 на 16-й неделе исследования — рассчитанный 95% ДИ [-14,25%; 6,32%] не выходит за пределы установленной границы эквивалентности [$\delta=0,15$], а следовательно, подтверждается выдвинутая гипотеза эквивалентной эффективности препарата BCD-057 в прямом сравнении с препаратом Хумира® у пациентов с бляшечным псориазом. Отсутствие достоверных различий между группами воспроизведенного и оригинального АДА было продемонстрировано по всем конечным точкам на 16-й и 24-й неделях, как и между группами Хумира® и BCD-057/Хумира® на 24–33-й неделе исследования. Профиль безопасности BCD-057 не противоречил известным данным об оригинальном препарате Хумира®, в ходе наблюдения не выявлено случаев непредвиденных СНЯ.

Предложенный дизайн исследования, выбор наиболее чувствительной популяции, параметров эффективности/безопасности/иммуногенности и периодов их оценки, конечные точки исследования, возможность оценить переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог разработаны в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническим и клиническим исследованиям воспроизведенных биологических лекарственных препаратов, содержащих моноклональные антитела» Европейского агентства по контролю за лекарственными средствами (European Medicines Agency, EMEA) [16], «Руководства по

клиническим исследованиям лекарственных препаратов, предназначенных для лечения псориаза» [26], а также исходя из опыта предыдущих исследований оригинального препарата и биоаналогов, имеющих данные о механизме действия, противопоказаниях и побочных эффектах препарата Хумира® [6]. Рекомендаций по разработке и регистрации биоаналогов моноклональных антител на момент старта клинического исследования BCD-057-2 в Российской Федерации не было.

В настоящее время на территории стран, входящих в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), существуют рекомендации, гармонизированные с документами ЕМЕА и регламентирующие разработку биоаналогов, в том числе моноклональных антител [16, 17]. В этих рекомендациях указано: «Референтный лекарственный препарат может иметь несколько показаний к применению. Если биоаналогичная сопоставимость была подтверждена в отношении одного из них, возможна экстраполяция клинических данных на другие показания к применению референтного лекарственного препарата, но она требует научного обоснования». Также в рекомендациях указано, какие именно данные необходимо использовать для такого обоснования: «Экстраполяцию следует проводить в свете всей совокупности данных, т. е. данных по качеству, доклинических и клинических данных. Предполагается, что экстраполяция безопасности и эффективности возможна, когда биоаналогичная сопоставимость была подтверждена с помощью доскональных физико-химических и структурных анализов, а также функциональных испытаний *in vitro*, подкрепленных клиническими данными (эффективности и безопасности и/или фармакокинетическими/фармакодинамическими данными)» [17].

В случае с биоаналогом АДА возможность экстраполяции показаний обосновывается перечисленными ниже позициями:

- наличие полной совокупности необходимых данных, доказывающих отсутствие значимых различий на всех этапах исследования между биоаналогом и оригинальным препаратом, доказательство клинической эффективности, безопасности и иммуногенности проведено в наиболее чувствительной популяции пациентов с псориазом;
- единая мишень для АДА при всех показаниях — ФНО α ;
- единая роль мишени для АДА при всех показаниях — ФНО α ;
- идентичный механизм действия АДА при всех показаниях.

Представленные в статье данные демонстрируют эквивалентную частоту достижения всех оцениваемых параметров эффективности на фоне терапии в группах препарата BCD-057 (ЗАО «БИОКАД», Россия) и препарата Хумира® как за 16 и 24 нед, так и за 33 нед исследования. Основной гипотезой клинического исследования BCD-057-2 стала гипотеза эквивалентности свойств исследуемого препарата BCD-057 оригинальному препарату Хумира®, что является предпочтительным, согласно рекомендациям ЕМЕА [16, 17]. Подтверждение данной гипотезы, достижение первичной конечной и всех вторичных точек по эффективности, безопасности, иммуногенности в группах препарата BCD-057 и препарата Хумира® за 16 и 24 нед является доказательством клинической биоаналогичности препарата BCD-057 и препарата Хумира®.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важными для клинициста, но необязательными для регистрации дополнительными данными являются результаты переключения пациента с оригинального АДА на биоаналог. Имеющиеся на сегодня данные позволяют утверждать, что через 2 мес после переключения с оригинального препарата на биоаналог BCD-057 сохраняются достигнутый ответ и профиль безопасности терапии; значимых различий по эффективности и безопасности между группой переключения и группой, продолжившей прием оригинального препарата, не выявлено.

Исследование BCD-057-2 еще продолжается, и данные, позволяющие получить полное представление о долгосрочной эффективности, безопасности и иммуногенности био-

аналога АДА, в том числе при переключении с оригинального препарата на воспроизведенный, будут представлены в последующих публикациях.

Выводы. Получены убедительные клинические результаты эквивалентности эффективности, безопасности и иммуногенности препарата BCD-057 и препарата Хумира®, что является завершающим блоком в необходимой совокупности сравнительных данных, подтверждающих, что препарат BCD-057 компании «БИОКАД» является биоаналогом АДА. На основании данных клинического исследования BCD-057-2 биоаналог АДА BCD-057 компании «БИОКАД» будет регистрироваться по всем имеющимся у оригинального препарата показаниям для медицинского применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/dxu102. Epub 2014 Nov 19.
2. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169. Epub 2015 Dec 10.
3. Vinay DS, Kwon BS. The tumour necrosis factor/TNF receptor superfamily: therapeutic targets in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2011 May;164(2):145-57. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04375.x. Epub 2011 Mar 14.
4. <https://www.drugs.com/history/enbrel.html>
5. <https://www.drugs.com/remicade.html>
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира®. <http://grls.rosminzdrav.ru>
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). 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 I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
8. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40. [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
9. Kay J, Schoels MM, Dömer T, et al; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.
10. Насонов ЕЛ. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9. [Nasonov EL. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):510-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
11. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017;11(3):14-25. [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):14-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-14-25
12. Eremeeva A, Fogt S, Chernyaeva E, et al AB0034 Pharmacokinetics and Safety of BCD-057, Adalimumab Biosimilar Candidate, Compared To Humira in Healthy Volunteers (Results of Phase I Clinical Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:908
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762955>
14. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:i165-8.
15. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):206-12.
16. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
17. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза, 2016. <http://docs.cntd.ru/document/456026116>
18. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. February 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. Epub 2007 Nov 28.
20. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):35-45.
21. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46.
22. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017.]
23. Кубанова АА, Кубанов АА, Знаменская ЛФ и др. Псориаз. Клинические рекомендации РОДВК. Москва; 2015. С.

415-70. [Kubanova AA, Kubanov AA, Znamenskaya LF, et al. Psoriaz. *Klinicheskie rekomendatsii RODVK* [Psoriasis. Clinical guidelines of RODVK]. Moscow; 2015. P. 415-70.]

24. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73. doi: 10.1111/bjd.12654.

25. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207.

26. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CHMP/EWP/2454/02 corr, 2004. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf

Поступила 20.10.2018

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

Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения

Буханова Д.В., Сергеева М.С., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Демидова Н.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучение эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами, на протяжении 5 лет наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 больных РА, имевших в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония). 1 дозу (0,5 мл) ППВ-23 вводили подкожно на фоне продолжающейся терапии метотрексатом/лефлуномидом или за 28–30 дней до назначения ингибиторов фактора некроза опухоли α . В течение первого года наблюдения обследовали всех больных, через 24 мес (визит V) — 39, через 36 мес (визит VI) — 13, через 48 мес (визит VII) — 23 и через 60 мес (визит VIII) — 18.

Результаты и обсуждение. У больных РА, получающих различную терапию, отмечена выраженная положительная иммунная реакция на ППВ-23, проявлявшаяся в значимом нарастании коэффициента постиммунизационного ответа. Ответ на вакцинацию зафиксирован у 61% больных РА. Через 4 года наблюдения выявлена тенденция к снижению уровня поствакцинального ответа. Выявлен только 1 случай внебольничной пневмонии неизвестной этиологии через 5 лет наблюдения.

Выводы. Данные, полученные нами впервые в 5-летнем проспективном исследовании, свидетельствуют о достаточной и длительной иммуногенности, высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами. Для уточнения влияния различных факторов на эффективность и иммуногенность ППВ-23, а также степень их корреляции у пациентов с РА требуются дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пневмония; вакцинация; пневмококковая вакцина.

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова; rheumodaria@yandex.ru

Для ссылки: Буханова ДВ, Сергеева МС, Белов БС и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. Современная ревматология. 2018;12(4):85–88.

Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study
Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., Tarasova G.M., Cherkasova M.V., Muraviev Yu.A., Lukina G.V., Demidova N.V.
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the efficacy, immunogenicity, and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV-23) in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologic agents (BAs) during a 5-year follow-up.

Patients and methods. The investigation included 79 RA patients with a recent history of ≥ 2 episodes of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). A single dose (0.5 ml) of PPSV-23 was administered subcutaneously during continued methotrexate/leflunomide therapy or 28–30 days before using TNF- α inhibitors. All the patients were followed up during the first year; 39 patients at 24 months (Visit 5), 13 at 36 months (Visit 6), 23 at 48 months (Visit 7), and 18 at 60 months (Visit 8).

Results and discussion. RA patients receiving various therapies were noted to have a marked positive immune response to PPSV-23, which was manifested by a significant increase in the postimmunization response coefficient. Vaccination responses were recorded in 61% of the patients with RA. The level of postvaccination responses tended to decrease at the 4-year follow-up. Only one case of community-acquired pneumonia of unknown etiology was detected at 5 years of follow-up.

Conclusion. The data obtained by the authors for the first time in the 5-year prospective study indicate the sufficient and long-term immunogenicity, high efficacy, and safety of PPSV-23 in RA patients treated with DMARDs and BAs. Further clinical trials are needed to clarify the influence of various factors on the efficacy and immunogenicity of PPSV-23 and on the degree of their correlation in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; pneumonia; vaccination; pneumococcal vaccine.

Contact: Daria Valeryevna Bukhanova; rheumodaria@yandex.ru

For reference: Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, et al. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):85–88.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-85-88

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика концентрации поствакцинальных АТ у больных РА в течение 5 лет наблюдения, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]

	I (n=72)	II (n=72)	III (n=72)	Визит		VI (n=13)	VII (n=23)	VIII (n=18)
				IV (n=72)	V (n=39)			
Уровень	82,20	245,71*	325,50*	250,62*	298,70*	107,8	140,5*	194,8*
поствакци-	[46,00;	[145,20;	[265,00;	[187,70;	[175,99;	[98,2;	[107,9;	[120,1;
нальных АТ	133,50]	317,71]	450,40]	316,90]	420,81]	159,4	208,3]	361,4]

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным визитом.

Пациенты с ревматическими заболеваниями (РЗ) подвержены повышенному риску инфекций, которые являются ведущей причиной летального исхода. По данным М.Е. Falagas и соавт. [1], у 29% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, имевших серьезные инфекции, в 24% случаев зарегистрированы смертельные исходы. Наиболее частая локализация инфекций у пациентов с РЗ — респираторный тракт. Ведущее место в структуре серьезных инфекций занимают пневмонии. Как показано в ряде исследований, частота пневмонии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) составляет 30–43% [2, 3], смертность вследствие инфекций респираторного тракта при РА достигает 22%, что более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции [4, 5].

Применение широкого спектра антибактериальных препаратов при уже возникшей инфекции не всегда приводит к успеху. Поэтому важное значение имеет профилактика инфекций респираторного тракта, в частности вакцинация против наиболее частого возбудителя внебольничной пневмонии — *Streptococcus pneumoniae*. В конце 1970-х гг. проведен ряд краткосрочных исследований вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с РЗ. В дальнейшем это направление стало активно развиваться. В рекомендациях EULAR 2011 г. отмечена необходимость иммунизации всех пациентов с РЗ (при отсутствии противопоказаний) вакциной против пневмококковой инфекции [6]. К настоящему времени опубликованы результаты исследований, посвященных иммунизации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) пациентов с РА [7, 8], включая данные 2-летнего наблюдения [9]. Полагают, что срок действия ППВ-23 составляет 5 лет, после чего проводят ревакцинацию [10]. Однако в литературе нет данных исследований, в которых рассматриваются отдельные результаты вакцинации у больных с РЗ.

Цель исследования — изучение эффективности, иммуногенности и безопасности ППВ-23 у больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты, на протяжении 5 лет наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 79 пациентов с РА (58/73% женщин и 21/27% мужчин, средний возраст $51,07 \pm 1,51$ года), имевших в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев серьезных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП — бронхит, пневмония). Длительность заболевания на момент вакцинации достигала $80,89 \pm 9,99$ мес. Метотрексат (МТ) получали 52 больных, лефлуномид (ЛЕФ) — 14, ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) в сочетании с МТ — 13. На фоне терапии МТ/ЛЕФ или за 28–30 дней до назначения иФНО α пациентам подкожно вводили 1 дозу (0,5 мл) ППВ-23. У 18 (35%) пациентов терапия МТ начата одновременно с вакцинацией, у 34 (65%) — до вакцинации.

Результаты вакцинации оценивали исходно (визит I), через 1 мес (визит II), через 3 мес (визит III) и через 12 мес (визит IV) мес после вакцинации, затем ежегодно. В течение

первого года наблюдения обследовали всех больных, через 24 мес (визит V) — 39, через 36 мес (визит VI) — 13, через 48 мес (визит VII) — 23, через 60 мес (визит VIII) — 18. Во время визитов выполняли общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровень антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка определяли с помощью наборов VaccZyme™ PCP IgG 2 (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). Для каждого пациента рассчитывали коэффициент постиммунизационного ответа (КПО) — отношение содержания АТ, оцененного во время II, III, IV, V, VI, VII и VIII визитов, к таковому при I визите. КПО > 2 рассматривали как значимое повышение уровня поствакцинальных АТ.

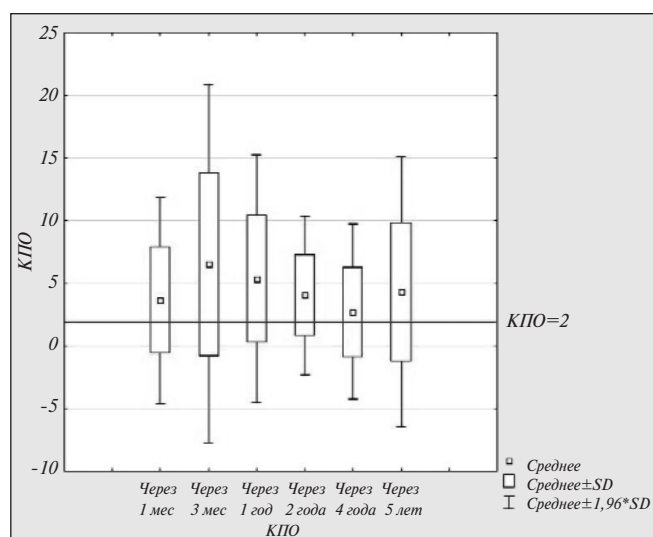
Результаты. Динамика уровня поствакцинальных АТ у пациентов с РА, находящихся на различной терапии, представлена в таблице.

У больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты, отмечалась выраженная положительная иммунная реакция на ППВ-23 — значимое нарастание уровня пневмококковых АТ, который оказался наиболее высоким через 3 мес наблюдения. Ответ на вакцинацию зафиксирован у 61% больных РА. Через 2 года наблюдения сохранялось значимое повышение содержания поствакцинальных АТ по сравнению с таковым на момент исходного визита. Через 3 года выявлено снижение уровня поствакцинальных АТ, однако выборка больных на этом этапе уже была малочисленной.

Спустя 4 года наблюдения (визит VII) КПО > 2 сохранялся у 7 (30%) пациентов, еще у 7 (30%) больных КПО спустя 3 мес не зафиксирован. В 9 (40%) случаях отмечено снижение иммунного ответа. В этой группе средний возраст пациентов на момент визита составлял 46–72 года, давность РА — от 5 до 26 лет, 4 пациента получали терапию МТ в дозе 10–25 мг/нед, 2 — комбинированную терапию МТ и иФНО α , 1 — ЛЕФ, 1 — абатацепт, 1 — ритуксимаб и ЛЕФ. Несмотря на выраженное снижение КПО, у пациентов этой группы не отмечено серьезных ИНДП за время наблюдения. Медиана КПО составила 1,61 (см. рисунок).

Через 5 лет значимое повышение КПО сохранялось у 14 (78%) из 18 пациентов, у 2 (11%) пациентов этой группы не выявлено положительного иммунного ответа на вакцину к моменту II и III визитов. Только в 2 (11%) случаях уровень АТ снизился до субоптимального. Одна пациентка получала МТ в дозе 20 мг/нед с 2011 г., другая находилась на монотерапии глюкокортикоидами (ГК) в дозе 5 мг/сут, в 2012 г. у нее развился синдром Шёгрена. При этом обе пациентки отмечали отсутствие серьезных респираторных инфекций в течение всего срока наблюдения. Медиана КПО составляла 2,4 (см. рисунок). Через 4–5 лет наблюдения на вакцинацию ответили 73% больных.

Положительное влияние вакцинации на тяжесть и частоту заболеваний верхних дыхательных путей через 4 года отме-



Динамика КПО на протяжении 5 лет наблюдения

тили 63% больных, через 5 лет — 68%. Зависимости между значениями КПО и оценкой эффективности вакцинации пациентом не выявлено, в то же время установлена достоверная корреляция между высоким титром АТ через 4 года после вакцинации и ее эффектом ($p < 0,05$). Через 5 лет эта тенденция сохранялась, но, вероятно, из-за небольшого числа пациентов результаты не были статистически значимыми. За время наблюдения 3 пациента прекратили терапию РА в связи со стойкой ремиссией, 1 пациентка самостоятельно отменила базисную терапию, не достигнув ремиссии. В 6 случаях потребовалась смена или усиление терапии в связи с ее неэффективностью, в последующем у этих пациентов достигнута ремиссия или минимальная активность РА.

За время наблюдения зарегистрировано 4 случая ИНДП. У одной пациентки (1952 года рождения), находившейся на терапии МТ 20 мг/нед + этанерцепт + ГК 10 мг/сут, через 6 мес после вакцинации развилась интерстициальная вирусная пневмония. Результаты исследования бронхоальвеолярной жидкости на бактериальную инфекцию были отрицательными. У другого пациента (1949 года рождения) через 2 года после вакцинации во время пребывания в отделении интенсивной терапии возникла внутрибольничная пневмония, микробиологические исследования не выполняли. В обоих случаях антибактериальная терапия, назначенная ex juvantibus, привела к выздоровлению. У третьего больного (1947 года рождения), с его слов, спустя 4 года после вакцинации была диагностирована острая ИНДП вследствие переохлаждения. Антибактериальная терапия дала положительный результат. Еще у одной пациентки через 5 лет после вакцинации развилась внебольничная нижнедолевая пневмония, верифицированная при рентгенологическом исследовании.

Приводим описание последнего случая.

Пациентка Р., 1975 года рождения, страдает серопозитивной формой РА с 1992 г. Получала МТ 10–20 мг/нед в течение 5 лет, который самостоятельно отменила в связи с неполным эффектом и развитием нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В течение 2 лет принимает преднизолон 4–8 мг/сут, от другой базисной терапии отказалась. Курит в течение многих лет. На момент контрольного визита активность РА по DAS28 — 4,54. В 2013 г. проведена

вакцинация ППВ-23, в 2018 г. перенесла пневмонию, лечилась амбулаторно. КПО через 4 года наблюдения равнялся 6,9.

Безопасность вакцинации оценивали у всех 79 больных, и во всех случаях отмечено благоприятное течение поствакцинального периода. У 53 (67%) пациентов каких-либо реакций на вакцину не наблюдалось, 26 (33%) пациентов указали на боль, припухлость и гиперемию кожи (диаметром до 2 см) в месте инъекции вакцины, субфебрилитет. Эти типичные реакции на вакцинацию полностью регрессировали в течение суток без дополнительного лечения. Они не были связаны с терапией РА и не требовали изменения ее схем. На протяжении всего наблюдения обострения РА, а также иных аутоиммунных феноменов не отмечено.

Обсуждение. Имеется достаточно данных об иммуногенности и безопасности различных пневмококковых вакцин у пациентов с РЗ. К сожалению, в большинстве случаев время наблюдения ограничивается 1–2 годами, а описаний отдаленных результатов (>4 лет) вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с РЗ крайне мало. При этом большая часть работ затрагивает вопросы иммуногенности, но не клинической эффективности вакцины. Так, израильские ученые [11] определяли уровень поствакцинальных АТ к ППВ-23 у пациентов с РЗ спустя 5 и 10 лет после вакцинации. Авторы сделали вывод, что, возможно, ревакцинации через 5 лет всем пациентам не требуется, так как в отдельных случаях даже на протяжении 10 лет сохраняется протективный уровень АТ. Однако в этом исследовании не приведены исходные значения титров антипневмококковых АТ, не оценена клиническая эффективность вакцины, а анализ носит ретроспективный характер. Имеются отдельные публикации, в которых наблюдалось снижение уровня поствакцинального ответа через 3–5 лет после иммунизации ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ и ВИЧ-инфекцией [12, 13].

В нашем исследовании проведена проспективная оценка как иммуногенности ППВ-23, так и клинического эффекта вакцинации (наличие или отсутствие инфекций, вызванных пневмококком, в течение периода наблюдения, их связь с динамикой титров поствакцинальных АТ) у пациентов с РА.

Тщательный анализ 4 случаев развития ИНДП позволил выявить следующие особенности. У первой пациентки с длительно текущим РА, получавшей комбинированную терапию ГК, МТ и этанерцептом, пневмония возникла на фоне гриппа. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости бактериальная инфекция не обнаружена, на рентгенограмме легких патологии также не отмечено, по данным компьютерной томографии установлена интерстициальная пневмония. У второго пациента пневмония возникла в отделении интенсивной терапии, куда он поступил в связи с острым коронарным синдромом. Микробиологическое исследование не выполняли, но условия возникновения пневмонии (госпитальная, в отделении интенсивной терапии) позволяют предположить непневмококковую этиологию заболевания. В третьем случае данные получены только со слов пациента, длительно принимавшего МТ в дозе 25 мг/нед. Иммунологическое исследование крови не проводилось, поэтому неизвестно, ответил ли пациент на вакцинацию. Из-за недостатка данных нельзя исключить как пневмококковую, так и иную природу инфекции дыхательных путей у этого больного. Интерес представляет послед-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

нее наблюдение типично протекавшей внебольничной пневмонии у пациентки, длительно страдающей неконтролируемым РА. Как известно, аутоиммунное заболевание *per se* повышает предрасположенность к инфекциям [14], что иллюстрирует данный случай.

Большая часть опубликованных исследований сосредоточена на иммунологических параметрах эффективности вакцинации, в то время как клиническую эффективность изучали гораздо реже, что, видимо, связано с небольшими сроками наблюдения. Примечательно, что в нашем исследовании при снижении КПО у 11 пациентов не отмечено появления новых случаев ИНДП. Напротив, в 1 наблюдении верифицированной внебольничной пневмонии КПО оставался высоким. Отсутствие бактериологической верификации не позволяет с уверенностью судить о пневмококковой этиологии процесса. Тем не менее выявлена корреляция уровня поствакцинальных АТ и выраженности снижения частоты респираторных инфекций после вакцинации, при этом такой связи с начальным уровнем АТ не прослеживалось. Известно, что *St. pneumoniae* может быть причиной инфекций не только нижних, но и верхних дыхатель-

ных путей [15], что косвенно подтверждают полученные нами данные.

Пневмококковые вакцины используются более 35 лет у различных контингентов лиц и считаются безопасными. С этим полностью согласуются данные нашего исследования, в котором частота нежелательных реакций после вакцинации составила 33%. Эти реакции рассматривались как типичные поствакцинальные и претерпели полное обратное развитие в течение суток без дополнительного лечения. Связь этих реакций с терапией РА не отмечена. Значимых изменений лабораторных параметров, отражающих функцию костного мозга, печени и почек, не наблюдалось.

Выводы. Данные, полученные нами впервые в ходе 5-летнего проспективного исследования, свидетельствуют о достаточной и длительной иммуногенности, высокой эффективности и безопасности ППВ-23 у больных РА, получающих базисные противовоспалительные и генно-инженерные биологические препараты. Для уточнения влияния различных факторов на эффективность и иммуногенность ППВ-23, а также степень их корреляции у пациентов с РА требуются дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2007 May; 26(5):663-70. Epub 2006 Dec 21.
2. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):990-7. doi: 10.1002/acr.22281.
3. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):353-61. doi: 10.1002/acr.21812.
4. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):308-12. Epub 2006 Sep 19.
5. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;35(4):273-6.
6. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
7. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216. Epub 2010 Dec 3.
8. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol*. 2017 Dec;44(12):1794-1803. doi: 10.3899/jrheum.161407. Epub 2017 Oct 1.
9. Sergeeva M, Belov B, Tarasova G, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 2-year follow up. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (Suppl 2): 251. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2070.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816-9.
11. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, et al. Long-term Efficacy of an Antipneumococcal Polysaccharide Vaccine among Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397. Epub 2016 Jan 15.
12. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al; NIH COPD Clinical Research Network. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):e35-44. Epub 2012 May 31.
13. Hung CC, Chang SY, Su CT, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010 Jan;11(1):54-63. doi: 10.1111/j.1468-1293.2009.00744.x. Epub 2009 Jul 29.
14. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2294-300. doi: 10.1002/art.10529.
15. Баранов АА, Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. Лечащий врач. 2012;(4):79-84. [Baranov AA, Briko NI, Namazova-Baranova LS. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. *Lechashchii vrach*. 2012;(4):79-84. (In Russ.)].

Поступила 21.08.2017

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

Факторы риска необратимых органических повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе с системной красной волчанкой

Шкиреева С.Ю.^{1,2}, Зоткин Е.Г.¹, Лесняк О.М.^{2,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПБ ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30А

Цель исследования — выявление необратимых органических повреждений и факторов, влияющих на их развитие, а также сопоставление имеющихся костно-мышечных повреждений с активностью системной красной волчанки (СКВ).

Пациенты и методы. В исследование включено 197 женщин в перименопаузе и постменопаузе с СКВ (средний возраст 50,94±9,1 года), наблюдавшихся амбулаторно в СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург). Средняя длительность заболевания составила 9,7±7,5 года. Схемы и дозы терапии цитостатиками и глюкокортикоидами (ГК) у обследованных были проанализированы на основании первичной медицинской документации. Текущую активность заболевания оценивали по шкалам SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и LLDAS (Lupus Low Disease Activity State), а необратимые органические повреждения — по индексу повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics).

Результаты и обсуждение. 93,4% пациенток продолжали получать терапию ГК на момент включения в исследование. Медиана поддерживающей дозы ГК составила 12,5 мг/сут. Практически половина пациенток (86/43,7%) находились в состоянии менопаузы (средняя ее продолжительность составила 12,8±7,1 года). У половины обследованных отмечены ремиссия (у 36/18,3%) или низкая активность СКВ (у 92/46,7%) по шкале SLEDAI-2K. Всем 5 критериям низкой активности СКВ по шкале LLDAS удовлетворяли 28,9% (n=57) больных. Вместе с тем еще 48,7% (n=96) пациенток имели 4 из 5 критериев, при этом 5-м критерием была высокая поддерживающая доза ГК. ИП высокой степени (≥4 балла) выявлен у 2/3 (у 131, или 66,5%) обследованных. Повреждения костно-мышечной системы оказались на 1-м месте среди прочих нарушений: у 38,6% (n=76) пациенток выявлен остеопороз (ОП), а у 35,0% (n=69) — мышечная слабость. Регрессионный анализ с включением всех статистически значимых факторов показал, что на степень повреждения оказывали влияние возраст (p=0,013215), суммарная доза ГК (p=0,000047) и предшествующая терапия циклофосфаном (p=0,041505).

Выводы. Вклад терапии ГК в накопление необратимых повреждений у женщин с СКВ в перименопаузе и постменопаузе очевиден. Своевременная коррекция дозы или полная отмена ГК в период ремиссии СКВ являются одним из ключевых факторов, существенно снижающих риск прогрессирования необратимых органических повреждений за счет профилактики ОП и остеопоротических переломов у таких пациенток.

Ключевые слова: системная красная волчанка; необратимые органические повреждения; остеопороз; компрессионные переломы позвонков.

Контакты: Ольга Михайловна Лесняк; olga.m.lesnyak@yandex.ru

Для ссылки: Шкиреева СЮ, Зоткин ЕГ, Лесняк ОМ. Факторы риска необратимых органических повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):89–94.

Risk factors for irreversible organ damages in peri- and postmenopausal women with systemic lupus erythematosus

Shkireeva S. Yu.^{1,2}, Zotkin E. G.¹, Lesnyak O. M.^{2,3}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ³30A, Bolshaya Pod'yacheskaya St., Saint-Petersburg 190068

Objective: to identify irreversible organ damages and factors influencing their development and to compare existing musculoskeletal injuries with the activity of systemic lupus erythematosus (SLE)

Patients and methods. The investigation enrolled 197 peri- and postmenopausal female outpatients (mean age, 50.94±9.1 years) with SLE, who were followed up at Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg. The mean disease duration was 9.7±7.5 years. Cytostatic and glucocorticoid (GC) treatment regimens and dosages in the examinees were analyzed on the basis of their primary medical records. The investigators assessed the current disease activity by the SLE Disease Activity Index (SLEDAI-2K) and the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) and irreversible organ damages by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index (DI).

Results and discussion. 93.4% of the patients continued to receive GS therapy at the time of inclusion in the study. The median GS maintenance dose was 12.5 mg/day. Almost half of the patients (n=86/43.7%) were in menopause (its mean duration was 12.8±7.1 years). Half of the exam-

inees were noted to have remission ($n=36/18.3\%$) or low SLE activity ($n=92/46.7\%$) according to the SLEDAI-2K. Fifty-seven (28.9%) patients met all 5 LLDAS criteria; at the same time other 96 (48.7%) patients met 4 out of the 5 criteria, the 5th criterion being a high GC maintenance dose. High DI scores of ≥ 4 were found in two thirds ($n=131/66.5\%$) of the examinees. Musculoskeletal system injuries ranked first among other disorders: osteoporosis (OP) and muscle weakness were detected in 76 (38.6%) and 69 (35.0%) patients, respectively. Regression analysis involving all statistically significant factors showed that the degree of damage was influenced by age ($p=0.013215$), total GS dose ($p=0.000047$), and previous therapy with cyclophosphamide ($p=0.041505$).

Conclusion. The contribution of GS therapy to irreversible damage accrual is obvious in peri- and postmenopausal women with SLE. Timely dose adjustment or complete withdrawal of GS during remission in SLE is one of the key factors that substantially reduce the risk of progression of irreversible organ damages due to the prevention of OP and osteoporotic fractures in these patients.

Keywords: systemic lupus erythematosus; irreversible organ damages, osteoporosis; compression fractures of vertebrae.

Contact: Olga Mikhailovna Lesnyak; olga.m.lesnyak@yandex.ru

For reference: Shkireeva SYu, Zotkin EG, Lesnyak OM. Risk factors for irreversible organ damages in peri- and postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):89–94.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-89-94

В последнее время различные рабочие группы ревматологов активно обсуждают концепцию ремиссии (Definition Of Remission In SLE, DORIS) [1] и концепцию низкой активности (Low Disease Activity State, LLDAS) системной красной волчанки (СКВ) [2]. В обеих концепциях речь идет о достижении такого статуса болезни, который ассоциируется с оптимальным качеством жизни, связанным со здоровьем, и благоприятным долгосрочным прогнозом.

Ремиссия СКВ предполагает отсутствие ее основных симптомов и проявлений. Однако при этом продолжается дискуссия о четырех главных компонентах, входящих в понятие «ремиссия»: клиническая активность; серологическая активность; продолжительность ремиссии и терапия в период ремиссии. Для оценки активности СКВ чаще всего используют валидизированные индексы, такие как SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), шкала ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) или BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index). Ремиссию ассоциируют с нулевыми показателями указанных индексов.

Серологическую активность, под которой понимают наличие антител к двухспиральной ДНК и/или гипокомplementемии, часто включают в критерии ремиссии. Наиболее противоречивым показателем ремиссии остается ее продолжительность, поскольку СКВ в отличие от других хронических аутоиммунных заболеваний может протекать с периодами обострения (рецидивирующий вариант). Большинство авторов считают, что применение средних или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) не может соотноситься с понятием ремиссии СКВ [1, 3]. В то же время длительное применение антималярийных аминохинолиновых препаратов не исключает ремиссии заболевания [1]. При этом понятно, что пациенты, получающие иммуносупрессанты, биологическую терапию, ГК, будут существенно отличаться от тех, кто находится на терапии только антималярийными препаратами. В связи с этим следует различать *ремиссию «без лекарственной терапии»* и *«лекарственную» ремиссию*, когда могут применяться стабильные дозы иммуносупрессантов, биологические препараты, антималярийные средства и низкие дозы ГК (≤ 5 мг/день) [1]. Множество терминов, используемых для обозначения ремиссии, — «полная», «частичная», «клиническая» или «серологическая» — не вносят ясности в развитие ее концепции [3]. Рабочая группа DORIS предлагает ограничиться употреблением только следующих двух понятий: *полная ремиссия* и *клиническая ремиссия* [1].

В январе 2013 г. по инициативе ведущих ревматологов (R.F. van Vollenhoven, J. Smolen, M. Mosca и др.) стартовал проект создания концепции «Лечение до достижения цели для СКВ» (T2T/SLE) [4]. Особое внимание было уделено разработке тактики лечения и мониторингирования СКВ с целью повышения выживаемости, предупреждения необратимых органических повреждений и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем. Решение поставленных задач основывалось на достижении контроля за активностью СКВ, компенсации сопутствующих заболеваний и минимизации лекарственной токсичности.

Одновременно с разработкой указанной концепции Азиатско-Тихоокеанским сотрудничеством по СКВ были предложены критерии низкой активности СКВ [2], включающие: 1) индекс активности SLEDAI-2K ≤ 4 при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов: текущей лихорадки, васкулита, гемолитической анемии, поражения почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЦНС и сердечно-сосудистой системы; 2) отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике; 3) активность заболевания, оцениваемая врачом, ≤ 1 балла (по шкале от 0 до 3); 4) поддерживающая доза ГК в пересчете на преднизолон $\leq 7,5$ мг/сут; 5) стабильная поддерживающая доза цитостатических или биологических препаратов. Такой подход обосновывался данными ретроспективного анализа, проведенного K. Franklyn и соавт. [2], которые показали, что если в течение более 50% времени заболевания регистрируется его низкая активность, то накопление повреждений происходит значительно медленнее.

Вместе с тем многие авторы, согласно своим наблюдениям, делают вывод о том, что повреждения органов и систем при СКВ продолжают накапливаться, несмотря на достижение низкой активности заболевания [5]. Однако все коллективы исследователей едины во мнении: достижение минимальной активности/ремиссии СКВ является приоритетной задачей терапии с целью предотвращения необратимых органических повреждений [1, 3]. В настоящее время оценка индекса повреждения (ИП) основывается на определении необратимых изменений, которые развились после установления диагноза СКВ [6]. Множество факторов сопряжено с высоким ИП, в том числе возраст дебюта заболевания. Поражение костно-мышечной системы при СКВ входит на 1-е место среди прочих повреждений уже к 5-му году заболевания [7], а остеопороз (ОП) и обусловленные им компрессионные переломы позвонков лидируют среди ко-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стно-мышечных нарушений [8] и имеют свои клинические особенности и факторы риска. При этом в повседневной клинической практике врачи сталкиваются с трудностями при их диагностике, а следовательно, и при оценке вклада костно-мышечных повреждений в общий ИП при СКВ.

Цель исследования — выявление необратимых органных повреждений и установление факторов, влияющих на их развитие, а также сопоставление имеющихся костно-мышечных повреждений с активностью СКВ.

Пациенты и методы. Исследование было проведено на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург) и включало 197 женщин старше 40 лет с диагностированной СКВ, соответствующей критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) [9]. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Единственным критерием исключения было наличие хронической болезни почек выше 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации, СКФ <60 мл/мин), влияющей на фосфорно-кальциевый обмен. По материалам первичной документации (истории болезни и амбулаторные карты) проанализированы схемы лечения. При расчете суммарной дозы ГК учитывали дозы преднизолона или метилпреднизолона, принятые в таблетированной форме. Дозу метилпреднизолона пересчитывали на дозу преднизолона путем умножения на коэффициент 1,25. Суммарную дозу ГК рассчитывали с помощью сложения. Отдельно определяли дозу ГК в виде курсов пульс-терапии.

Для оценки степени повреждения органов при СКВ использовали ИП [6]. При расчете ИП оценивали состояние 12 систем и органов, максимальный счет по отдельным системам составлял от 1 до 7 баллов в зависимости от количества включенных параметров. Общий максимально возможный балл мог достигать 47. В зависимости от степени накопленного ущерба выделено четыре уровня ИП: отсутствие повреждений — 0 баллов, низкий уровень — 1 балл, средний — от 2 до 4 баллов, высокий — >4 баллов. Активность СКВ оценивали с помощью SLEDAI-2K [10], кроме того, у всех пациенток определяли наличие критериев низкой активности заболевания по шкале LLDAS [2].

Статистический анализ. Описательная статистика представлена подсчетом средних значений, медиан и стандартных отклонений (SD). Все показатели были проверены на нормальное распределение (тест Колмогорова—Смирнова). Для анализа демографических переменных с нормальным распределением применяли t-критерий (t-тест), для переменных с ненормальным распределением — U-тест Манна—Уитни, для сравнения категориальных переменных — χ^2 .

Таблица 1. Медико-демографические показатели у пациенток с СКВ (n=197)

Показатель	Значение
Возраст, годы (M±SD)	50,94±9,1
Возраст начала заболевания, годы (M±SD)	41,25±7,1
Длительность заболевания, годы (M±SD)	9,7±7,5
Менопауза, n (%)	86 (43,7)
Ранняя менопауза (до 45 лет), n (%)	23 (11,7)
Длительность менопаузы, годы (M±SD)	12,8±7,1
Терапия СКВ:	
прием ГК в анамнезе, n (%)	197 (100)
прием ГК на момент обследования, n (%)	184 (93,4)
средняя продолжительность приема ГК, годы (M±SD)	9,0±6,6
средняя суммарная доза ГК за весь период болезни, мг (M±SD)	43 816,6±32 049,0
медиана поддерживающей дозы ГК, мг (минимум, максимум)	12,5 (0–40)
цитостатики (циклофосфан, азатиоприн, микофенолата мофетил), n (%)	120 (60,9)
аминохинолиновые препараты, n (%)	108 (54,8)
ГИБТ (белimumаб), n (%)	18 (9,1)
Активность СКВ (SLEDAI-2K), n (%):	
ремиссия (0 баллов)	36 (18,3)
низкая (1–5 баллов)	92 (46,7)
средняя (6–10 баллов)	49 (24,9)
высокая (11–19 баллов)	15 (7,6)
очень высокая (>20 баллов)	5 (2,5)
ИП, баллы, n (%):	
0	2 (1)
1	13 (6,6)
2	18 (9,1)
3	33 (16,8)
≥4	131 (66,5)

Результаты. Основные медико-демографические показатели пациенток с СКВ представлены в табл. 1.

Все пациентки после установления диагноза получали терапию ГК, на момент обследования ее продолжали использовать 93,4%. В состоянии менопаузы находились 43,7% пациенток, при этом ее продолжительность достигала 12,8±7,1 года. Как длительность приема, так и суммарная доза ГК колебались в широких пределах, а медиана поддерживающей дозы составляла 12,5 мг/сут. В комбинации с ГК применяли цитостатические иммуносупрессанты, аминохинолиновые препараты, а также генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

SLEDAI-2K (индекс активности СКВ) колебался от 0 до 46 баллов (медиана 10 баллов). У половины обследованных отмечена ремиссия (у 36/18,3%) или низкая активность (у 92/46,7%) СКВ.

Высокий ИП (≥4 балла) выявлен у 2/3 пациенток (у 131/66,5%). Умеренная степень повреждения зарегистрирована в каждом 4-м случае (51/25,9%): у 16,7% (n=33) пациенток ИП составил 3 балла, у 9,1% (n=18) — 2 балла. Низкий ИП (1 балл) зафиксирован в 6,6% случаев (n=13). Необратимых повреждений органов не выявлено лишь у 2 (1%) пациенток. Частота повреждений органов и систем у пациенток с СКВ представлена в табл. 2.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациенток с СКВ повреждения костно-мышечной системы оказались на 1-м месте по сравнению со всеми прочими нарушениями. Так, ОП с переломами и мышечная слабость выявлялись в 38,6% (n=76) и 35,0% (n=69) наблюдений соответственно.

Оценена частота 5 выделенных критериев низкой активности СКВ (LLDAS) у наших пациенток (табл. 3).

Всем 5 критериям низкой активности СКВ по шкале LLDAS удовлетворяли 28,9% (n=57) пациенток. Вместе с тем еще 48,7% (n=96) женщин имели 4 из 5 критериев, при этом 5-м критерием была высокая поддерживающая доза ГК.

Для оценки факторов риска накопления необратимых повреждений были сформированы две группы больных: в 1-ю группу вошли пациентки с ИП <4 баллов, а во 2-ю — больные с ИП ≥4 (критический уровень повреждения). В табл. 4 представлены лишь те факторы риска, которые могли способствовать прогрессирующему накоплению повреждений критического уровня.

ИП >4 баллов отмечался у пациенток, находившихся в менопаузе с большей продолжительностью болезни и большим числом зарегистрированных обострений. Примечательно то, что в 37,56% случаев низкоэнергетический перелом в прошлом добавлял дополнительный балл к ИП.

Проведенный регрессионный анализ с включением всех факторов, статистическая значимость которых подтверждена на предыдущем этапе, показал, что на степень повреждения оказывали влияние возраст пациенток ($p=0,013215$), суммарная доза ГК ($p=0,000047$) и предшествующая терапия циклофосфаном ($p=0,041505$). Остальные включенные в анализ факторы (индекс массы тела, время от момента появления первых симптомов СКВ до начала активной терапии, возраст наступления менопаузы, терапия аминохинолиновыми препаратами, азатиоприном, микофенолата мофетилем или ГИБТ, а также индекс SLEDAI-2K на момент обследования) являлись кофакторами ($p>0,05$) и не могли считаться достоверно значимыми. Высокий уровень повреждения ассоциировался с возрастом старше 50 лет (ОШ 4,32; 95% доверительный интервал, ДИ 2,23; 8,37) и суммарной дозой ГК >60 г в перерасчете на преднизолон (ОШ 3,68; 95% ДИ 1,52; 8,96).

Таблица 2. Частота повреждений внутренних органов у пациенток с СКВ на момент обследования (n=197)

Признак	Частота
Поражение органа зрения: любая катаракта, n (%) изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	59 (29,9) 13 (6,6)
Нервная система: когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, в разговорной речи или письме, плохая концентрация, нарушенный уровень исполнения) большие психозы судорожные припадки, требующие лечения >6 мес инсульт в анамнезе черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную) поперечный миелит	43 (21,8) 2 (1) 8 (4) 22 (11,2) 33 (16,8) 0 (0)
Почки: СКФ <50 мл/мин протеинурия >3,5 г/24 ч конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Легкие: легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон) легочный фиброз (физикально и рентгенологически) сморщенное легкое (рентгенологически) плевральный фиброз (рентгенологически) инфаркт легкого (рентгенологически)	45 (22,8) 11 (5,6) 0 (0) 26 (13,2) 4 (2)
Сердечно-сосудистая система: стенокардия или аортокоронарное шунтирование инфаркт миокарда в анамнезе кардиомиопатия (дисфункция желудочков) поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6) перикардит в течение 6 мес (или перикардэктомия)	37 (18,8) 17 (8,6) 24 (12,2) 23 (11,7) 9 (4,6)
Периферические сосуды: перемежающаяся хромота в течение 6 мес небольшая потеря ткани (подушечка пальца) значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	5 (2,5) 0 (0) 0 (0) 9 (4,6)
ЖКТ: инфаркт, резекция кишечника (ниже двенадцатиперстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря когда-либо по любым причинам мезентериальная недостаточность хронический перитонит стриктуры или хирургические операции на верхних отделах панкреатит (ферментативная недостаточность, требующая заместительной терапии или с псевдокистами)	5 (2,5) 2 (1) 0 (0) 19 (9,6) 7 (3,6)
Костно-мышечная система: мышечная атрофия или слабость деформирующий или эрозивный артрит (в том числе вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы) ОП с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз) аваскулярный некроз остеомиелит разрыв сухожилия	69 (35,0) 27 (13,7) 76 (38,6) 14 (7,1) 1 (0,5) 0 (0)
Кожа: рубцовая хроническая алопеция обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части головы и подушечек пальцев) изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес	29 (14,7) 6 (3) 7 (3,6)
Поражение половой системы	0 (0)
Сахарный диабет (требующий терапии)	6 (3)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Признак	Частота
Малигнизация (исключая дисплазии)	0 (0)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3. Частота выявления различных критериев низкой активности СКВ (по шкале LLDAS) у пациенток ($n=197$)

Параметры низкой активности СКВ	Частота выявления, n (%)
1. Индекс активности SLEDAI-2K ≤ 4 балла при отсутствии текущего поражения ведущих систем органов	96 (48,7)
2. Отсутствие новых проявлений активности СКВ в динамике	104 (52,8)
3. Оценка активности СКВ врачом по шкале 0–3 (SLEDAI physician global assessment, PGA) ≤ 1 балла	82 (41,6)
4. Поддерживающая доза ГК (в пересчете на преднизолон) $\leq 7,5$ мг/сут	57 (28,9)
5. Стабильная поддерживающая доза цитостатических препаратов или биологической терапии	184 (93,4)

ший ремиссии или низкой активности, выявлялся в 65% случаев ($n=128$). При этом, если сложить количество пациенток, отвечавших всем 5 критериям LLDAS ($n=57$), и пациенток, имевших на момент обследования 4 критерия, у которых 5-й критерий показал лишь превышение дозы ГК $>7,5$ мг/сут ($n=96$), то низкая активности СКВ по шкале LLDAS определялась в 77,66% случаев ($n=153$). Некоторое различие в частоте выявления ремиссии/низкой активности СКВ по этим двум индексам, вероятно, обусловлено наличием критерия терапии ГК, используемого в LLDAS.

Также можно предположить, что пациенток с низкой активностью СКВ по индексу LLDAS могло быть существенно больше, если бы суточная доза ГК была меньше. Выявленные нами связи между степенью необратимых повреждений при СКВ и возрастом пациенток, суммарной дозой ГК, а

Таблица 4. Факторы риска высокой степени повреждения у пациенток с СКВ

Фактор	ИП <4 баллов ($n=66$)	ИП ≥ 4 баллов ($n=131$)	p
Средний возраст, годы (SD)	47,24 $\pm$ 5,61	52,81 $\pm$ 9,95	0,000038
Средняя длительность заболевания, годы (SD)	5,79 $\pm$ 3,71	11,66 $\pm$ 8,07	0,000000
Среднее число обострений за весь период болезни (SD)	6,19 $\pm$ 2,21	18,32 $\pm$ 4,62	0,000004
Наличие менопаузы, n (%)	17 (8,63)	69 (35,03)	0,000324
Средняя длительность менопаузы (для пациенток в менопаузе), годы (SD)	8,470588 $\pm$ 5,524012	13,88406 $\pm$ 7,003227	0,004129
Средняя длительность ГК терапии, мес (SD)	65,64 $\pm$ 39,90	128,82 $\pm$ 85,31	0,000000
Средняя суммарная доза ГК, мг (SD)	25 497,12 $\pm$ 17 908,11	53 046,34 $\pm$ 33 645,72	0,000000
Терапия циклофосфаном, n (%)	3 (1,52)	26 (13,20)	0,004222
Наличие любого низкоэнергетического перелома, n (%)	18 (9,14)	74 (37,56)	0,000105

Примечание. Приведены только статистически достоверно значимые факторы риска.

Обсуждение. Если в дебюте заболевания главной задачей терапии СКВ является подавление активности с целью предотвращения развития необратимых повреждений, то в пери- и раннем постменопаузальном периодах не только само заболевание, но и лечение иммуносупрессантами, включая ГК, способствует их формированию. Обследованная группа женщин с СКВ характеризовалась следующими особенностями: средний возраст составил 50,94 $\pm$ 9,1 года, а возраст начала заболевания — 41,25 $\pm$ 7,1 года, практически половина пациенток на момент включения в исследование находились в менопаузе (43,7%), а ее длительность в среднем достигала 12,8 года.

Проведя сравнение двух индексов активности СКВ (SLEDAI-2K и LLDAS) у 197 пациенток, можно судить об их сопоставимости. Так, индекс SLEDAI-2K, соответствующий

также предшествующей терапией циклофосфаном находят подтверждение в работах других авторов [11–14]. Анализ представленных в литературе сведений и собственных данных позволяет говорить о зачастую необоснованном завышении дозы ГК при наличии клинической ремиссии СКВ, особенно у женщин в постменопаузальном периоде. Это, вероятно, и стало причиной развития у 38,6% пациенток с СКВ таких необратимых повреждений, связанных с костно-мышечной системой, как остеопоротические переломы.

Выводы. Вклад длительной (10–15 лет) терапии ГК в ИП у женщин с СКВ в постменопаузальном периоде очевиден. Минимизация дозы ГК или их полная отмена в период ремиссии СКВ приведут к снижению ИП, так как будут способствовать профилактике ОП и остеопоротических переломов у таких пациенток.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):554-561. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519. Epub 2016 Nov 24.
2. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726. Epub 2015 Oct 12.
3. van Vollenhoven RF, Voskuyl A, Morand E, et al. Remission in SLE: closing in on the target. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2103-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208231. Epub 2015 Oct 28.
4. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139. Epub 2014 Apr 16.
5. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):491-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker368. Epub 2011 Nov 21.
6. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
7. Mok CC, Ho LY, Yu KL, To CH. Relationship between individual organ damage and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE): a prospective cohort study of 679 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;71(suppl. 3):S545.
8. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone*. 2006 Aug;39(2):253-9. Epub 2006 Mar 30.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
10. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
11. Тарасова ИА. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки. Дис. канд. мед. наук. Москва; 2003. 140 с. [Tarasova IA. The value of the damage index in predicting outcome in systemic lupus erythematosus. Diss. cand. med. sci. Moscow; 2003. 140 p.].
12. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016 Jun;25(7):719-26. doi: 10.1177/0961203315627199. Epub 2016 Jan 27.
13. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 11;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066. eCollection 2015.
14. Асеева ЕА, Соловьев СК, Клюквина НГ и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016(54)4:404-11. [Aseeva EA, Solov'ev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016(54)4:404-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-404-411

Поступила 14.09.2018

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.

Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений

Балабанцева А.П.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹295007, Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны вызывать нежелательные реакции со стороны всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако частота сочетанного поражения различных отделов ЖКТ при использовании этих препаратов не изучена.

Цель исследования — оценка частоты сочетанного поражения верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, вызванного приемом НПВП.

Пациенты и методы. Обследовано 112 пациентов с ревматическими заболеваниями (62,5% женщин, средний возраст 56,2±14,6 года), регулярно принимавших НПВП. Всем больным были проведены эзофагогастродуоденоскопия и видеокOLONOSКОПИЯ. 35 пациентам с признаками НПВП-гастропатии была выполнена видеокапсульная эндоскопия.

Результаты и обсуждение. Признаки НПВП-гастропатии (эрозии и/или язвы желудка, двенадцатиперстной кишки) выявлены у 43,8% больных, признаки НПВП-энтеропатии (геморрагии, эрозии и язвы тонкой кишки) у 68,6%, НПВП-колопатии (геморрагии, эрозии и язвы толстой кишки) — у 14,3%. Сочетание НПВП-гастро- и колопатии имело у 28,6% больных (отношение шансов 12,2; 95% доверительный интервал 2,619–56,84), сочетание НПВП-гастро-, энтеро- и колопатии — у 10 (20,4% всех больных с НПВП-гастропатией). Показана достоверная ассоциация риска развития сочетанной патологии всех отделов ЖКТ с диагнозом спондилоартрита, наличием боли в животе, признаками дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста, а также носительством полиморфизма гена CYP2C19 (аллель CYP2C19*17/*17).

Выводы. Сочетанное поражение различных отделов ЖКТ на фоне использования НПВП — нередкая и серьезная патология, требующая комплексной диагностики и комбинированного применения профилактических средств с разным механизмом действия.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; НПВП-колопатия; сочетанное поражение; факторы риска.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Балабанцева АП, Каратеев АЕ. Частота и клинико-эндоскопические особенности сочетанных НПВП-индуцированных гастроинтестинальных повреждений. Современная ревматология. 2018;12(4):95–100.

The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries

Balabantseva A.P.¹, Karateev A.E.²

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹4, Academician Vernadsky Prospect, Simferopol 295007; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause undesirable reactions in all parts of the gastrointestinal tract (GIT). However, the frequency of mixed injuries of various GIT parts due to the use of these drugs has not been investigated.

Objective: to estimate the frequency of mixed NSAID-induced injuries of the upper GIT, small and large intestine.

Patients and methods. A total of 112 patients (62.5% were women) (mean age, 56.2±14.6 years) with rheumatic diseases who had regularly taken NSAIDs were examined. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy and video colonoscopy. Video capsule endoscopy was performed in 35 patients with signs of NSAID-induced gastropathy.

Results and discussion. The signs of NSAID-induced gastropathy (gastric and duodenal erosions and/or ulcers) were found in 43.8% of patients; those of NSAID-induced enteropathy (small bowel hemorrhages, erosions, and ulcers) were present in 68.6%; and those of NSAID-induced colopathy (colonic hemorrhages, erosions, and ulcers) were in 14.3%. The concurrence of NSAID-induced gastro- and colonopathy was present in 28.6% of the patients (odds ratio 12.2; 95% confidence interval, 2.619–56.84); that of NSAID-induced gastro-, entero-, and colopathy was in 10 (20.4% of all the patients with NSAID-induced gastropathy). There was a significant association of the risk of mixed pathology in all GIT parts with the diagnosis of spondylarthritis, the presence of abdominal pain, the signs of dysbiosis and bacterial overgrowth syndrome, as well as with the carriage of CYP2C19 gene polymorphism (the CYP2C19*17/*17 allele).

Conclusion. Mixed injury of various GIT parts due to the use of NSAIDs is a frequent and serious pathology that requires comprehensive diagnostic tests and combined use of preventive therapies with different mechanisms of action.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID-induced gastropathy; NSAID-induced enteropathy; NSAID-induced colopathy; mixed injury; risk factors.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Balabantseva AP, Karateev AE. The frequency and clinical and endoscopic features of mixed NSAIDs-induced gastrointestinal injuries. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):95–100.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-95-100

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее востребованных классов лекарственных средств в клинике внутренней медицины. Они широко используются для лечения боли при многих болезнях и патологических состояниях. Особое значение НПВП имеют при лечении ревматических заболеваний (РЗ), при которых они являются основным симптоматическим обезболивающим, а в ряде случаев (например, при спондилоартритах, СпА) и патогенетическим противовоспалительным средством. Однако применение НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций (НР) с вовлечением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек [1].

Гастроинтестинальные НР возникают наиболее часто и могут проявляться различными нарушениями — от диспепсии, изжоги и абдоминального дискомфорта до более серьезных, угрожающих жизни осложнений, таких как развитие язв, кровотечения, перфорации и кишечной непроходимости [1, 2].

Наиболее известна *НПВП-гастропатия*, характерное проявление которой — эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки (СО) желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Но негативное действие НПВП может наблюдаться практически в любом отделе

ЖКТ (от пищевода до прямой кишки) [1–4]. Так, в последнее время активно обсуждается проблема поражения тонкой и толстой кишки (*НПВП-энтеропатия* и *НПВП-колопатия*), которое, как считает ряд экспертов, по клиническому значению не уступает патологии верхних отделов ЖКТ. По данным рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований, на фоне приема неселективных НПВП (н-НПВП) частота развития эрозий и язв тонкой кишки составляет 15–25%, а число ЖКТ-кровотечений из тонкой и толстой кишки — 0,2–0,3 эпизода на 100 пациентов/лет [5–9].

Негативное влияние НПВП на состояние всех отделов ЖКТ обусловлено единым патогенетическим механизмом. НПВП блокируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 в неизменной СО и ЦОГ2 в области эрозивно-язвенных изменений, подавляя синтез цитопротективных простагландинов, вызывают микроциркуляторные нарушения, снижают активность метаболизма эпителиоцитов и др. Тем самым НПВП уменьшают репаративный потенциал СО, делая ее менее устойчивой к повреждающему действию естественных факторов агрессии — соляной кислоты в проксимальных отделах и насыщенного ферментами, желчью, бактериями и продуктами их жизнедеятельности химуса в дистальных отделах ЖКТ [1, 2, 7, 9].

Закономерно возникает вопрос о возможности сочетанного поражения различных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП. Так, если у пациента имеется НПВП-гастропатия, нельзя исключить и развития поражения тонкой и толстой кишки, ведь в этом случае действует общий патогенетический механизм, связанный с системным негативным влиянием НПВП. Эта тема представляется особенно актуальной в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев НПВП-индуцированное поражение кишки протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами, что затрудняет его своевременную диагностику. К сожалению, имеются лишь единичные работы, в которых рассматривается проблема сочетанной патологии проксимальных и дистальных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП.

Цель исследования — определение частоты сочетанного поражения различных отделов ЖКТ, возникшего на фоне приема НПВП.

Пациенты и методы. Обследовано 112 больных (средний возраст 56,2±14,6 года), регулярно, не менее 2 нед до включения в исследование, принимавших НПВП. Все больные дали письменное информированное согласие на обследование (в том числе с применением эндоскопических методов), обработку личных данных и анонимное представление полученной информации в медицинской научной литературе.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали женщины среднего возраста, в основном страдавшие остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Подавляющее большинство больных принимали н-НПВП и меньшая часть — коксибы. В исследование не включали больных с диагностированными воспалитель-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=112)

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины)	70/42 (62,5/37,5)
Возраст, годы	56,2±14,6
Диагноз:	
ОА	45 (40,2)
РА	39 (34,8)
АС	12 (10,7)
РеА	7 (6,3)
подагра	9 (8,0)
НПВП:	
диклофенак	53 (47,3)
нимесулид	12 (10,7)
мелоксикам	9 (8,0)
кетопрофен	7 (6,3)
эторикоксиб	10 (8,9)
целекоксиб	15 (13,4)
другие	6 (5,4)
НПВП+НДА	24 (21,4)
ГК	12 (10,7)
МТ	39 (34,8)
ИПП	79 (70,5)

Примечание. Там, где не указано иначе, показатели представлены как n (%). АС — анкилозирующий спондилит; РеА — реактивный артрит; НДА — низкие дозы аспирина; ГК — глюкокортикоиды; ИПП — ингибиторы протонной помпы; МТ — метотрексат.

ными заболеваниями кишки (ВЗК), кишечными инфекциями и онкологическими заболеваниями кишки в анамнезе.

Всем больным были проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия (КС). Для исключения ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопические колиты), ишемического колита, *Cl. difficile*-ассоциированного колита и злокачественных новообразований толстой кишки во время КС выполняли биопсию СО с последующим морфологическим исследованием. У 35 больных с подозрением на НПВП-энтеропатию была проведена также видеокапсульная эндоскопия — ВКЭ (система Given Imaging, Израиль), которая во всех случаях позволила визуализировать состояние тощей и подвздошной кишки до баугиниевой заслонки.

Мы оценили частоту множественных (>10) эрозий и язв в желудке/ДПК (НПВП-гастропатия), тонкой (НПВП-энтеропатия) и толстой (НПВП-колопатия) кишке и сочетанного поражения этих отделов ЖКТ. Кроме того, проанализировано влияние таких факторов, как пол, возраст пациентов, диагноз РЗ, язвенный анамнез, инфицированность *H. pylori*, боль в желудке и диспепсия, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста, нарушение моторики ЖКТ и полиморфизм гена *CYP2C19* (аллель *CYP2C19*17*1/17*), на риск развития сочетанной НПВП-ассоциированной патологии верхних и дистальных отделов ЖКТ.

Дисбиоз — состояние, характеризующееся нарушением качественного и/или количественного состава флоры кишки. Для его диагностики проводилось микробиологическое исследование кала по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской с оценкой от 0 до 3 баллов.

Синдром избыточного бактериального роста — одно из проявлений дисбиоза, при котором отмечается обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки >105 КОЕ/мл кишечного содержимого за счет условно-патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов ЖКТ, или вследствие ретроградной транслокации условно-патогенной микрофлоры толстой кишки. Наличие этого синдрома подтверждали с помощью стандартной методики: после 3-дневной низкоуглеводной диеты (натошак и после полоскания рта хлоргексидином) проводили H₂-дыхательный тест с лактулозой. Тест считали положительным при повышении уровня водорода в выдыхаемом воздухе на ≥12 ppm от исходного уровня в течение первых 40–60 мин.

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка изучали с помощью ¹³C-октанового дыхательного теста и инфракрасной спектроскопии (анализатор Wagner GmbH, ФРГ). Нормальная скорость опорожнения желудка соответствовала коэффициенту опорожнения желудка (КОЖ) >3,1 и времени полувыведения <75 мин, замедленная — КОЖ 2,5–3,1 и времени полувыведения 75–120 мин, значительно замедленная — КОЖ <2,5 и времени полувыведения >120 мин.

У носителей полиморфизма гена *CYP2C19* (аллель *CYP2C19*17*1/17*) наблюдается «ультрабыстрый» метаболизм ИПП, поэтому эффективность этих гастропротекторов у них может быть существенно ниже, чем в популяции. Это может определять повышенный риск развития НПВП-гастропатии. Генотипирование геномной ДНК проводили после ее выделения из цельной крови с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схе-

мой детекции продуктов в режиме реального времени (Real Time) SNP-«ЭКСПРЕСС-SHOT»-РВ. Использована тест-система LITECHNCYP2C19 ACE (Санкт-Петербург, Россия).

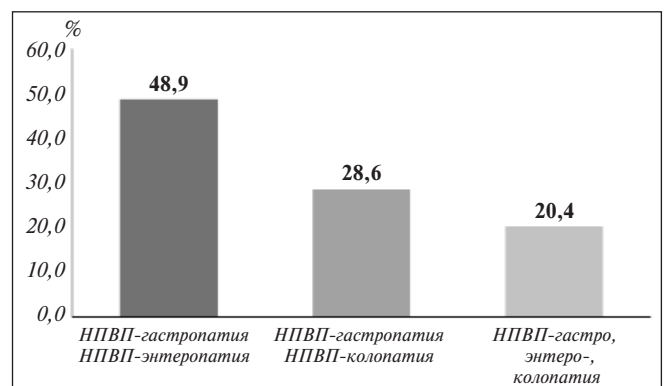
Все данные, выявленные в процессе обследования пациентов, вносили в специально разработанную анонимную исследовательскую карту, а затем в компьютерную базу данных, составленную в программе Microsoft Excel 2011. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных параметров представлены в виде $M \pm \delta$. Достоверность различия количественных параметров устанавливали с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных — с использованием точного теста Фишера. Для оценки значения ряда факторов определяли отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. При ЭГДС эрозии и язвы желудка и/или ДПК были выявлены у 49 (43,8%) из 112 больных: эрозии желудка — у 14 (28,6%), эрозии ДПК — у 6 (12,2%), сочетанные эрозии желудка и ДПК — у 9 (18,4%); язвы гастродуоденальной зоны — у 20 (40,8%) больных, из них язвы желудка — у 7 (14,2%), язвы ДПК — у 10 (20,4%), сочетание язв желудка и ДПК — у 3 (6,1%). Признаки состоявшегося ЖКТ-кровотечения обнаружены у 7 (14,2%) больных.

По данным ВКЭ, различные изменения СО тонкой кишки, позволявшие поставить диагноз НПВП-энтеропатии (эрозии, язвы, стриктура и признаки кровотечения), имелись у большинства обследованных — у 24 (68,6%) из 35.

При проведении КС НПВП-колопатия была диагностирована у 16 (14,3%) из 112 больных. Наиболее частыми эндоскопическими находками при КС были эрозии СО ободочной кишки, которые определялись у 13 (81,3%) больных, из них единичные эрозии — у 7 (43,7%) и множественные — у 6 (37,5%). Реже встречались геморрагии СО (у 2/12,5% больных) и язва слепой кишки (у 1/6,3%). Признаки состоявшегося кишечного кровотечения наблюдались у 2 (12,5%) пациентов.

Частота сочетаний НПВП-индуцированного поражения различных отделов ЖКТ представлена на рисунке. Как



Сочетание НПВП-индуцированной патологии разных отделов ЖКТ

видно, патология верхних и дистальных отделов ЖКТ нередко сочеталась. В частности, НПВП-колопатия гораздо чаще встречалась у больных с НПВП-гастропатией, чем без нее: 28,6 и 3,3% (ОШ 12,2; 95% ДИ 2,619–56,84).

Мы проанализировали влияние ряда факторов на развитие тотального поражения ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие сочетанного НПВП-ассоциированного повреждения ЖКТ (% больных)

Факторы риска	НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия (n=10)	НПВП-гастропатия (n=39)	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	70	58,9	1,623 (0,364–7,242)	0,098
Возраст > 65 лет	40,0	51,2	0,633 (0,154–2,6)	0,102
Диагноз СпА	80,0	10,3	35,0 (5,432–225,530)	<0,001
Инфицирование <i>H. pylori</i>	60,0	69,4	0,667 (0,159–2,804)	0,114
Язвенный анамнез	20	25,6	0,725 (0,131–4,001)	0,127
Боль в желудке, диспепсия	70	49,0	1,228 (0,260–5,811)	0,045
Прием ИПП	70	71,8	0,917 (0,2–4,199)	0,467
Дисбиоз	80	71,8	1,571 (0,287–8,595)	<0,05
СИБР	60	23,1	5,0 (1,152–21,707)	<0,001
Нарушение моторики	40	48,7	0,702 (0,171–2,881)	0,211
Полиморфизм <i>CYP2C19</i> (аллель <i>CYP2C19*17*1/*17</i>)	50	23,1	3,333 (0,785–14,157)	<0,05

Примечание. СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

и колопатия), сопоставив их наличие у больных с данной патологией (n=10) и НПВП-гастропатией без признаков поражения тонкой и толстой кишки (n=39) (табл. 2). Такие факторы, как пол, средний возраст (в указанных группах он составил $49,2 \pm 11,6$ и $57,4 \pm 13,8$ года; $p=0,097$), возраст ≥ 65 лет, наличие *H. pylori* и язвенного анамнеза, прием ИПП и нарушение моторики ЖКТ, не влияли на развитие сочетанного НПВП-ассоциированного поражения ЖКТ. В то же время диагноз СпА, боль в желудке и диспепсия, дисбиоз и синдром избыточного бактериального роста, а также определенные генетические особенности больных (полиморфизм гена *CYP2C19*, аллель *CYP2C19*17*1/*17*) ассоциировались со значительно большей частотой сочетанного поражения ЖКТ.

Обсуждение. Согласно полученным данным, прием НПВП может вызывать повреждение СО всех отделов ЖКТ, причем частота этой патологии достаточно велика, что определяет ее серьезное клиническое значение. Так, эндоскопические признаки НПВП-гастропатии наблюдались у 43,8% обследованных, НПВП-энтеропатии – у 68,6%, а НПВП-колопатии – у 14,3%.

Проведенный анализ убедительно подтверждает связь между поражениями различных отделов ЖКТ. Более 2/3 пациентов с НПВП-гастропатией имели признаки поражения тонкой кишки, а риск выявления поражения толстой кишки у них оказался в 12 (!) раз выше, чем у лиц, регулярно принимавших НПВП, но не имевших признаков НПВП-гастропатии.

Известно, что патология дистальных отделов ЖКТ (тонкой и толстой кишки) отнюдь не редкая НР НПВП. Так, согласно расчетам С. Sostres и соавт. [10], частота серьезных осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ составляет примерно 3 случая на 10 тыс. пациентов в год. А. Lanas и соавт. [11, 12] оценили частоту развития НПВП-колопатии в 0,41 на 100 пациентов/лет для рофекоксиба и в 0,89 на

100 пациентов/лет для напроксена. По данным исследования MEDAL (n=34 700, сравнение эторикоксиба и диклофенака в течение 1,5 года), частота НР со стороны кишечника при использовании НПВП составляла 40% всех ЖКТ-осложнений, связанных с приемом этих препаратов [8].

Следует отметить, что проблема сочетанного поражения разных отделов ЖКТ при использовании НПВП рассматривается лишь в единичных клинических работах [13]. Так, А. Caunedo-Alvarez и соавт. [14] при ВКЭ оценили частоту повреждения СО тонкой кишки у 16 больных ОА, которые принимали НПВП. Контрольную группу составили 16 больных ОА, не получавших эти препараты. Частота эрозий и язв тонкой кишки у пациентов, использовавших НПВП, составила 43,6%; при этом в контрольной группе серьезной патологии СО не обнаружено. Согласно полученным данным, частота НПВП-энтеропатии не различалась у лиц, имевших и не имевших признаков гастродуоденопатии: 43,6 и 40,0% соответственно. Иные данные приводят авторы более крупной работы, которые сравнивали результаты ВКЭ у 74 больных РА и 57 больных ОА, получавших НПВП [15]. Частота изменений тонкой кишки была достоверно выше в группе РА, чем в группе ОА – 56,8 и 31,9% ($p<0,01$), что коррелировало с различием в частоте изменений верхних отделов ЖКТ – 33,8 и 21,7% ($p<0,01$).

Полученные нами данные представляют большой интерес, поскольку указывают на связь не только между НПВП-гастропатией и НПВП-энтеропатией (что было показано, в частности, I. Tacheci и соавт. [15]), но и НПВП-колопатией, и подтверждают гипотезу о патогенетическом единстве осложнений со стороны разных отделов ЖКТ, связанных с негативным влиянием НПВП на репаративный потенциал СО.

Анализ влияния ряда клинических факторов позволил выявить важные закономерности развития сочетанной патологии ЖКТ. Так, наличие признаков дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста четко ассоциировалось с

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

более высокой частотой сочетания НПВП-гастропатии и НПВП-колопатии. Очевидно, что нарушение микробиома — основной фактор агрессии, приводящий к повреждению СО кишки, устойчивость которой значительно снижена вследствие уменьшения концентрации цитопротективных простагландинов, микроциркуляторных и метаболических нарушений, вызванных НПВП [16, 17]. На существенную роль повышения проницаемости эпителиоцитов СО кишки в развитии колопатии указывает также высокая частота данной патологии у больных СпА. Ведь роль снижения кишечной резистентности и микробиотических нарушений активно обсуждается сегодня как принципиальный фактор патогенеза СпА [18, 19].

Это позволяет сделать важный для реальной клинической практики вывод. Если у пациента, принимающего НПВП, возникает НПВП-гастропатия (эрозии и/или язва желудка/ДПК) и при этом имеются клинические признаки дисбиоза (метеоризм, диарея, боль в животе и др.), то вероятность развития серьезной патологии толстой кишки должна расцениваться как достаточно высокая. В этом случае для своевременной диагностики НПВП-колопатии обязательным является проведение КС.

Аналогично и развитие НПВП-гастропатии должно настораживать в плане возможности одновременного поражения тонкой кишки. Ведь, согласно полученным нами данным, НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия часто сочетаются. Поэтому при выявлении клинических признаков НПВП-энтеропатии у больных с НПВП-гастропатией (развитие железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, боль в мезогастррии) необходима диагностика поражения тонкой кишки.

Роль генетических особенностей больных в развитии сочетанной патологии (полиморфизм гена *CYP2C19*, аллель

*CYP2C19*17*1/*17*) не совсем понятна. Наличие данной аллели ассоциируется с меньшей эффективностью ИПП и более высокой частотой развития НПВП-гастропатии [20, 21]. И, напротив, есть данные, что носительство аллелей *CYP2C19*, определяющих замедленный метаболизм ИПП, повышает риск возникновения НПВП-энтеропатии [22]. Значение выявленного нами генетического феномена в развитии НПВП-колопатии требует дальнейшего углубленного изучения.

Выводы. Несомненно, частое выявление сочетанного поражения различных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП требует изменения концепции лечения и профилактики данных осложнений. ИПП не могут считаться эффективным средством профилактики НПВП-энтеропатии и НПВП-колопатии. Более того, ряд экспертов абсолютно логично считает применение ИПП негативным фактором, повышающим риск развития НПВП-ассоциированной патологии тонкой и толстой кишки. Ведь ИПП, особенно при длительном использовании, способны вызывать серьезные изменения микробиома, вплоть до тяжелых форм синдрома избыточного бактериального роста (в частности, клостридиального колита) [23–25]. Правда, в нашей работе не выявлено подобного негативного влияния ИПП, хотя эти препараты получала значительная часть пациентов. Тем не менее для комплексного лечения НПВП-гастро-, энтеро- и колопатии необходимо комбинированное использование препаратов, оказывающих энтеропротективное действие, снижающих кишечное воспаление и нормализующих микробное равновесие [1, 7, 9, 26]. Очевидно, что многие больные, регулярно принимающие НПВП и имеющие факторы риска НР как со стороны верхних, так и дистальных отделов ЖКТ, нуждаются в профилактическом приеме ребамипида, сульфаниламидных препаратов, кишечных антисептиков и пробиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1): 1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1): 1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/rjtao20180
2. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16(5):821-47.
3. Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;10(6):723-33. doi: 10.1586/17474124.2016.1142872. Epub 2016 Mar 2.
4. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
5. Вахрушев ЯМ, Загребина ЕА. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012;(5):74-9. [Vakhrushev YaM, Zagrebina EA. Enteropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; (5):74-9. (In Russ.)].
6. Huang L, Huang Z, Tai Y, et al. The small bowel diseases detected by capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e0025. doi: 10.1097/MD.00000000000010025.
7. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 May;34(3):175-182. doi: 10.1097/MOG.0000000000000427.
8. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
9. Klein M, Linnemann D, Rosenberg J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy. *BMJ Case Rep*. 2011 Feb 8;2011. pii: bcr1020103436. doi: 10.1136/bcr.2010.3436.
10. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24.
11. Lanás A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009 Jun;38(2):333-52. doi: 10.1016/j.gtc.2009.03.007.
12. Lanás A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4): 675-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155. Epub 2013 Dec 18.
13. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep;5(9):1040-5. Epub 2007 Jul 10.
14. Caunedo-Alvarez A, Gomez-Rodriguez BJ, Romero-Vazquez J, et al. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Feb;102(2):80-5.
 15. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016 Nov;36(11):1557-1561. Epub 2016 Aug 22.
 16. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* 2015 Apr;50(4):387-93. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1. Epub 2015 Jan 10.
 17. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, et al. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Sci Rep.* 2017 Jan 9;7:40317. doi: 10.1038/srep40317.
 18. Gilis E, Mortier C, Venken K, et al. The Role of the Microbiome in Gut and Joint Inflammation in Psoriatic Arthritis and Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2018 Jun;94:36-39. doi: 10.3899/jrheum.180135.
 19. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9. [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):190-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
 20. Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, et al. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Feb;93(2):195-203. doi: 10.1038/clpt.2012.215. Epub 2012 Oct 26.
 21. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jul;44(7):297-302.
 22. Nuki Y, Umeno J, Washio E, et al. The influence of CYP2C19 polymorphisms on exacerbating effect of rabeprazole in celecoxib-induced small bowel injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug;46(3):331-336. doi: 10.1111/apt.14134. Epub 2017 May 8.
 23. Lue A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 28;22(48):10477-10481. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
 24. Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011 Oct;141(4):1314-22, 1322.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075. Epub 2011 Jul 13.
 25. Verhaegh B, de Vries F, Masclee AA, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(9):1004-13. doi: 10.1111/apt.13583. Epub 2016 Mar 9.
 26. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4):97-105. [Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105

Поступила 19.09.2018

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.

Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите

Муравьев Ю.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Муравьева Л.А.², Муравьева Н.В.¹, Алексеева А.В.¹, Нурбаева К.С.³, Михайлов К.М.³, Розов А.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21;

³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — анализ причин отмены традиционных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и тофацитиниба (ТОФА) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о больных, получавших тБПВП, ГИБП и ТОФА, которые были внесены врачами НИИР им. В.А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА (1-я группа); данных фармакологического анамнеза (информация о неэффективности — НЭ — и нежелательных реакциях — НР, — обусловленных применением тБПВП и ГИБП), у больных РА, госпитализированных в течение 2011–2016 гг. в НИИР им. В.А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи (2-я группа).

Результаты. Установлено, что основными причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА являются НЭ и НР.

Обсуждение. 20% больных ранним РА никогда не достигают не только ремиссии, но и минимальной активности болезни, несмотря на внедрение современных рекомендаций по лечению. Полагают, что одной из потенциальных причин резистентности РА к лечению является НЭ традиционно применяемых лекарственных препаратов, опосредуемая транспортерами (ABCB1 и ABCG2), которые снижают их концентрацию, вызывая отток из внутриклеточного пространства. Важное значение этих транспортеров при РА заключается в том, что субстратами для них являются такие широко используемые препараты, как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, аминохинолиновые препараты, преднизолон. Показано, что у больных активным РА повышена функция ABCB1 и ABCG2, т. е. активность болезни тесно связана с этим феноменом.

Выводы. Основными причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА являются НЭ и НР, для уточнения их возможных механизмов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; неблагоприятные реакции; неэффективность лечения.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Муравьева ЛА и др. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018;11(4):101–105.

Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis

Muraviev Yu.V.¹, Gridneva G.I.¹, Muravieva L.A.², Muravieva N.V.¹, Alexeeva A.V.¹, Nurbaeva K.S.³, Mikhailov K.M.³, Rozov A.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to analyze the reasons for discontinuation of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (tDMARDs), biologic agents (BAs), and tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Patients and methods. The authors carried out a retrospective analysis of the data of the patients treated with tDMARDs, BAs, and TOFA, who had been included by the physicians of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (RIR) in the all-Russian register of patients with RA (Group 1) in January 1, 2016 to November 1, 2018, the data of a pharmacology history (information about inefficacy (IE) and adverse reactions (ARs) due to the use of tDMARDs and BAs) in RA patients admitted to the V.A. Nasonova RIR during 2011–2016 for high-tech medical care (Group 2).

Results. The main reasons for discontinuation of tDMARDs, BAs, and TOFA were found to be their IE and ARs.

Discussion. 20% of patients with early RA never achieve not only remission, but also minimal disease activity, despite the introduction of current guidelines for its treatment. It is believed that one of the potential causes of resistance to treatment in RA is the IE of traditionally used drugs, which is mediated by transporters (ABCB1 and ABCG2) that reduce their concentrations, causing outflow from the intracellular space. The great importance of these transporters in RA is that their substrates are widely used drugs, such as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, aminoquinoline drugs, and prednisolone. The function of ABCB1 and ABCG2 is shown to be increased in patients with active RA, i.e. the disease activity is closely related to this phenomenon.

Conclusion. IE and ARs are the most common reasons for discontinuation of tDMARDs, BAs, and TOFA in patients with RA; further investigations are needed to clarify their possible mechanisms.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic agents; adverse reactions; treatment inefficiency.

Contact: Yuri Vladimirovich Muraviev; murawyu@mail.ru

For reference: Muraviev YuV, Gridneva GI, Muravieva LA, et al. Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):101–105.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-101-105

Проблема неэффективности (НЭ) и неблагоприятных (нежелательных) реакций (НР) традиционных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и тофацитиниба (ТОФА) по-прежнему остается актуальной, несмотря на достижения современной фармакотерапии ревматоидного артрита (РА). Считается, что НЭ — это недостижение цели лечения (ремиссии или минимальной активности), в то время как НР — это ощутимо вредная или неприятная реакция, возникшая в результате назначения лекарственного средства (ЛС), прогнозирующая угрозу его дальнейшего применения и являющаяся основанием для профилактического либо специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены [1]. В единичных работах установлено, что НЭ и НР в реальной клинической практике были основанием для отмены ГИБП соответственно в 20,9 и 3,8% назначений у больных РА [2]. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), которые больные РА получали после прекращения терапии этанерцептом (ЭТЦ) в основном вследствие НЭ и НР, были отменены по этим же причинам в 72 и 21,6% случаев [3]. Сходные результаты представлены в датском регистре больных РА: 52% больных прекратили лечение иФНО α из-за НЭ и 38% — из-за НР [4]. НЭ и НР, способствующие отмене тБПВП, ГИБП и ТОФА, являются актуальной проблемой терапии РА, поскольку не только затрудняют лечение, но и ухудшают отдаленные результаты у таких больных. К сожалению, в Российской Федерации отсутствуют официальные статистические данные об отмене тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА из-за НЭ и НР.

Цель исследования — анализ оснований для отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА, назначенных для лечения РА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о больных, получавших тБПВП, ГИБП и ТОФА, которые были внесены врачами НИИР им. В.А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА (1-я группа). Этот регистр создан для изучения эффективности и безопасности фармакотерапии [5, 6]. Информация о НЭ и НР, обусловленных применением тБПВП и ГИБП (фармакологический анамнез) у больных РА, госпитализированных в течение 2011–2016 гг. в НИИР им. В.А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП), стала основой для выделения 2-й группы пациентов.

В исследовании использованы: 1) информация из регистра о 3550 назначениях тБПВП, ГИБП и ТОФА у 2563 боль-

ных РА: 2141 женщина и 422 мужчины (средний возраст $53 \pm 14,8$ года, длительность болезни 10 ± 9 лет, умеренная и высокая активность воспаления — у 80%); 2) сведения о фармакологическом анамнезе 303 больных РА: 252 женщин и 51 мужчины (средний возраст 47 ± 14 лет, в основном умеренная и высокая активность заболевания) — заносились в специальную форму врачами клиники. Все больные соответствовали классификационным критериям РА ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. и/или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [7, 8].

Результаты. Согласно данным регистра, больным РА назначали тБПВП: метотрексат (МТ) парентерально ($n=1370$), перорально ($n=620$), лефлуномид (ЛЕФ; $n=404$), сульфасалазин (СУЛЬФ; $n=222$), аминохинолиновые препараты (АХП; $n=181$), хлорамбуцил (ХЛ; $n=12$), соли золота (СЗ $n=4$), циклоспорин (ЦС; $n=3$), циклофосфамид (ЦФ; $n=11$), азатиоприн (АЗА; $n=11$); ГИБП: инфликсимаб (ИНФ; $n=53$), цертолизумаб пэгол (ЦЗП; $n=14$), голимумаб (ГЛМ; $n=5$), адалимумаб (АДА; $n=115$), ЭТЦ ($n=57$), абатацепт (АБЦ; $n=142$), тоцилизумаб (ТЦЗ; $n=68$), ритуксимаб (РТМ; $n=216$); ТОФА ($n=42$). Отмечено 289 (8,6%) отмен перечисленных ЛС: тБПВП — 225, ГИБП — 50, ТОФА — 14. Причем НЭ являлась причиной отмены в 124 случаях, НР — в 70, прочие причины (административные, планирование беременности, отказ от терапии, обострение сопутствующих болезней) — в 85. В табл. 1 представлены данные о частоте и причинах отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА. Как видно из данных табл. 1, НЭ была частой причиной отмены АЗА (36%), СУЛЬФ (12%), ЦЗП (14%), ИНФ (11%), ТОФА (7%); из-за НР чаще отменялись таблетированная форма МТ (3%), ЛЕФ (3%); ЭТЦ (7%), ИНФ (4%), ТОФА (7%).

Данные фармакологического анамнеза больных РА, госпитализированных в НИИР им. В.А. Насоновой для ВТМП, представлены в табл. 2, из которой следует, что в структуре причин отмены тБПВП и ГИБП у этой когорты больных превалировала НЭ. Причем тБПВП и ГИБП отменяли из-за НЭ и НР во много раз чаще, нежели по данным регистра.

Обсуждение. В Федеральном законе от 12.04. 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4, п. 24) эффективность определяется как «характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности» [9]. При РА необходимая для

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Основания для отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА

ЛС	Число назначений, п	Число отмен, п (%)	Причины отмены, п (%)		
			НЭ	НР	прочие
АЗА	11	5 (45)	4 (36)	—	1 (9)
МТ:					
пероральная форма	620	39 (6)	10 (2)	17 (3)	12 (2)
парентеральная форма	1370	60 (4)	12 (1)	28 (2,0)	20 (1)
ЛЕФ	404	49 (12)	30 (7)	10 (3)	9 (2)
СЗ	4	4 (100)	—	—	4 (100)
СУЛЬФ	222	43 (19)	27 (12)	4 (2)	12 (5)
АБЦ	142	9 (6)	5 (4)	—	4 (3)
АДА	115	12 (10)	6 (5)	—	6 (5)
АХП	181	20 (11)	13 (7)	1 (1)	6 (3)
ИНФ	53	9 (17)	6 (11)	2 (4)	1 (2)
ЭТЦ	57	10 (18)	2 (4)	4 (7,0)	4 (7)
ТЦЗ	68	5 (7)	2 (3)	1 (1)	2 (3)
РТМ	216	1 (1)	1 (1)	—	—
ЦЗП	14	4 (28)	2 (14)	—	2 (14)
ГЛМ	5	—	—	—	—
ХЛ	12	—	—	—	—
ЦФ	11	4 (36)	1 (9)	—	3 (27)
ЦС	3	1 (33)	—	—	1 (33)
ТОФА	42	14 (33)	3 (7)	3 (7)	8 (19)

достижения цели лечения степень положительного влияния тБПВП, ГИБП и ТОФА соотносится с ремиссией или низкой активностью. Если такая степень не достигнута, это указывает на НЭ.

В настоящее время практикующему врачу недоступна информация о НЭ базисных препаратов (тБПВП, ГИБП и ТОФА), применяемых для лечения РА. Однако сведения о НР содержатся в инструкции по применению ЛС, которая вкладывается в каждую упаковку. Осуществление фармаконадзора, утвержденного приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. №1071 должно сделать доступной такую информацию: «Фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (далее — Росздравнадзор) путем анализа представляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях лекарственных средств, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов (далее — нежелательных реакций), а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов (далее — иной информации по безопасности и эффективности), выявленных на

всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах, в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких лекарственных препаратов» [10]. По российскому законодательству субъектами обращения ЛС являются врачи, фармацевтические работники, больные, производители. Они и должны направлять в Росздравнадзор «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», что в значительной степени поможет осуществлению статистического анализа обнаруженных в реальной клинической практике НР и НЭ.

Анализ назначений тБПВП, ГИБП и ТОФА больным РА 1-й группы показал, что из-за НЭ отменяли такие тБПВП, как: МТ (пероральная форма 2%, парентеральная 1%), ЛЕФ (7%), СУЛЬФ (12%), АХП (7%) ТОФА (7%); такие ГИБП, как ИНФ (11%), ЭТЦ (4 %), ТЦЗ (3%), РТМ (1%), ЦЗП (14%). Во 2-й группе из-за НЭ отменяли тБПВП: МТ (15%), ЛЕФ (57%), СУЛЬФ (67%) и ГИБП: ИНФ (56%), ЭТЦ (67%), АДА (52%), АБЦ (44%), РТМ (15%), ТЦЗ (38%). Таким образом, при увеличении в 3 раза периода наблюдения у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы число отмен в связи с НЭ увеличилось почти на порядок, что совпадает с результатами, полученными другими авторами.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Основания для отмены тБПВП и ГИБП у больных РА, госпитализированных для ВТМП, n (%)

ЛС	Число назначений	Число отмен	Причины отмены			
			НЭ	НЭ + НР	НР	прочие
МТ	303 (100)	108 (36)	44 (15)	27 (9)	32 (11)	5 (1)
ЛЕФ	205 (68)	205 (100)	114 (57)	27(14)	51(26)	13 (3)
СУЛЬФ	118 (39)	118 (100)	79 (67)	10 (8)	26 (22)	3 (3)
РТМ	120 (100)	120 (100)	18 (15)	—	1 (1)	101 (84)
ИНФ	51 (17)	47 (92)	29 (56)	3 (6)	10 (20)	5 (10)
АБЦ	27 (9)	27 (100)	12 (44)	1 (4)	5 (19)	9 (33)
АДА	23 (8)	23 (100)	12 (52)	1 (4)	2 (7)	8 (37)
ЭТЦ	15 (5)	15 (100)	10 (67)	1 (7)	1 (7)	3 (19)
ТЦЗ	13 (4)	13 (100)	5 (38)	—	3 (23)	5 (35)

Так, согласно недавно опубликованным данным регистра ГИБП Британского ревматологического общества, за 4 года применения РТМ у больных РА самой частой причиной отмены была НЭ (46%) [11]. Хотя раннее активное лечение тБПВП оказывает благоприятное влияние на отдаленные результаты РА [12, 13], более чем у 50% таких больных начальное традиционное лечение недостаточно эффективно, что способствует применению потенциально более токсичных комбинаций препаратов, нарастающую стоимость терапии и ухудшению клинических результатов [14]. Поэтому лечение РА — по-прежнему сложная, во многом нерешенная проблема ревматологии и медицины в целом [15], хотя и основано на современной стратегии treat to target [16–18]. Остается немало больных РА, у которых невозможно достижение не только ремиссии, но и значимого снижения активности, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает ревматология. Таких больных считают «трудными для лечения» [19], или рефрактерными, не поддающимися лечению [20]. Определение рефрактерной болезни зависит от возможности сформулировать заранее установленные количественные цели и хорошо описать показатели. Для РА относительно легко идентифицировать клинические и лабораторные проявления воспаления (активности болезни) как главную цель. Тщательное мониторингирование активности болезни, коррекция лечения в соответствии с ранее намеченными целями приводят к лучшему контролю болезни [21]. Концепция неудовлетворенной потребности в лечении обусловлена несовпадением ожиданий больного, связанных с лечением, и постановкой практических целей лечения [19]. Показано, что, несмотря на современные рекомендации по лечению, 20% больных ранним РА никогда не достигают не только ремиссии, но и минимальной активности болезни [4].

Одним из механизмов, которые рассматриваются в качестве потенциальной причины резистентности РА к лечению, является НЭ ЛС, опосредуемая транспортерами (переносчиками), которые снижают их концентрацию, вызывая отток из внутриклеточного пространства. Первым из описанных переносчиков был гликопротеин Р (Р-gr), — АТФ-зависимый белок-транспортер (ABCB1), продукт гена MDR-1, который принадлежит к суперсемейству ABC-транспортеров (АТФ-связывающие кассеты) [22, 23]. Р-gr играет важную роль в фармакокинетике ЛС, являющихся его субстратами [24]. Следующим транспортером является ABCG2, или белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP1) [25]. Специфичность обоих транспортеров является переменной и физиологически связана с секрецией гормонов и выделением бактериальных токсинов из клеток; увеличение функции обоих транспортеров также приводит к экстружии многих ЛС из внутриклеточного пространства. Эти транспортеры изучались главным образом при раке, оценивалось их влияние на эффективность антивирусной [26] и иммунодепрессивной [27] терапии. Основное значение этих транспортеров для РА заключается в том, что известными субстратами для ABCG2 являются МТ, ЛЕФ и СУЛЬФ, а для ABCB1 — преднизолон и АХП [28], важные для лечения РА. К сожалению, не так много работ, в которых анализируются детерминанты функциональной активности этих транспортеров при РА, в большинстве из них изучали ABCB1. Специальное исследование показало, что у больных активным РА повышена функция ABCB1 и ABCG2 и активность болезни тесно связана с этим феноменом [29].

Выводы. Таким образом, ведущими причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА являются НЭ и НР, для уточнения характера которых необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.
2. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0194130. doi: 10.1371/journal.pone.0194130. eCollection 2018.
3. Li N, Betts KA, Messali AJ, et al. Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. *Clin Ther*. 2017 Aug; 39(8):1618–1627. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.009. Epub 2017 Jul 17.

4. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun 22. pii: S0049-0172(18)30188-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.003. [Epub ahead of print]
5. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;8(1):84–6. [Karateev DE, Nasonov EL, Satybaldyev AM. All-russian registry of rheumatoid arthritis patients: present and future. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1): 84–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-84-86
6. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). 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 I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
8. 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.
9. <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>
10. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/>
11. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6): 1089–1096. doi: 10.1093/rheumatology/key036.
12. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):944–7.
13. Paulus HE. Defining remission in rheumatoid arthritis: what is it? Does it matter? *J Rheumatol*. 2004 Jan;31(1):1–4.
14. Huizinga T, Knevel R. Rheumatoid arthritis: 2014 treat-to-target RA recommendations-strategy is key. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Sep;11(9):509–11. doi: 10.1038/nrrheum.2015.98. Epub 2015 Jul 21.
15. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3): 263–71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
16. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
18. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
19. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 4. doi: 10.1093/rheumatology/kex349. [Epub ahead of print].
20. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):707–13. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.023. Epub 2011 May 5.
21. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):263–9.
22. Goda K, Bacso Z, Szabo G. Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 May;9(3):281–97.
23. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, et al. The mdrl gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986 Dec 30; 141(3):956–62.
24. Якушева ЕН, Шулькин АВ, Попова НМ и др. Структура, функции гликопротеина-Р и его значение для рациональной фармакотерапии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014;12(2):3–11. [Yakusheva EN, Shchul'kin AV, Popova NM, et al. Structure, functions of glycoprotein-P and its importance for rational pharmacotherapy. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):3–11. (In Russ.)].
25. Litman T, Druley TE, Stein WD, Bates SE. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Jun;58(7):931–59.
26. Mohri H, Markowitz M. In vitro characterization of multidrug-resistant HIV-1 isolates from a recently infected patient associated with dual tropism and rapid disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15;48(5):511–21. (In Russ.)]. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817ecb31.
27. Jansen G, Scheper RJ, Dijkmans BA. Multidrug resistance proteins in rheumatoid arthritis, role in disease-modifying antirheumatic drug efficacy and inflammatory processes: an overview. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(6):325–36.
28. Van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs—from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jan; 3(1):26–34.
29. Atisha-Fregoso Y, Lima G, Pascual-Ramos V, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Is Determinant for ABCB1 and ABCG2 Drug-Efflux Transporters Function. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7): e0159556. doi: 10.1371/journal.pone.0159556. eCollection 2016.

Поступила 29.08.2018

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.

Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике

Балабанова Р.М.

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

Цель — оценка эффективности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и гидроксихлорохином (ГХ) при ревматоидном артрите (РА) в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы. В исследование включено 430 пациентов с достоверным РА, наблюдавшихся 16 нед ревматологами в разных регионах страны. На пациентов заполняли индивидуальные карты, в которые вносили демографические, клинические и лабораторные показатели, позволяющие оценить активность заболевания, а также уровень глюкозы, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Результаты исследования оценивали при включении в него и затем на 8-й и 16-й неделях. Учитывая недостаточный предшествующий эффект МТ, терапию усиливали гидроксихлорохином (ГХ).

Результаты и обсуждение. К концу исследования комбинированная терапия МТ + ГХ привела к достоверному снижению числа припухших и болезненных суставов, длительности утренней скованности, выраженности боли — параметров, отражающих интегральный индекс активности болезни DAS28. Установлено позитивное влияние терапии на уровень глюкозы натощак, холестерина, ЛПНП. К 3-му визиту улучшилось качество жизни пациентов. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследователей о большей эффективности комбинированной терапии МТ + ГХ по сравнению с монотерапией МТ и плеiotропном (сахароснижающий и гиполлипидемический) эффекте ГХ.

Выводы. Сделано заключение, что в условиях отечественной практики при недостаточном эффекте монотерапии МТ или невозможности применять его высокие дозы для повышения эффективности терапии РА можно использовать комбинацию МТ + ГХ, особенно у больных старшей возрастной группы с сопутствующей патологией (гипергликемия и гиперхолестеринемия).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; гидроксихлорохин; эффективность; безопасность.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@iramn.ru

Для ссылки: Балабанова Р.М. Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2018;12(4):106–111.

A 16-week multicenter observational study of the efficiency and safety of rheumatoid arthritis therapy with methotrexate and hydroxychloroquine in real clinical practice

Balabanova R.M.

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

Objective: to evaluate the efficiency of combination therapy with methotrexate (MTX) and hydroxychloroquine (HC) in rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled 430 patients with documented RA who had been followed up for 16 weeks by rheumatologists in different regions of the country. Individual schedules were filled out for the patients, by adding demographic, clinical, and laboratory parameters that made it possible to assess the activity of the disease and to estimate the level of glucose, cholesterol, and low-density lipoproteins (LDL). The results of the investigation were evaluated at the inclusion of patients in it and then at 8 and 16 weeks. Taking into account the insufficient previous effect of MTX, the treatment was enhanced by HC.

Results and discussion. By the end of the investigation, the combination therapy with MTX + HC led to significant decreases in the number of swollen and tender joints, the duration of morning stiffness, the severity of pain, and the integrated DAS28 index. The therapy showed a positive effect on the levels of fasting glucose, cholesterol, and LDL. The quality of life improved in patients by Visit 3. The results obtained are in good agreement with the data by foreign and Russian investigators on the greater efficiency of combination therapy with MTX + HC than that of MTX monotherapy and on the pleiotropic (hypolipidemic and hypolipidemic) effect of HC.

Conclusion. It is concluded that in Russian practice when monotherapy with MTX shows an insufficient effect or its high doses cannot be admin-

istered to enhance the efficacy of RA therapy, it is possible to use a combination of MTX + HC, especially in older patients with comorbidity (hyperglycemia and hypercholesterolemia).

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; hydroxychloroquine; efficacy; safety.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. A 16-week multicenter observational study of the efficiency and safety of rheumatoid arthritis therapy with methotrexate and hydroxychloroquine in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):106–111.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-106-111

В начале XXI в. произошли существенные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА), основой которой является «Лечение до достижения цели», т. е. достижение ремиссии. [1]. Особенно это актуально при раннем РА, когда возможно приостановить развитие аутоиммунного процесса и деструктивных изменений в суставах, что позитивно сказывается на исходах болезни [2–4]. Основным препаратом для лечения РА является метотрексат (МТ) [5]. Безусловно, появление нового класса лекарственных агентов — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — позволяет повысить эффективность терапии РА, в более короткие сроки снизить активность процесса в дебюте болезни [6]. В силу экономических причин в нашей стране широкое использование ГИБП ограничено, поэтому встает вопрос о возможности применения комбинированной терапии РА синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) у пациентов с недостаточным эффектом монотерапии МТ [7]. Для уменьшения частоты возможных нежелательных реакций (НР) при комбинированной терапии сБПВП желательно использовать препараты с минимальной токсичностью и хорошей длительной переносимостью (выживанием) [8]. В этом плане наиболее удачным представляется сочетание МТ с гидроксихлорохином (ГХ), особенно на ранних стадиях болезни [9]. В России зарегистрированы два препарата ГХ — плаквенил и иммард¹. В ранее опубликованных работах отечественных исследователей в комбинации с МТ использовали плаквенил [10]. Было показано преимущество такой комбинированной терапии по сравнению с монотерапией МТ в отношении как снижения активности РА, так и замедления деструкции суставов [11]. В последнее время особое внимание сконцентрировано на коморбидности у больных РА, которая утяжеляет течение и прогноз болезни и затрудняет выбор тактики лечения [12–14]. Учитывая плейотропные эффекты ГХ — сахароснижающий и гипотипидемический, — именно его комбинация с МТ может иметь преимущество у больных РА с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ + ГХ при РА в условиях клинической практики.

Пациенты и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование, в котором приняли участие 88 ревматологов из 30 городов России². Всего было получено 508 индивидуальных карт, в статистический анализ включено 430 карт, в которых имелись данные 3 визитов.

Проанализированы результаты обследования 430 пациентов с достоверным, согласно критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г., ревматоидным артритом (РА), большую часть из которых составили женщины (n=339). Средний возраст пациентов — 52 года, средняя продолжительность болезни — $39,96 \pm 45,34$ мес. Длительность РА <12 мес была у 87 (20%) пациентов. В специально разработанную индивидуальную карту пациента вносились демографические показатели, результаты электрокардиографии и рентгенографии легких, общеклинического обследования, число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общая оценка активности болезни пациентом и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — показатели активности болезни, необходимые для подсчета интегрального индекса DAS28. Выполняли общеклинический анализ крови, определяли СОЭ (по Вестергрену) и содержание СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы натощак, холестерина и его фракций. В индивидуальной карте пациента была выделена графа, в которую заносили информацию о НР в период лечения. Больных обследовали при включении в исследование (1-й визит), через 8 нед (2-й визит) и 16 нед (3-й визит).

Пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) различных классов, преимущественно нимесулиды и мелоксикам. При включении в исследование НПВП получали 345 пациентов. МТ использовали 7 пациентов в дозе 7,5 мг/нед, 166 — 10 мг/нед, 5 — 12,5 мг/нед, 227 — 15 мг/нед, 7 — 17,5 мг/нед, 14 — 20 мг/нед и 4 — 25 мг/нед. Все больные после приема МТ получали

¹Иммард (ИПКА Лабораториз Лимитед).

²Результаты работы основаны на данных, полученных от ревматологов: Т.Н. Спиридоновой, В.С. Емельянова, Н.А. Гулько, Г.А. Кирсановой, С.К. Маршала (Москва); К.И. Кондратьевой, М.П. Александровой, Е.В. Ватулиной, Е.А. Можаровской, С.Е. Тросман, Е.Э. Ночвай, Э.Г. Паникиди, Т.И. Гульевой (С.-Петербург); Э.Р. Хаснетдиновой, З.Н. Нигматуллиной, Г.Г. Абубакировой, А.З. Мардамшина, Г.Р. Латыповой, Г.Р. Мингалиевой (Казань); Ю.Ю. Мангутовой, М.Ю. Родиной, Ю.Ю. Альтерман (Н. Новгород); Н.В. Шушпановой, Л.В. Солодовниковой (Саранск); Л.С. Хахичевой, О.О. Свиридовой (Орел); Н.С. Туриновой (Тамбов); В.В. Салихановой, О.Н. Орловой, И.Н. Масловой, Э.С. Рябковой, А.В. Сарапуловой, Е.В. Биткиной, Е.А. Александровской (Екатеринбург); Н.Н. Степановой, М.А. Гуляевой (Симферополь); А.А. Суховской, М.Ю. Коноплянской, С.Г. Вагановой (Воронеж); Е.В. Яковлевой, Н.Р. Дегула, Т.М. Будановой, Н.Н. Дегтярь, Н.Г. Ткаченко (Краснодар); Х.Р. Апушевой (Омск); А.В. Лоховой, Е.В. Грищенко, А.Д. Архановой (Чебоксары); И.А. Погонской (Челябинск); И.И. Кобляковой, Е.Н. Шалашновой, А.М. Карякина (Новокузнецк); А.М. Саишиной, Д.С. Гордеевой (Кемерово); Л.В. Ивановой, Н.И. Торопцевой, Н.А. Бурлаевой, Р.Л. Пиадуллиной (Ижевск); И.Н. Дашковым, Л.А. Базевич, Г.В. Прониной, В.Н. Камышиным (Брянск); Л.В. Комлевой, Е.С. Витковской, С.Б. Горбенко, М.А. Горбачевой, Н.В. Адушевой, Б.А. Войцеховой (Самара); В.А. Левченко, В.А. Емельяновой (Астрахань); Т.В. Тупаевой, О.В. Кухаренко (Красноярск); Н.В. Вайнштейн, Г.В. Любиевой, В.В. Ялтырян (Ростов); Л.С. Фирсовой, С.И. Филимоновой, И.В. Потемкиной (Саратов); М.В. Семиенковой (Смоленск); Н.В. Кузьминых (Йошкар-Ола); Т.С. Воеводиной, И.А. Валовой (Пенза); И.М. Бизинной, И.В. Забровским (Липецк); О.В. Сальниковой, О.А. Чертоштовой (Ульяновск); А.В. Оценковой (Пермь); С.М. Цивигер (Чита).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5 мг фолиевой кислоты. ГХ (иммард) 400 мг/сут принимали 389 больных, 200 мг/сут — 41. По условиям протокола пациентов, использовавших глюкокортикоиды, в исследование не включали. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проведен с помощью общепринятых статистических методик. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Активность РА по DAS28 на момент включения в исследование у 249 пациентов была $>5,1$, у 179 — от $>3,2$ до $\leq 5,1$ и у 2 — от $>2,6$ до $\leq 3,2$, т. е. практически во всех случаях она была высокой, что требовало оптимизации терапии.

В табл. 1 представлена динамика основных показателей за 16 нед комплексной терапии МТ + ГХ, свидетельствующая о ее высокой клинической и лабораторной эффективности. Уже через 2 мес уменьшились ЧБС и ЧПС, длительность утренней скованности, выраженность боли, показатели СОЭ и СРБ. Через 4 мес терапии все оцениваемые параметры имели статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

Как показал анализ результатов лечения, у 87 пациентов с длительностью РА <12 мес при включении в исследование активность РА по DAS28 была несколько выше, чем в группе в целом ($5,96 \pm 0,99$), а к 16-й неделе она, наоборот, стала ниже ($3,94 \pm 0,76$), но статистических различий между показателями в целом по группе и у больных с ранним РА не получено. При анализе динамики степени активности процесса (табл. 2) установлено, что через 16 нед комплексной терапии на 49% уменьшилось число больных с высокой активностью, на 27,5% увеличилось число больных с умеренной и на 17,4% — с низкой активностью РА, при этом у 21 пациента достигнута ремиссия.

Оценку качества жизни пациентов проводили по индексу HAQ (табл. 3). В начале исследования у трети больных отмечалось низкое качество жизни, а к завершению исследования у большей части пациентов (63%) качество жизни значительно улучшилось и соответствовало минимальным нарушениям. Различия HAQ в целом по группе между 1-м и 3-м визитами были достоверны ($p < 0,05$).

Принимая во внимание данные зарубежных исследователей о сахароснижающем эффекте ГХ, мы проанализировали показатели глюкозы натошак в динамике. У большинства больных ($n=381$) уровень глюкозы был в пределах нормы ($<5,8$ ммоль/л), у 43 — от 5,8 до 6,5 ммоль/л, у 5 — 7,2 ммоль/л и у 1 — 9,3 ммоль/л. К концу исследова-

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии МТ + ГХ ($n=430$)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит
ЧБС	$11,25 \pm 6,34$	$8,16 \pm 3,54$	$4,99 \pm 3,84^*$
ЧПС	$7,18 \pm 5,24$	$4,55 \pm 3,54$	$4,99 \pm 3,84^*$
Утренняя скованность, мин	$99,77 \pm 83,69$	$63,37 \pm 49,2$	$39,20 \pm 36,93^*$
ВАШ боли, мм	$62,95 \pm 16,11$	$47,26 \pm 12,60$	$33,51 \pm 14,61^*$
СОЭ, мм/ч	$32,86 \pm 12,24$	$26,81 \pm 10,91$	$21,41 \pm 10,86^*$
СРБ, мг/л	$20,95 \pm 28,96$	$14,15 \pm 15,95$	$8,81 \pm 9,25^*$
DAS28 (СОЭ)	$5,77 \pm 1,03$	$4,98 \pm 0,84$	$4,02 \pm 0,90^*$

* $p < 0,05$ при сравнении показателей при 1-м и 3-м визитах.

Таблица 2. Динамика степени активности болезни у 87 пациентов с ранним РА, n (%)

DAS 28	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Ремиссия ($<2,6$)	0	0	21 (4,9)
1-я степень (от $>2,6$ до $<3,2$)	2 (0,5)	8 (1,9)	77 (17,9)
2-я степень (от $>3,2$ до $<5,2$)	179 (41,6)	304 (70,7)	297 (69,1)
3-я степень ($>5,1$)	249 (57,9)	118 (27,4)	35 (8,1)

Таблица 3. Оценка качества жизни у больных РА по индексу HAQ ($n=430$)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Количество больных, %:			
с минимальными значениями HAQ (0–1,0 балл)	22	38	63
с умеренными значениями HAQ (1,1–2,0 балла)	48	54	37
с повышенными значениями HAQ (2,1–3,0 балла)	30	8	0
HAQ, баллы	1,69	1,3	0,89*

* $p < 0,05$ между данными, полученными при 1-м и 3-м визитах.

ния у 7 пациентов уровень глюкозы составлял 5,8 ммоль/л и у 7 — от 6 до 6,8 ммоль/л, причем эти показатели были ниже исходных. В целом по группе динамика уровня глюкозы была следующей: при 1-м визите — $6,27 \pm 1,17$ ммоль/л; при 2-м — $5,03 \pm 0,42$ ммоль/л; при 3-м — $4,09 \pm 0,50$ ммоль/л. Различия между 1-м и 3-м визитом были достоверны ($p < 0,001$). У 6 больных с высоким ($7,2–9,3$ ммоль/л) уровнем глюкозы при 1-м визите к концу исследования отмечено его снижение: у 5 — до 4,6 ммоль/л и у 1 — до 6,0 ммоль/л. Полученные данные являются относительными, так как неизвестно, соблюдали ли пациенты диету, ограничивающую поступление глюкозы, принимали ли сахароснижающие препараты. Однако то, что ни у одного больного за период лечения не отмечено повышения уровня глюкозы, косвенным образом свидетельствует о возможности предупреждения развития сахарного диабета при включении ГХ в комплексную терапию РА.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Динамика уровня холестерина у 140 пациентов с высоким уровнем холестерина при включении в исследование, n (%)

Уровень холестерина, ммоль/л	1-й визит	2-й визит	3-й визит
≤ 5,2	0	17 (12,1)	39 (27,8)
>5,2 ≤ 6,0	82 (58,6)	91 (65,0)	78 (55,7)
>6,0 ≤ 7,0	47 (33,6)	25 (17,6)	17 (12,2)
>7,0 ≤ 8,0	9 (6,4)	5 (3,5)	4 (2,9)
>9,0	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)

Таблица 5. Динамика показателей ЛПНП у 197 пациентов с РА на фоне комбинированной терапии, n (%)

ЛПНП, ммоль/л	1-й визит	2-й визит	3-й визит
≤ 2,6	87 (44,1)	76 (38,6)	116 (58,8)
>2,6 ≤ 4,12	91 (46,2)	112 (56,8)	68 (34,5)
>4,12 ≤ 4,9	17 (8,6)	9 (4,5)	13 (6,6)
>4,9	2 (1,0)	0	0

Оценивали также влияние ГХ на липидный профиль. Динамика показателей холестерина в целом по группе была следующей: при 1-м визите его уровень составлял $6,1 \pm 0,52$ ммоль/л; при 2-м визите — $5,13 \pm 0,14$ ммоль/л; при 3-м визите — $5,08 \pm 0,62$ ммоль/л. Различия между 1-м и 3-м визитами были достоверны ($p < 0,001$). Мы выделили 140 пациентов, у которых уровень холестерина превышал верхнюю границу нормы ($5,2$ ммоль/л). Динамика уровня холестерина у этих пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, уже ко 2-му визиту 12,1% больных имели нормальный уровень холестерина, а через 16 нед почти у трети пациентов этот показатель нормализовался. Позитивной динамики не наблюдалось только у 2 пациентов, у которых сохранялась гиперхолестеринемия >9 ммоль/л.

В индивидуальных картах уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был указан лишь у 197 пациентов. В этой группе на протяжении 1–3-го визитов уровень ЛПНП имел тенденцию к снижению: $3,15 \pm 2,34$; $2,92 \pm 0,84$ и $2,78 \pm 0,80$ ммоль/л соответственно. Между 1-м и 3-м визитами различия показателей были достоверны ($p < 0,001$). К концу исследования более чем у половины пациентов уровень ЛПНП был нормальным, уменьшилось число пациентов с повышенными показателями ЛПНП, что косвенно указывает на гиполипидемический эффект препарата (табл. 5).

НР в виде тошноты, изжоги, головокружения, головной боли отмечены у 4 пациентов. Продолжительность и выраженность этих НР были незначительными и не потребовали изменения тактики лечения. Не выявлено негативного влияния комплексной терапии на лабораторные показатели. У 8 пациентов в начале исследования имелось повышение уровня печеночных ферментов (АСТ) не более 1,5 нормы, к моменту завершения исследования этот показатель нормализовался.

Обсуждение. Настоящая работа, основана на 16-недельном наблюдении за 430 больными РА, получавшими комби-

нированную терапию МТ + ГХ (иммарт), в условиях обычной клинической практики. В когорту вошли пациенты из разных климато-географических областей нашей страны и с разными возможностями получить лечение дорогостоящими биологическими препаратами на региональном уровне. Пациенты использовали различные дозы МТ, преимущественно 10 и 15 мг/нед, ГХ — в дозе 400 мг/сут (небольшая часть больных — 200 мг/сут) и НПВП (в основном нимесулиды и мелоксикам). За относительно короткий период комбинированной терапии у пациентов достоверно уменьшились ЧБС, ЧПС, продолжительность утренней скованности, а также показатели лабораторной активности РА (СОЭ и СРБ).

Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, посвященных оптимизации лечебного эффекта МТ у больных РА. В этих работах проводилось в основ-

ном сравнение монотерапии МТ с тройной комбинацией сБПВП: МТ + ГХ + сульфасалазин (СУЛЬФ) в течение года и более [17–19]. При сравнении двойной терапии МТ + ГХ и МТ + СУЛЬФ лучшие результаты отмечались в случае использования МТ + ГХ [8]. В работах отечественных исследователей также показано, что комбинированная терапия МТ + ГХ (плавкенил) эффективнее монотерапии МТ [20]. Настоящее исследование было непродолжительным, тем не менее получено достоверное улучшение основных показателей, определяющих активность РА.

В начале этого столетия появился новый класс противовоспалительных препаратов — ГИБП, механизм действия которых направлен на патогенетические аспекты РА, в частности на блокаду провоспалительных цитокинов [6]. Однако затраты на такое лечение весьма существенны, и в экономически развитых странах проводились сравнительные исследования эффективности и стоимости комбинированной терапии МТ + сБПВП и МТ + ГИБП. Оказалось, что эффект лечения и замедление деструкции суставов наступают раньше при лечении МТ + ГИБП, но отдаленные результаты лечения двумя комбинациями очень близки [21, 22]. Стоимость лечения (прямые и косвенные затраты) была существенно выше при использовании ГИБП [23].

Для ревматологов представляет интерес антидиабетическое и гиполипидемическое действие ГХ [15, 24–26], которое способствует снижению риска кардиоваскулярных осложнений [27]. В данном исследовании у больных с повышенными показателями глюкозы, холестерина, ЛПНП выявлена тенденция к их нормализации. Позитивное сахароснижающее действие ГХ, улучшение липидного профиля представляются важными, учитывая частоту коморбидных заболеваний при РА.

Настоящая работа имеет ряд ограничений: относительно короткий период лечения, учитывая отсроченное наступление эффекта ГХ; отсутствие данных о предше-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

вующей терапии БПВП; различные дозы МТ; большой разброс таких показателей, как длительность РА и возраст пациентов; отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях.

Выводы. Полученные результаты показали, что в условиях российской практики при недостаточном эффекте монотерапии МТ или невозможности применять его высокие дозы для повышения эффективности терапии РА можно ис-

пользовать комбинацию МТ + ГХ, особенно у больных старшей возрастной группы с сопутствующей патологией (гипергликемия и гиперхолестеринемия).

Для более обоснованных выводов необходимы отечественные контролируемые рандомизированные исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии МТ с синтетическими или биологическими БПВП с оценкой выживаемости и стоимости лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть I). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5): 477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
2. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150.
3. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. Epub 2016 Dec 15.
4. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294.
5. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите-2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
6. Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL. *Genno-inzhen-*
7. *ernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetic engineering biological preparations in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
7. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
8. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 May; 46(5):1164-70.
9. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzgerald MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on hydroxychloroquin in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):623-9.
10. Ключкина НГ. Показания к применению аминохинолиновых препаратов при ревматических заболеваниях. Лечащий врач. 2012;(7):82-9. [Klyukvina NG. Indications for use of aminoquinoline drugs in rheumatic diseases. *Lechashchii vrach*. 2012;(7):82-9. (In Russ.)].
11. Чичасова НВ. Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2010;(9): 3-6. [Chichasova NV. Use of plaquenil in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(9):3-6. (In Russ.)].
12. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбылдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных ревматоидным артритом (Сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5): 472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybyldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (Communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
13. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31. [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31.
14. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-54. [Nikitina NM, Afanas'ev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):149-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-149-154.
15. Wasko MC, Hubert HB, Ligala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):187-93.
16. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):530-4. doi: 10.1002/acr.20393.
17. O'Dell JR. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6 Suppl 18):S53-8.
18. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, et al. Effect of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989 May 13;1(8646):1036-8.
19. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Бунчук НВ. Сравнение эффективности и переносимости тройной комбинированной терапии с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2008;80(5):25-30. [Gubar' EE, Bochkova AG, Bunchuk NV. Comparison of efficacy and tolerability of triple combination therapy with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):25-30. (In Russ.)].
20. Чичасова НВ, Имамединова ГР, Насонов ЕЛ. Место Плаквенила в современ-

ной терапии ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2009;(7): 487-90. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Place of Plakvenil in modern therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(7):487-90. (In Russ.)].

21. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2824-35. doi: 10.1002/art.34498.

22. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, et al. Addition of infliximab compared with addition sulphasalazine and hydroxychloroquin to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomized, controlled, SWEFOT trial. *Ann*

Rheum Dis. 2013 Dec;72(12):1927-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202062. Epub 2012 Nov 29.

23. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis :2-year results of the register-enriched randomized controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1094-101. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205060. Epub 2014 Apr 15.

24. Charles-Schoerman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of Triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two year follow-up in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.

25. Charles-Schoerman C, Yin Lee Y,

Shahbazian A, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):46-57. doi: 10.1002/art.39833.

26. Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1619-26. doi: 10.1002/acr.22341.

27. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1). pii: e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867.

Поступила 26.03.2018

Прозрачность исследования. Исследование было инициировано компанией Ipsa Lab Ltd.: были подготовлены и распечатаны индивидуальные карты пациентов, на основании этих карт составлена база данных. Автором проведена статистическая обработка материала и подготовлена рукопись. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор получил гонорар за статистическую обработку материала и оформление рукописи.

Ультрафонофорез с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту, при остеоартрите коленных суставов с периапатритом

Аношенкова О.Н.^{1,2}, Калягин А.Н.^{3,4}, Максимова Ю.В.², Синдыхеева Н.Г.³, Синьков А.В.³, Синькова Г.М.³

¹Департамент здравоохранения Томской области, Томск, Россия; ²Медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

⁴ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница» №1, Иркутск, Россия

¹634041, Томск, проспект Кирова, 41; ²634029, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; ³664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

⁴664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118

Ведение больных остеоартритом (ОА) коленных суставов на фоне коморбидной патологии вызывает существенные трудности, связанные с ограничениями фармакотерапии.

Цель исследования — оценка клинической эффективности ультрафонофореза с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту (ГНК), у пациентов с ОА коленных суставов, осложненным периапатритом.

Пациенты и методы. В открытом наблюдательном сравнительном исследовании участвовали 30 пациентов с достоверным диагнозом ОА коленных суставов, которые были разделены на две группы: в 1-й (основной) группе (n=15) в течение 10 дней проводили ультрафонофорез с гелем, содержащим ГНК; во 2-й (контрольной, n=15) — ультрафонофорез с интактным гелем. Для определения клинической эффективности ультрафонофореза с гелем, содержащим ГНК, проводили опрос пациентов, клинический осмотр с пальпацией коленных суставов для выявления синовита и периапатрита, УЗИ, а также оценку стартовой боли и боли при ходьбе по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ультрафонофорез с гелем, содержащим ГНК, приводит к существенному купированию как боли в коленных суставах при ходьбе с 50 [40; 50] до 20 [10; 20] мм (p=0,0003), так и стартовой боли с 50 [40; 50] до 10 [0; 10] мм по ВАШ (p=0,0003). При УЗИ отмечено уменьшение или даже полное исчезновение локального воспалительного процесса анзериновой бурсы с 5,5 [4,5; 6,4] до 0 [0; 3,0] мм (p=0,0003). Статистически значимых различий до и после лечения у пациентов 2-й группы не зарегистрировано.

Выводы. Показано, что при ОА коленных суставов с периапатритом ультрафонофорез с гелем, в состав которого входит ГНК, способствует существенному уменьшению боли в области коленных суставов, а также разрешению периапатрита.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; остеоартрит; ультрафонофорез; гель, содержащий гиалуроновую кислоту; физиотерапия; воспалительный процесс анзериновой бурсы.

Контакты: Алексей Николаевич Калягин; akalagin@mail.ru

Для ссылки: Аношенкова ОН, Калягин АН, Максимова ЮВ и др. Ультрафонофорез с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту, при остеоартрите коленных суставов с периапатритом. Современная ревматология. 2018;12(4):112–117.

Ultraphonophoresis with a hyaluronic acid-containing gel for knee osteoarthritis with periarthritis

Anoshenkova O.N.^{1,2}, Kalyagin A.N.^{3,4}, Maksimova Yu.V.², Sindykheeva N.G.³, Sinkov A.V.³, Sinkova G.M.³

¹Healthcare Department of the Tomsk Region, Tomsk, Russia; ²Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia; ³Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ⁴Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia

¹41, Kirov Prospect, Tomsk 634041; ²172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634029; ³1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003;

⁴118, Baikalskaya St., Irkutsk 664046

Management of patients with knee osteoarthritis (OA) in the presence of comorbidity causes significant difficulties associated with the limitations of pharmacotherapy.

Objective: to evaluate the clinical efficacy of ultraphonophoresis with a hyaluronic acid (HA)-containing gel in patients with knee OA complicated by periarthritis.

Patients and methods. The open observational comparative study included 30 patients with a reliable diagnosis of knee OA, who were divided into two groups: 1) 15 patients who had undergone ultraphonophoresis with a HA-containing gel for 10 days (a study group); 2) 15 patients who had received ultraphonophoresis with an intact gel (a control group). To determine the clinical efficiency of HA-containing gel ultraphonophoresis, the investigators conducted a survey of patients and a clinical examination with knee joint palpation to detect synovitis and periarthritis, ultrasonography, and an assessment of initial pain and pain on walking on a 100-mm visual analog scale (VAS) for pain.

Results and discussion. HA-containing gel ultraphonophoresis was found to lead to a significant relief from both pain in the knee joints on walking from 50 [40; 50] to 20 [10; 20] mm (p = 0.0003) and from initial pain from 50 [40; 50] to 10 [0; 10] mm VAS (p = 0.0003). Ultrasonography revealed a reduction or even complete disappearance of the local inflammatory process in the anserine bursa from 5.5 [4.5; 6.4] to 0 [0; 3.0] mm (p = 0.0003). There were no statistically significant pre- and postoperative differences in Group 2 patients.

Conclusion. HA-containing gel ultraphonophoresis in knee OA with periarthritis was shown to contribute to a significant reduction in knee joint pain and to the resolution of periarthritis.

Keywords: hyaluronic acid; osteoarthritis; ultraphonophoresis; hyaluronic acid-containing gel; physiotherapy; inflammatory process in the anserine bursa.

Contact: Aleksey Nikolaevich Kalyagin; akalagin@mail.ru

For reference: Anoshenkova ON, Kalyagin AN, Maksimova YuV, et al. Ultraphonophoresis with a hyaluronic acid-containing gel for knee osteoarthritis with periarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):112–117.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-112-117

Остеоартрит (ОА) — наиболее частая патология суставов в мире, приводящая к дегенерации хряща и других компонентов сустава [1]. Показатели распространенности и заболеваемости ОА, полученные в эпидемиологических исследованиях, широко варьируются и зависят от методов выявления заболевания (опрос, рентгенологическая диагностика, патологоанатомическое исследование), изучаемой выборки (первичная и специализированная помощь), экономических особенностей территории (развитые и развивающиеся страны) [2]. По данным исследований, проведенных в разных странах, распространенность ОА колеблется от 12,3% (Франция) до 21,6% (США) [3–5]. В Российской Федерации в 2016 г. общая заболеваемость ОА составляла 3646,3 на 100 тыс. населения [6] на фоне высоких показателей временной нетрудоспособности и инвалидности [7].

Для ОА характерна значительная частота сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарного диабета, метаболического синдрома и т. д. [8–10]. В клинических рекомендациях Международного общества по изучению ОА (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2014) и Российского научного медицинского общества терапевтов (2016) указано, что выбор лечебной тактики зависит не только от локализации поражения, но и от наличия коморбидной патологии [11, 12]. Сопутствующие заболевания сужают возможности фармакотерапии у больных ОА. В первую очередь это касается использования нестероидных противовоспалительных препаратов, которые обладают многочисленными побочными эффектами в отношении органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек и т. д. [13]. В связи с этим представляется рациональным сочетание локальных форм лекарственных средств и физиотерапии [11–14].

Одним из таких средств, которое может использоваться в сочетании с физиотерапевтической методикой (ультрафонофорез), является гиалуроновая кислота (ГнК), содержащаяся в экстрацеллюлярном матриксе и синовиальной жидкости. ГнК — высокомолекулярное природное соединение, состоящее из дисахаридов, содержащих 1,4-глюкуроновую кислоту и 1,3-N-ацетилглюкозамин, которое обеспечивает вязкоэластические свойства жидкостей и эластичность соединительнотканного матрикса. ГнК — самостоятельное противовоспалительное средство естественного происхождения, снижающее апоптоз хондроцитов, деградацию протеогликанов, а также образование матриксных металлопротеиназ (ММП) путем взаимодействия с CD44-клеточным рецептором. В результате ГнК препятствует разрушению хряща и способствует регенерации хондроцитов [15–19].

Традиционно ГнК используется в виде внутрисуставных инъекций [15–19]. Однако многочисленные инъекции в одну и ту же анатомическую область в ряде случаев могут приводить к возникновению локальных осложнений (атрофия

мягких тканей, разрыв связок и сухожилий, повреждение хряща) [20, 21]. Подобные осложнения описаны, прежде всего, при использовании глюкокортикоидов, однако авторы междисциплинарного консенсуса по лечению скелетно-мышечной боли полагают, что разумно ограничить и число курсов инъекций ГнК до 2–3 раз в год в одну область [13]. Использование ультрафонофореза может существенно снизить риск таких осложнений. Поступление лекарственных веществ в организм при ультрафонофорезе осуществляется через выводные протоки потовых и сальных желез, а также, возможно, чресклеточным и межклеточным путем. При этом 3–5% лекарственного вещества, нанесенного на кожу, проникает в эпидермис, дерму и мягкие ткани на глубину 2–5 см (в зависимости от частоты работы ультразвуковой головки) [14].

К современным препаратам, в состав которых, помимо других компонентов, входит ГнК, относится Интраджект® гель. Используемая в нем ГнК производится путем бактериальной ферментации в соответствии со стандартами качества MDD, ISO и GMP, не содержит животных белков, что снижает риск возникновения аллергических реакций. Помимо ГнК, компонентами геля являются хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, метилсульфонилметан и экстракты арники, окопника и имбиря, которые широко используются в терапии ОА. Так, хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат включены в рекомендации по ведению больных ОА [11, 12]. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 49 пациентов с ОА коленных суставов, которые принимали метилсульфонилметан в течение 12 нед, показано уменьшение боли и улучшение физических функций [22]. Установлено благоприятное действие веществ растительного происхождения при ОА [23]: противовоспалительное — у имбиря (снижение сыровоточных уровней фактора некроза опухоли α , интерлейкина β) [24] и анальгетическое — у окопника [25], а также способность ингибировать транскрипционные факторы AP-1, NF- κ B и модифицировать активность матриксных ММП 1 и 13 [26].

Интраджект® гель предназначен для наружного применения путем втирания в предварительно обезжиренную кожу 2 раза в день. Однако возможно использование его и в виде ультрафонофореза.

Цель исследования — оценка клинической эффективности ультрафонофореза с Интраджект® гелем у пациентов с ОА коленных суставов, осложненным периартритом.

Пациенты и методы. В открытое наблюдательное сравнительное исследование включено 30 пациентов (10/33% мужчин и 20/67% женщин) с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (гонартроз), установленным по критериям ACR (1991) [27]. Для участия в исследовании больных отбирали по стереотипной методике в трех клинических центрах. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе (основная, n=15) проводили ультрафонофорез с гелем, содержащим ГнК, во 2-й (контрольная, n=15) — ультрафоно-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

форез с интактным гелем. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и рентгенологической стадии ОА по критериям J.H. Kellgren и J.S. Lowrence [28] (табл. 1).

Все пациенты до включения в исследование подписали форму добровольного информированного согласия на участие в нем, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, строго соблюдались все российские и международные требования биомедицинской этики при выполнении исследований на людях. С целью соблюдения этических принципов пациенты 2-й группы после завершения исследования получали стандартную терапию — периартикулярное введение глюкокортикоидов для купирования симптомов [13].

Критерии включения: наличие ОА коленного сустава II или III стадии по критериям J.H. Kellgren и J.S. Lowrence; возраст 45–65 лет; отсутствие синовита, подтвержденное при УЗИ; клинические и УЗИ-признаки воспаления анзериновой бursы (бурсит гусиной лапки).

Критерии исключения: ОА коленного сустава I или IV стадии по критериям J.H. Kellgren и J.S. Lowrence; наличие синовита или отсутствие воспаления анзериновой бursы; наличие, помимо ОА коленного сустава, другого воспалительного заболевания суставов или указания на подобные заболевания в анамнезе; гнойный артрит коленного сустава в анамнезе; нестабильность целевого сустава; признаки активного воспалительного заболевания кожи в месте проведения ультрафонофореза или в непосредственной близости от него; физиотерапевтическое лечение, внутрисуставные инъекции в течение последнего месяца, предшествовавшего включению в исследование; общие противопоказания для применения физиотерапии [14].

Лекарственный ультрафонофорез [14, 29] выполняли на аппарате BTL-5000 sono. Пациент находился в положении лежа, область коленного сустава смазывали гелем с ГНК (1-я группа) или интактным гелем (2-я группа). Воздействие ультразвука на сустав осуществляли со всех сторон, исключая область надколенника, интенсивностью 0,6 Вт/см² в непрерывном режиме по лабильной методике с прямым контактом излучателя в течение 5 мин и далее с интенсивностью 1 Вт/см² по лабильной методике с прямым контактом излучателя диаметром 1 см в течение еще 5 мин в области проекции гусиной лапки.

Для оценки клинической эффективности лекарственного ультрафонофореза использовали опрос пациентов, клинический осмотр с пальпацией коленных суставов для выявления синовита и периаартрита, УЗИ, а также визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли 100 мм (стартовая боль и боль при ходьбе).

Программа исследования включала три этапа:

1-й этап (до лекарственного ультрафонофореза): клинический осмотр, верификация диагноза ОА, рентгенография коленных суставов, УЗИ для выявления синовита, определения диаметра выпота в суставную сумку (воспаления анзериновой бursы), оценка боли по ВАШ.

Таблица 1. Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=15)	2-я группа (контроль, n=15)	p
Возраст, годы	55 [48; 60]	56 [46; 59]	>0,05*
Пол, n (%): женщины мужчины	5 (33) 10 (67)	5 (33) 10 (67)	>0,05**
Стадия ОА, n (%): II III	8 (53) 7 (47)	8 (53) 7 (47)	>0,05**
Боль при ходьбе, ВАШ, мм	50 [40; 50]	50 [40; 50]	>0,05*
Стартовая боль, ВАШ, мм	50 [40; 50]	40 [40; 50]	>0,05*
Размер воспаления анзериновой бursы по данным УЗИ, мм	5,5 [4,5; 6,4]	5,1 [4,2; 6,1]	>0,05*

Примечание. Для сравнения использовали: * — критерий Манна–Уитни; ** — критерий χ^2 .

2-й этап (во время проведения ультрафонофореза с гелем, 10 дней): клинический осмотр и опрос пациента для выявления локальных или общих осложнений.

3-й этап (после завершения лекарственного ультрафонофореза): клинический осмотр, УЗИ коленных суставов (синовит, воспаление анзериновой бursы в динамике), оценка боли по ВАШ.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного комплекса Statistica v. 8.0 (StatSoft, USA, 2008) и Palaeontological STatistics (PAST) v. 3.17 (Oyvind Hammer, 2017). Поскольку данные не соответствовали признакам нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q₁; Q₃]. Изучали различия показателей до и после лечения с использованием непараметрического критерия знаков (Sign test), а также межгрупповые различия с помощью критерия Манна–Уитни [30]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — $p < 0,05$.

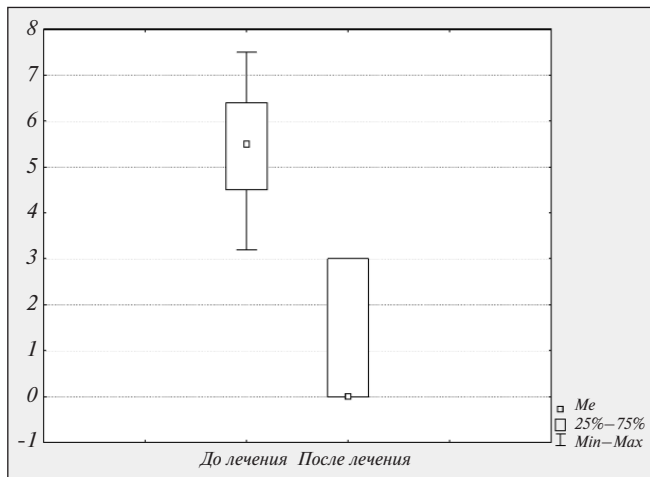
Результаты. Одна из важнейших проблем при ОА — боль в суставах механического ритма. Наше исследование показало, что ультрафонофорез с гелем, содержащим ГНК, приводит к существенному уменьшению как боли в коленных суставах при ходьбе с 50 [40; 50] до 20 [10; 20] мм ($p=0,0003$), так и стартовой боли с 50 [40; 50] до 10 [0; 10] мм ($p=0,0003$) по ВАШ. При использовании интактного геля динамика боли была незначительной (табл. 2).

При пальпаторном исследовании области анзериновой бursы отмечалась редукция признаков периаартрита коленного сустава у пациентов 1-й группы, при применении интактного геля (2-я группа) такой динамики не выявлено. Число больных с наличием бурсита по данным УЗИ в 1-й группе уменьшилось с 15 (100%) до 6 (40%), т. е. в 2,5 раза. Положительные данные в этой группе были получены и при УЗИ-оценке локального воспаления анзериновой бursы, которое часто сопровождается воспалением части сухожилий: до лечения размер бурсита составлял 5,5 [4,5; 6,4] мм, а после лечения — 0 [0; 3,0] мм ($p=0,0003$; см. рисунок). В то же время во 2-й группе этот показатель снизился лишь с 5,1 [4,2; 6,1] до 4,8 [3,6; 5,4] мм, но статистически незначимо ($p=0,3191$).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика состояния пациентов 1-й и 2-й групп на фоне ультрафонофореза

Показатель	1-я группа (n=15)		2-я группа (контроль, n=15)		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Боль при ходьбе, ВАШ, мм	50 [40; 50]	20 [10; 20] p=0,0003	50 [40; 50]	40 [35; 55] p=0,0993	<0,05
Стартовая боль, ВАШ, мм	50 [40; 50]	10 [0; 10] p=0,0003	40 [40; 50]	40 [35; 50] p=0,2536	<0,05
Размер воспаления анзериновой бursy по данным УЗИ, мм	5,5 [4,5; 6,4]	0 [0; 3,0] p=0,0003	5,1 [4,2; 6,1]	4,8 [3,6; 5,4] p=0,3191	<0,05



Динамика размера бурсита гусиной лапки (в мм) по данным УЗИ у пациентов 1-й группы

В ходе исследования не зарегистрировано случаев местных или общих реакций при использовании геля с ГнК и интактного геля, что свидетельствует о высокой безопасности проведенной терапии. Не отмечено также случаев возникновения синовита коленных суставов после курса ультрафонофореза, в том числе и при УЗИ-скрининге на синовит.

Обсуждение. Методы физиотерапии широко применяются в лечении ОА [11, 12, 14, 31]. Ультрафонофорез используется прежде всего с целью репарации и регенерации

[14, 31]. В литературе описан эффект фонофореза с препаратами, содержащими диметилсульфоксид и хондроитина сульфат [32], кетопрофен [33–35], пироксикам [36, 37] и ряд других компонентов [34]. В последних «Рекомендациях консенсуса по борьбе с болью при ОА локальными формами НПВП в Азиатско-Тихоокеанском регионе» (Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific) прямо указывается на возможность применения метода фонофореза для доставки соответствующих лекарственных веществ [38]. Однако нет данных об использовании ультрафонофореза с препаратами, содержащими ГнК, при заболеваниях суставов.

Нами предпринято пилотное открытое наблюдательное сравнительное исследование ультрафонофореза с гелем, в состав которого входит ГнК. Полученные данные указывают на перспективность этой методики в лечении пациентов с периаартритом на фоне ОА. Предложенный метод не только благоприятно воздействует на локальные проявления периаартрита, включающие воспаление анзериновой бursy и части сухожилий, но и в целом позволяет уменьшить или купировать симптомы ОА – боль при движении и стартовую боль. Вероятно, эффекты ультрафонофореза обусловлены содержанием в геле не только ГнК, но и других компонентов. Гель может применяться при ОА II–III и, вероятно, I и IV стадий, однако его эффективность при ранней и поздней стадиях заболевания не изучена.

Выводы. Таким образом, ультрафонофорез с Интраджект® гелем при ОА коленных суставов с периаартритом способствует существенному уменьшению боли в области коленных суставов, а также разрешению периаартрита.

ЛИТЕРАТУРА

- 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
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- Palazzo C, Ravaud JF, Papelard A, et al. The burden of musculoskeletal conditions. *PLoS One*. 2014 Mar 4;9(3):e90633. doi: 10.1371/journal.pone.0090633. eCollection 2014.
- 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.
- Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, et al. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):134–8. doi: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, Krichevskaya OA. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
- Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ. Остеоартроз: инвалидность у лиц трудоспособного возраста в Иркутской области. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;(7):204–6. [Petrunko IL, Men'shikova LV. Osteoarthritis: disability in persons of working age in the Irkutsk region.

- Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2009; (7):204-6. (In Russ.).
8. Анкудинов АС. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе. Современные проблемы ревматологии. 2013;5(5):22-31. [Ankudinov AS. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye problemy revmatologii*. 2013; 5(5):22-31. (In Russ.).]
 9. Трифонова ЕП, Зоннова ЕВ. Сазонова ОВ. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017; (1):5-11. [Trifonova EP, Zonova EV, Sazonova OV. Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2017; (1):5-11. (In Russ.).]
 10. Анкудинов АС, Калягин АН. Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015; (6):109-12. [Ankudinov AS, Kalyagin AN. Immunomodulatory cytokines in chronic heart failure associated with knee osteoarthritis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2015; (6):109-12. (In Russ.).]
 11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
 12. Алексеева ЛИ, Наумов АВ. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). Доктор.Ру. 2017; (5):51-69. [Alekseeva LI, Naumov AV. The management of osteoarthritis with comorbidity in General medical practice (clinical guidelines). *Doctor.Ru*. 2017; (5):51-69. (In Russ.).]
 13. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
 14. Пономаренко ГН, редактор. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 344-9. [Ponomarenko GN, editor. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina: natsional'noe rukovodstvo* [Physical and rehabilitation medicine: the national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 344-9.]
 15. Чичасова НВ, Имамтединова ГР. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. Современная ревматология. 2015;9(4):37-43. [Chichasova NV, Imametdinova GR. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37-43. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2015-4-37-43
 16. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013; 51(4):439-45. [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439-45. (In Russ.).] doi:10.14412/1995-4484-2013-1257
 17. Олюнин Ю.А. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64-9. [Olyunin YuA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):64-9. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2016-2-64-69
 18. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014; 8(3):73-6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73-6. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2014-3-73-76
 19. Страхов МА, Скорогладов АВ, Костив ИМ и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013; (2-1):54-60. [Strakhov MA, Skorogladov AB, Kostiv IM, et al. The use of low molecular weight drugs of linked hyaluronic acid in athletes with extra-articular pain localization. *Poliklinika*. 2013; (2-1):54-60. (In Russ.).]
 20. Farooq MA, Devitt AT. 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. doi: 10.1007/BF03168515
 21. Charalambous C, Tryfonidis M, Sadiq S, et al. Septic arthritis following intraarticular glucocorticoid injection of the knee – a survey of current practice regarding antiseptic technique used during intra-articular glucocorticoid injection of the knee. *Clin Rheumatol*. 2003 Dec;22(6):386-90. Epub 2003 Oct 15. doi: 10.1007/s10067-003-0757-7
 22. Debbi EM, Agar G, Fichman G, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Jun 27;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
 23. Cameron M, Chrusasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (5):CD010538. doi: 10.1002/14651858.CD010538.
 24. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, et al. Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2016;35(3):209-18. doi: 10.1080/21551197.2016.1206762.
 25. Grube B, Grunwald J, Krug L, Staiger C. Efficacy of a comfrey root (*Symphyti offic. radix*) extract ointment in the treatment of patients with painful osteoarthritis of the knee: results of a double-blind, randomised, bicenter, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2007 Jan;14(1):2-10. Epub 2006 Dec 13.
 26. Jäger C, Hrenn A, Zwingmann J, et al. Phytomedicines prepared from Arnica flowers inhibit the transcription factors AP-1 and NF-kappaB and modulate the activity of MMP1 and MMP13 in human and bovine chondrocytes. *Planta Med*. 2009;75(12):1319-25. doi: 10.1055/s-0029-1185668. Epub 2009 May 8.
 27. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:10-2.
 28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
 29. Абрамович СГ, Киргизова ОЮ. Фонофорез лекарственных веществ. Иркутск; 2002. 15 с. [Abramovich SG, Kirgizova OYu. *Fonoforez lekarstvennykh veshchestv* [Phonophoresis of medicinal substances]. Irkutsk; 2002. 15 p.]
 30. Харьковская ОА, Гржибовский АМ. Сравнение двух парных выборок с помощью пакета статистических программ STATA: непараметрические критерии. Экология человека. 2014; (12):55-60. [Khar'kova OA, Grzhibovskii AM. Comparison of two paired samples with the statistical software package STATA: nonparametric tests. *Ekologiya cheloveka*. 2014; (12):55-60. (In Russ.).]
 31. Авдеева ОС. Общие подходы к использованию методов восстановительной медицины в лечении остеоартроза. Клиническая медицина и фармакология. 2015; (3):11-27. [Avdeeva OS. General approaches to the use of restorative medicine in the treatment of osteoarthritis. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2015; (3):11-27. (In Russ.).]
 32. Щепетова ОН, Новиков АВ. Об эффективности применения фонофореза мази «Хондроксид» при лечении больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2004; (2):9. [Shepetova ON, Novikov AV. Phonophoresis with

- «Chondroxid» oinment efficacy in treatment of pts with osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;(2):9. (In Russ.).
33. Антипова ОВ, Калягин АН, Голова НИ и др. Применение фонофореза Фастум-геля при заболеваниях мягких тканей. Научно-практическая ревматология. 2002; (4):74. [Antipova OV, Kalyagin AN, Golova NI, et al. The use of Phastum-gel phonophoresis in diseases of soft tissues. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002; (4): 74. (In Russ.)].
34. Рушай АК, Климовицкий ВГ, Богданова ЛВ и др. Физиотерапевтическая реабилитация больных с поражениями голени и голеностопного сустава с использованием препаратов Фастум® гель и Лионтон® гель. Травма. 2015;16(1):45-9. [Rushai AK, Klimovitskii VG, Bogdanova LV, et al. Physiotherapy rehabilitation of patients with lesions of the lower leg and ankle using drugs Fastum gel® and lioton gel®. *Travma*. 2015;16(1):45-9. (In Russ.)]
35. Souza J, Meira A, Volpato NM, Mayorga P, Gottfried C. Effect of phonophoresis on skin permeation of commercial anti-inflammatory gels: sodium diclofenac and ketoprofen. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(9):1623-30. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.009.
36. Терешина ЛГ, Широков ВА, Лейдерман ЕЛ, Кузнецова ТГ. Новые методы лекарственного фонофореза в лечении больных остеоартрозом, работающих в условиях физических перегрузок. Медицина труда и промышленная экология. 2007;(3): 39-42. [Tereshina LG, Shirokov VA, Leiderman EL, Kuznetsova TG. New methods of drug phonophoresis in the treatment of patients with osteoarthritis, working in physical overload. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007;(3):39-42. (In Russ.)].
37. Nakhoshtin-Roohi B, Khoshkharesh F, Bohllooli S. Effect of virgin olive oil versus piroxicam phonophoresis on exercise-induced anterior knee pain. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6(5):535-541.
38. Rafanan BS Jr, Valdecana BF, Lim BP, Malairungsakul A, Tassanawipas W, Shiyi C, Tse LF, Luong TK. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag*. 2018;8(2):115-128. doi: 10.2217/pmt-2017-0047.

Поступила 20.01.2018

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.

Тяжелое поражение легких у больной с недиагностированной системной красной волчанкой

Гавва Т.Н.¹, Кузьменкова Л.В.¹, Земсков Е.В.¹, Клюквина Н.Г.²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из самых сложных ревматических заболеваний, что обусловлено разнообразием его клинических форм и проявлений. В статье описан случай тяжелого поражения легких (ПЛ) у больной с ранее не диагностированной и не леченной СКВ, что привело к фатальному исходу. В Городскую клиническую больницу № 13 бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «пневмония» была доставлена больная 33 лет. Ведущими жалобами были: одышка, боль в суставах, лихорадка, боль в животе. В процессе обследования и анализа медицинских документов было обращено внимание на длительный анамнез суставного синдрома, рецидивирующие пневмонии с нарастанием легочной гипертензии, общетрофические, гематологические изменения, наличие аутоантител, что в совокупности явилось основанием для установления диагноза СКВ с ПЛ.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность своевременной диагностики и начала лечения СКВ с ПЛ. Диагностика СКВ требует особого внимания к анамнезу пациента, клинико-лабораторным показателям. В сомнительных случаях проводят специфические иммунологические исследования. Необходима «ревматологическая» настороженность, особенно по отношению к женщинам молодого возраста.

Ключевые слова: боль в суставах; пневмония; легочная артериальная гипертензия; системная красная волчанка.

Контакты: Татьяна Николаевна Гавва; gavtn@rambler.ru

Для ссылки: Гавва ТН, Кузьменкова ЛВ, Земсков ЕВ, Клюквина НГ. Тяжелое поражение легких у больной с недиагностированной системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2018;12(4):118–122.

Severe lung involvement in a female patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus

Gavva T.N.¹, Kuzmenkova L.V.¹, Zemskov E.V.¹, Klyukvina N.G.²

¹City Clinical Hospital Thirteen, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹1/1, Velozavodskaya St., Moscow 115280; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Systemic lupus erythematosus (SLE) is one of the most complex rheumatic diseases, which is due to the variety of its clinical forms and manifestations. The article describes a case of severe lung injury (LI) in a female patient with previously undiagnosed and untreated SLE, which led to a fatal outcome. A 33-year-old female patient diagnosed with pneumonia was delivered by an ambulance team to City Clinical Hospital Thirteen. Her leading complaints were dyspnea, joint pain, fever, and abdominal pain. During examination of the patient and analysis of her medical documents, attention was focused on a long history of articular syndrome, recurrent pneumonia with progressive pulmonary hypertension, general trophic, hematological changes, and the presence of autoantibodies, which was in aggregate the basis for the diagnosis of SLE with LI. This clinical case demonstrates the importance of the timely diagnosis and treatment initiation of SLE with LI. The diagnosis of SLE requires special attention to the patient's history and clinical and laboratory parameters. Specific immunological studies were conducted in doubtful cases. Rheumatological alertness is necessary, especially in relation to young women.

Keywords: joint pain; pneumonia; pulmonary arterial hypertension; systemic lupus erythematosus.

Contact: Tatiana Nikolaevna Gavva; gavtn@rambler.ru

For reference: Gavva TN, Kuzmenkova LV, Zemskov EV, Klyukvina NG. Severe lung involvement in a female patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):118–122.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-118-122

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из наиболее тяжелых аутоиммунных заболеваний, которое в 8–15 раз чаще встречается у молодых женщин. Распространенность СКВ варьируется от 25 до 250 случаев на 100 тыс. населения, при этом пик начала заболевания приходится на второе-третье десятилетие жизни.

Характерной особенностью СКВ являются многообразие клинических проявлений, полиорганность поражения, непредсказуемость течения с чередованием периодов обостре-

ний и ремиссий. Дебюты и варианты течения СКВ могут существенно различаться, поэтому ее называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней» [1, 2]. Диагностические трудности наиболее часто возникают на ранних стадиях СКВ, когда в картине заболевания преобладают нетипичные для «классического» варианта или редко встречающиеся симптомы, а характерное поражение органов и систем наблюдается спустя некоторое время после начала болезни. Если нет необходимого набора критериев для

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

верификации достоверного диагноза и присутствуют лишь отдельные клинические проявления и лабораторные нарушения, свойственные заболеванию, используются термины «преклиническая стадия» и «вероятная СКВ».

Диагноз СКВ устанавливается согласно критериям, принятым группой экспертов Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) в 2012 г. Обязательно наличие не менее четырех критериев, среди которых должны присутствовать хотя бы один иммунологический и хотя бы один клинический [3].

Прогностически неблагоприятными при СКВ считаются поражение почек и ЦНС, гемолитические кризы, выраженная тромбоцитопения и наличие вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС).

Преимущественное поражение легких (ПЛ) встречается крайне редко; тяжелое и клинически значимое ПЛ наблюдается только у 3–5% больных. Поэтому в литературе ПЛ не уделяется должного внимания вследствие сложившегося мнения о невысокой его частоте и прогностической значимости, неспецифической симптоматике и бессимптомном течении. В то же время некоторые формы ПЛ обладают свойством или неуклонно прогрессировать с развитием необратимого органного повреждения, или протекать молниеносно с крайне неблагоприятным исходом в результате развития выраженной дыхательной недостаточности. Разные типы ПЛ при СКВ недавно были подробно описаны отечественными авторами [4].

Как правило, при анализе особенностей СКВ симптоматика со стороны органов дыхания редко играет ведущую роль в клинической картине и в большинстве представленных в литературе описаний уходит на второй план по сравнению с другими, жизнеугрожающими проявлениями. Тяжелым формам ПЛ у больных СКВ посвящены редкие публикации. Так, в 2017 г. Mei-Chuan Chen и соавт. [5] представили описание 21-летней женщины с диагностированной ранее СКВ и нефритом, с остро развившейся правосторонней пневмонией, быстрым прогрессированием гипоксемии и неэффективностью антибактериальной терапии. Потребовалась биопсия легких, на основании результатов которой был диагностирован волчаночный пневмонит и назначены высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), плазмаферез, микофенолата мофетил, наблюдался благоприятный исход.

Упомянутые выше отечественные авторы описали тяжелое интерстициальное ПЛ у женщины с достоверным диагнозом СКВ, развившееся на поздней стадии заболевания и неуклонно прогрессирующее вследствие непереносимости ряда лекарственных препаратов и сохраняющейся активности болезни [4].

Наряду с малочисленностью данных о тяжелом ПЛ у больных СКВ также отсутствуют исследования возможных предикторов его развития, в том числе и лабораторных; нет четко сформулированной концепции обследования пациентов с целью раннего выявления прогностически неблагоприятных легочных осложнений.

Приводим клиническое наблюдение фатального поражения легких у больной, поступившей с диагнозом пневмонии, который впоследствии был заменен на диагноз СКВ с ПЛ.

30.12.2017 в приемное отделение Городской клинической больницы (ГКБ) № 13 (Москва) бригадой скорой медицинской помощи с улицы, без документов, доставлена женщина 33 лет с диагнозом «пневмония».

При поступлении больная предъявляла жалобы на одышку в покое, боль в суставах, повышение температуры тела до 38,5°С, боль в животе, учащенное мочеиспускание.

Анамнез собран со слов больной и на основании единственной выписки из ГКБ им. В.П. Демикова (Москва) от 10.2017. В 2015 г. появились боли сначала в суставах кистей, позже в крупных суставах, эпизодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр, рецидивы высыпаний на лице (по описанию напоминающие эритематозно-пустулезные). К 2017 г. похудела на 20 кг. К врачам не обращалась, лечилась самостоятельно: принимала ГК в дозе 10–20 мг/сут, которые полностью отменяла сразу после улучшения состояния. В 2015 г. пациентка находилась на лечении в ГКБ №7 с диагнозом: двусторонняя пневмония, двусторонний плеврит, анемия средней степени тяжести. Вероятный ревматоидный артрит (РА). Результаты инструментальных и лабораторных исследований, а также информация о проведенной терапии и ее эффективности отсутствовали.

После выписки из стационара рекомендации не выполняла, в течение 2016 г. продолжала бесконтрольно принимать ГК внутрь, неоднократно использовала дипроспан в виде внутрисуставных инъекций.

С 2017 г. присоединились одышка нарастающего характера, нарушение мочеиспускания (учащенное, малыми порциями), сохранялись эпизоды лихорадки и боли в коленных суставах и кистях без припухания. Амбулаторно консультирована ревматологом. Назначено иммунологическое обследование, выявлены повышение уровня антител к ДНК до 19 Ед/мл (норма 0–10), анти-Sm >8 Ед/мл (норма 0–0,9), анти-Ro/SS-A до 5,4 Ед/мл (норма 0–0,9), RNP-70 >8 Ед/мл (норма 0–0,9), положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) <0,5 Ед/мл (норма 0–2,9), ревматоидный фактор (РФ) отрицательный. Повторно с полученными результатами к ревматологу не обращалась.

В октябре 2017 г. в связи с ухудшением состояния госпитализирована в ГКБ им. В.П. Демикова с направительным диагнозом «пневмония». При обследовании выявлены следующие изменения в клинических анализах: лейкоцитоз — $18 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула — норма, протеинурия — 0,3 г/л, эритроцитурия — 15–20 в поле зрения.

В биохимическом анализе крови: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 215–635 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 226–1197 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 690–253 Ед/л, СРБ — 145 мг/л, РФ отрицательный.

Эхокардиограмма (ЭхоКГ): клапаны сердца не изменены, пролапс митрального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 2-й степени, высокая легочная гипертензия: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) — 77 мм рт. ст.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: данных в пользу тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не получено, разрежение легочного рисунка за счет воздушных тонкостенных полостей с двух сторон. Расширение правых отделов сердца. Рекомендовано исключить центрилобулярную эмфизему и лимфангиолейомиоматоз.

На рентгенограмме кистей и стоп — околосуставной остеопороз.

УЗИ брюшной полости и вен нижних конечностей патологии не выявило.

Указаний на осмотр ревматолога в выписке нет.

Выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: бронхиолит. Легочная гипертензия, дыхательная недостаточ-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ность 1-й степени. РА. Нейрогенный мочевой пузырь, гипотония мочевого пузыря, хронический пиелонефрит, обострение. Рекомендованы: обследование у пульмонолога, ревматолога, прием уросептиков, преднизолона 15 мг/сут.

С начала декабря 2017 г. пациентка отметила прогрессирование одышки, которая теперь появилась и в покое, приступы удушья при разговоре и минимальной физической активности, сохранялась нестойкая боль в суставах без их припухания. В течение последних суток беспокоили дискомфорт в животе, учащенное мочеиспускание, в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи.

Пациентка по образованию — медицинская сестра, с 2012 г. не работает. Состоит в гражданском браке, из-за конфликтов с гражданским мужем часто ночует у родственников и друзей. Мать пациентки умерла в 36 лет от онкологического заболевания.

В анамнезе: детский церебральный паралич (ДЦП), гемиплегическая левосторонняя форма, компенсирована. Гинекологический анамнез: в 2012–2015 гг. принимала оральные контрацептивы, имела одну беременность в 2015 г., которая закончилась прерыванием по желанию пациентки. Менархе с 14 лет, с 2016 г. (в 30 лет) отмечено нарушение менструального цикла (по 2–3 дня через 30–60 дней).

Осмотр в терапевтическом отделении: масса тела — 41 кг, рост — 167 см. Дыхание через кислородную маску, частота дыхательных движений — 28 в минуту. Кожные покровы бледные, единичные петехии на кончике носа, подбородке. Эритемы, энантемы нет. Суставы визуально без изменений, при пальпации определяется болезненность (70 баллов по визуальной аналоговой шкале) в суставах кистей, стоп, коленных и плечевых суставах. Перкуторно — притупление легочного звука, аускультативно — дыхание в легких ослаблено, жесткое в нижних отделах. Грубый систолический шум на верхушке, акцент на легочной артерии. Живот жесткий, вздутый, болезненный при пальпации. Стул — в прошлые сутки, мочеиспускание учащенное, никтурия до 2 раз.

КТ органов грудной клетки с контрастированием (см. рисунок): легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок не усилен, не деформирован, корни легких не расширены, структурны. Множественные мелкие буллы во всех отделах легких. Жидкости в плевральной полости нет. Данных, указывающих на ТЭЛА и органические изменения органов грудной клетки, не получено. Единичные увеличенные (до 11–12 мм) подмышечные лимфатические узлы.

ЭхоКТ: выпот в плевральных полостях не выявлен. Гипертрофия миокарда левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки — 12 мм, толщина задней стенки левого желудочка — 12 мм. Уплотнение и кальциноз створок аортального клапана с регургитацией 3–4-й степени и митрального клапана с регургитацией 1–2-й степени. Дилатация правого предсердия — 57×54 мм (норма до 38 мм) и правого желудочка — 54 мм (норма до 36). Фракция выброса по Симпсону — 67%. Зона гипокинезии, акинезии, дискинезии на визуализируемых участках миокарда не определяется. СДЛА — 144 мм рт. ст.

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения поджелудочной железы, увеличение печени (толщина правой доли — 155 мм, левой доли — 59 мм), усиление сосудистого рисунка печеночных вен, диаметр печеночных вен — 10,0 мм, воротной вены — 12 мм. Нижняя полая вена расширена до 27 мм. Свободная жидкость под печенью в небольшом количестве.



КТ органов грудной клетки (а, б)

Результаты лабораторных исследований: мочевины — 18,9 мкмоль/л, креатинин — 95 мкмоль/л, билирубин общий — 24,9 мкмоль/л, АСТ — 981 Ед/л, АЛТ — 802 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 621 Ед/л, КФК-МВ — 46 Ед/л, ЛДГ — 1007 Ед/л, калий, натрий, хлор — норма, СРБ — 66,7 мг/л.

Клинический анализ крови: Нв — 117 г/л, тр. — 167,0·10⁹/л, л. — 10,40·10⁹/л, лимф. абс. — 3,11·10⁹/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время — 38,3 с, тромбиновое время — 16,3 с, протромбин по Квику — 35,0%, фибриноген — 1,58 г/л, D-димер — 10,21 мкг/мл.

Клинический анализ мочи: белок — 0,75 г/л, бактерии, эритроциты — 1–3, лейкоциты — 15–20 в поле зрения, бактерии +++.

Учитывая указание на РА в выписке из ГКБ им. В.П. Демидова от 10.2017, пациентка в срочном порядке направлена на консультацию к ревматологу, который на основании данных анамнеза и клинико-лабораторной картины диагностировал СКВ подострого течения, высокой степени активности, поражение легких (высокая легочная гипертензия — СДЛА 144 мм рт. ст.), артриты. В анамнезе: мочевого синдром, гематологические (гипохромная микроцитарная анемия легкой степени тяжести), трофические (снижение массы тела), иммунологические (антитела к ДНК, анти-Ro/SS-A, анти-Sm, RNP-70) нарушения, позитивность по АНФ. Вероятный АФС; ТЭЛА (?), инфарктная пневмония (?). Нельзя исключить мезентериальный тромбоз.

Осложнения: дыхательная недостаточность 2-й степени. Сопутствующий хронический пиелонефрит, обострение. Нейрогенный мочевой пузырь. Гипотония мочевого пузыря. Хронический токсический гепатит, умеренной степени активности. Подпеченочный асцит. ДЦП, левосторонний гемипарез.

Пациентка переведена в отделение реанимации, где в течение часа наступил летальный исход от нарастания тяжелой дыхательной недостаточности.

Патологоанатомический диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия (масса сердца 495 г), гипертрофия правого желудочка (толщина стенки 0,5 см, желудочковый индекс 1,095), липоматоз эпикарда, склероз эпикарда правого желудочка, очаговый фиброз эндокарда, неравномерная гипертрофия, липофузинос и дистрофические изменения кардиомиоцитов, склероз интрамуральных артерий, периваскулярный кардиосклероз, сетчатый стромальный кардиосклероз, расширение полостей сердца, спайки перикарда.

Осложнения: отек головного мозга, отек легких, асцит (жидкость в брюшной полости 500 мл). Эмфизема легких. Му斯卡тая печень с центрлобулярными мелкоочаговыми кровоизлияниями. Острое венозное полнокровие внутренних органов.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Периваскулярные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке, мелкоочаговые кровоизлияния диапедезного характера в легких, поджелудочной железе.

Сопутствующие заболевания: артерионефросклероз, рубцы почек. Очаговый фиброз мягкой мозговой оболочки. Хронический бронхит. Очаговая жировая дистрофия печени, хронический гепатит. Дистрофия почки. Хронический панкреатит, склероз поджелудочной железы. Фолликулярная дисплазия селезенки. Очаговая макрофолликулярная гиперплазия щитовидной железы. Хронический бронхит. Спайки плевральных полостей.

Адекватного гистологического исследования проведено не было (отсутствие реактивов, ряд организационных причин). Заключение было выдано в виде макроописания.

Обсуждение. В представленном клиническом наблюдении смерть больной наступила вследствие прогрессирования тяжелой дыхательной недостаточности на фоне высокой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Несмотря на длительное течение заболевания и наличие в клинической картине полиорганной симптоматики (поражение легких, суставов, изменения в анализах мочи), диагноз системного заболевания не обсуждался. За 2 года болезни специфического лабораторного обследования (определение антиядерных антител, АЯА) в стационарах не проводилось. Незадолго до резкого ухудшения состояния у пациентки амбулаторно был выявлен широкий спектр позитивных АЯА, однако это не повлекло за собой пересмотра диагноза и тщательного обследования.

Предполагаемый диагноз РА не имел обоснований: отсутствовали лабораторные маркеры заболевания, характер суставного синдрома не соответствовал РА, впоследствии не выявлено эрозивных изменений на рентгенограммах кистей и стоп в отсутствие адекватного лечения (больная получала только ГК).

При ретроспективном анализе анамнеза, клинической и лабораторной симптоматики нами было высказано предположение о наличии у больной СКВ.

Диагностические критерии СКВ SLICC/ACR, 2012 (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology, 2012)

Клинические:

1. Свежие (острые, активные) поражения кожи.
2. Хронические кожные изменения.
3. Язвы в полости рта или носа.
4. Алопеция (диффузное истончение и повышенная ломкость).
5. Синовит ≥ 2 суставов, скованность примерно 30 мин.
6. Плеврит, перикардит (подтвержденные рентгенологически, данными ЭКГ, аускультацией).
7. Протеинурия $\geq 0,5$ г или эритроцитурия + цилиндры.
8. Психоневрологические нарушения.
9. Гемолитическая анемия.
10. Лейкопения < 4 тыс. или лимфопения < 1 тыс.
11. Тромбоцитопения < 100 тыс.

Иммунологические:

1. Повышенный уровень АНФ.
2. Уровень антител к ДНК в 2 раза выше нормальных значений (по ELISA).
3. Наличие антител к Sm-антигену.
4. Выявление любых антифосфолипидных антител.

5. Низкий уровень компонентов комплемента C3, C4, CH50.

6. Положительная проба Кумбса.

У пациентки выявлены 1 клинический и 3 иммунологических диагностических критерия СКВ:

1. Синовит ≥ 2 , скованность около 30 мин.
2. АНФ.
3. Антитела к ДНК.
4. Антитела к Sm-антигену.

Поскольку изменения в клиническом анализе мочи при последней госпитализации у пациентки не достигали критического значения, они не были включены в критерии. Учитывая, что достоверный диагноз СКВ устанавливают при наличии четырех критериев, из которых 1 клинический и 1 иммунологический, мы с большой долей вероятности считаем, что в данном случае имела место СКВ с преимущественным поражением легких (множество булл по всем легочным полям при КТ и легочная гипертензия).

Наличие выраженных буллезных изменений в легких нельзя однозначно отнести к ПЛ в рамках СКВ, так как этот синдром нехарактерен для СКВ. Патоморфологически есть указания на хронический бронхит и эмфизему легких, однако для развития буллезных изменений необходим длительный стаж курения или бронхообструкция, которых у больной не было. Можно также предположить наличие облитерирующего бронхиолита, однако этот симптом крайне редко встречается при СКВ и убедительных данных в пользу этого поражения при КТ легких не получено, а гистологическое исследование не проводилось. Возможно также развитие буллезных изменений легких на фоне генетически обусловленного дефицита α_1 -антитрипсина, что часто наблюдается при различных синдромах дисплазии соединительной ткани. В данном случае при чрезвычайно коротком периоде наблюдения трудно понять, имели ли данные изменения легких дополнительное негативное влияние на столь неблагоприятный исход. Возможно, существенную роль играло и присоединение вторичной инфекции (сепсис?), на что указывали лейкоцитоз, высокий уровень СРБ, лейкоцитурия, бактериурия в последних анализах, однако провести исследования, уточняющие диагноз, и назначить эффективную антибактериальную терапию мы не успели.

Предположение о мезентериальном тромбозе сделано на основании наличия у пациентки резко болезненного вздутаго живота, но на вскрытии, как и ТЭЛА, оно не подтвердилось.

Но, несмотря на отсутствие гистологического заключения, данные анамнеза, клинические проявления на протяжении заболевания, а также обнаруженные на вскрытии плевральные и перикардальные спайки, которые не диагностированы при жизни, указывают на правильную верификацию диагноза СКВ.

Особенностями течения данного заболевания являются быстрое развитие тяжелой легочной АГ без АФС (ТЭЛА не подтверждена, но исследований антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, волчаночного антикоагулянта не проводилось), неструктивный, длительный суставной синдром, позитивность по антителам к RNP, повышение уровня КФК. По-видимому, можно было бы обсуждать смешанное заболевание соединительной ткани или перекрестный синдром, но, к сожалению, пациентка была недостаточно об-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

следована и не обладала необходимой для таких тяжелых заболеваний комплаентностью.

СКВ представлена широким спектром проявлений ПЛ. Одни повреждения могут иметь первичную, другие — вторичную этиологию. Н.М. Нaupt и соавт. [6] на аутопсийном материале 120 больных СКВ в 18% случаев обнаружили ПЛ, среди которых встречались паренхиматозные нарушения, люпус-васкулит, интерстициальный пневмонит. В клинической практике чаще преобладают плевриты и бронхолегочные инфекции [7]. Относительно редким является волчаночное поражение паренхиматозной ткани легких, сосудов, диафрагмы и бронхов. Паренхиматозное поражение легких включает хроническую интерстициальную болезнь легких, активный люпус-пневмонит и диффузные альвеолярные геморрагии. Активный люпус-пневмонит — редкое и тяжелое осложнение СКВ, частота которого составляет 0–8%, а летальность у таких больных превышает 50%. В клинической картине присутствуют лихорадка, одышка, кашель, боль в грудной клетке, а также признаки гипоксемии. На рентгенограмме в 50% случаях выявляются диффузные двусторонние альвеолярные инфильтрации в нижних долях легких и двусторонний плеврит. Очевидно, что и клинические, и рентгенологические изменения неспецифичны и создают диагностические трудности при дифференциальной диагностике [6, 7].

Развитие синдрома легочной гипертензии наблюдается у 5–14% больных СКВ в виде первичной (идиопатической) или вторичной ЛАГ [8, 9]. Еще в 1993 г. были опубликованы случаи развития у больных СКВ облитерирующего бронхита — состояния, характеризующегося воспалительными и фиброзными изменениями в бронхиолах и альвеолярных протоках, приводящими к возникновению обструкции [10]. Описаны КТ-признаки поражения легких у таких больных:

мозаичное чередование участков с редуцированным кровотоком и воздушными ловушками, появление участков утолщения стенки бронхов, бронхоэктазов, бронхиолоэктазов [11], что напоминает КТ-картину у нашей пациентки: множественные мелкие буллы во всех отделах легких.

Хотя биопсия легких является основным методом патогенетической диагностики, специфические черты острого люпус-пневмонита (ОЛП) у больных СКВ до сих пор не определены: описываются некроз, нейтрофильная инфильтрация, отек альвеол, гиалиновые мембраны, альвеолярные геморрагии, отложение иммуноглобулинов и комплемента.

В ряде исследований продемонстрировано повышение уровня сывороточных антител к Ro/SS-A у пациентов с ОЛП [4, 5, 12, 13]. Антитела к Ro/SS-A-генам существуют как единственная копия на коротком плече 19-й хромосомы, и антитела к Ro/SS-A выявляются у больных с синдромом Шегрена и СКВ. В исследовании D.W. Boulware и M.T. Hedgpeth была продемонстрирована ассоциация между наличием антител к Ro/SS-A и ОЛП. У 63 пациентов с СКВ и люпус-пневмонитом частота выявления антител к Ro/SS-A составила 81%, что было достоверно выше, чем в контрольной группе — 38% [14]. В другом исследовании авторы также продемонстрировали достоверно более частое обнаружение антител к Ro/SS-A у больных СКВ и ОЛП по сравнению с группой больных СКВ без ОЛП (82 и 43% соответственно; $p < 0,05$) [15].

В заключение отметим, что диагноз СКВ до сих пор остается сложной задачей. Для ее решения требуется особое внимание к анамнезу пациента, клинико-лабораторным показателям, в сомнительных случаях — проведение специфических иммунологических исследований и, конечно, «ревматологическая» настороженность, особенно по отношению к женщинам молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клюквина НГ. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология. 2011;5(4):25-30. [Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus: variety of forms and variants of flow. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2011;5(4):25-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2011-693
2. Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка. Клинические рекомендации. Москва; 2010. С. 429-81. [Nasonov EL. *Sistemnaya krasnaya volchanka. Klinicheskie rekomendatsii* [Systemic lupus erythematosus. Clinical guidelines]. Moscow; 2010. P. 429-81.]
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
4. Клюквина НГ, Асеева ЕА, Никонорова НО. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):578–89. [Klyukvina NG, Aseeva EA, Nikonorova NO. Lung involvement in systemic lupus erythematosus: well-known facts and unsolved issues. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):578–89. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-578-589
5. Chen MC, Wu YL, Lee KL, et al. Lupus pneumonitis presenting with high titre of anti-Ro antibody. *Respir Case Rep*. 2017 Oct 27; 6(1):e00280. doi: 10.1002/rcr2.280. eCollection 2018 Jan.
6. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981 Nov;71(5):791-8.
7. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, et al. Pleuro-pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest*. 1985 Jul;88(1):129-35.
8. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 714 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 714 p.]
9. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):S5-S12S.
10. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med*. 1993 Dec;14(4):655-66.
11. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Feb;166(2):301-7.
12. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Sep;6(5):424-9.
13. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, et al. Early Lupus Project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus*. 2018 Aug; 27(9):1479-1488. doi: 10.1177/0961203318777112. Epub 2018 May 19.
14. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA (Ro) antibodies. *J Rheumatol*. 1989 Apr;16(4):479-81.
15. Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med*. 1999 Feb;93(2):95-101.

Поступила 5.09.2018

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.

Сочетание системной красной волчанки и псориатического артрита: данные литературы и описание случая

Агафонова Е.М., Клюквина Н.Г., Урумова М.М.

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

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное системное воспалительное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями. Имеются описания перекрестных синдромов, когда одновременно регистрируются признаки нескольких системных заболеваний соединительной ткани, таких как ревматоидный артрит, системный склероз, дерматомиозит и синдром Шёгрена. Псориаз относится к хроническим заболеваниям кожи с мультифакторным генезом, который определяется генетическими, иммунологическими факторами и влиянием окружающей среды. Примерно у каждого третьего больного с кожным псориазом развивается воспалительное поражение суставов — псориатический артрит (ПсА). Сочетание СКВ и ПсА встречается редко, описаний подобных клинических ситуаций крайне мало. Особый вариант СКВ (подострая кожная красная волчанка) может имитировать поражение кожи при псориазе, что вызывает диагностические трудности.

В статье приведены данные литературы, касающиеся сочетания СКВ, ПсА и псориаза. Обсуждаются особенности дифференциальной диагностики и терапевтической тактики при комбинации двух нозологических форм. Представлено собственное клиническое наблюдение сочетания СКВ и ПсА, а также несколько описаний подобных случаев, имеющих в литературе.

Ключевые слова: системная красная волчанка; псориатический артрит; псориаз.

Контакты: Наталия Геннадьевна Клюквина; nataklykvina@yandex.ru

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Клюквина НГ, Урумова ММ. Сочетание системной красной волчанки и псориатического артрита: данные литературы и описание случая. Современная ревматология. 2018;12(4):123–128.

Concurrence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and a case report

Agafonova E.M., Klyukvina N.G., Urumova M.M.

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune systemic inflammatory disease with various clinical manifestations. There are descriptions of overlap syndromes when the signs of several systemic connective tissue diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, dermatomyositis, and Sjögren's syndrome, are simultaneously recorded. Psoriasis belongs to chronic skin diseases of multifactorial genesis, which is determined by genetic, immunological, and environmental factors. About one out of three patients with psoriasis develops psoriatic arthritis (PsA), an inflammatory joint injury. The concurrence of SLE and PsA is rare; there are very few reports on such clinical situations. A special variant of SLE, such as subacute cutaneous lupus erythematosus, can mimic skin lesions in psoriasis, which causes diagnostic difficulties.

The paper gives the data available in the literature on the concurrence of SLE, PsA, and psoriasis. It discusses the specific features of the differential diagnosis of the concurrence of the two nosological entities and its treatment policy. The authors give their own clinical case of the concurrence of SLE and PSA, as well as several descriptions of such cases available in the literature.

Keywords: systemic lupus erythematosus; psoriatic arthritis; psoriasis.

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

For reference: Agafonova EM, Klyukvina NG, Urumova MM. Concurrence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and a case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):123–128.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-123-128

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител. Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений, нередко с вовлечением новых органов и систем на любой стадии [1, 2]. СКВ присущи индивидуальные клиническая картина и вариант течения. Кроме того, в группе системных заболеваний соединительной ткани, к

которой относится СКВ, могут встречаться так называемые перекрестные, или *overlap*-синдромы, при которых одновременно регистрируются черты, свойственные ревматоидному артриту (РА), идиопатическим воспалительным миопатиям, системной склеродермией, болезни Шёгрена и СКВ, в различных комбинациях [3, 4]. По мнению ученых, подобная ассоциация может и отражать общность аутоиммунных механизмов, и являться случайным совпадением [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Псориаз относится к хроническим заболеваниям кожи с мультифакторным генезом, который определяется генетическими, иммунологическими причинами и факторами окружающей среды [6, 7]. Заболевание встречается более чем у 2% популяции, при этом примерно у каждого третьего больного с кожным псориазом развивается псориазический артрит (ПсА) [6, 8]. Распространенность ПсА у больных псориазом, по данным разных исследователей, варьируется в широких пределах — от 6–7 до 48% [6, 9, 10]. ПсА — заболевание с выраженным полиморфизмом клинической картины, которая может характеризоваться развитием деструктивного артрита, энтезита, дактилита, сакроилиита, спондилоартрита (СпА) и многочисленных системных проявлений [11].

Первые упоминания о сочетании СКВ и псориаза появились в начале XX в., тогда подобная ассоциация считалась редкостью. E.L. Dubois [12] при анализе 520 больных СКВ только у 0,6% констатировал наличие кожного псориаза. В.М. Tumarkin и соавт. [13] сообщали об одном случае псориаза среди 637 больных с дискоидной красной волчанкой. В крупном ретроспективном исследовании, проведенном M.J. Zalla и S.A. Muller [14] и включавшем 9420 больных псориазом, диагнозу достоверной СКВ соответствовали 42 (0,69%) больных. В качестве возможных объяснений выдвигались различные теории, включавшие «общность этиологических факторов» и «эндокринный дефицит»; некоторые исследователи отрицали причинную связь между двумя заболеваниями [15]. В то же время К.В. Kulick и соавт. [16] обнаружили высокую частоту антител к Ro/SSA-антигену у больных с СКВ и псориазом и предположили, что данный лабораторный показатель может считаться своеобразным маркером комбинации (*overlap*-синдрома) СКВ и псориаза. Напомним, что существует особый подтип СКВ — подострая кожная красная волчанка, для которой характерны наличие псориазоформных элементов на коже туловища и высокая частота обнаружения антител к Ro/SSA-антигену, в связи с чем у части больных для проведения дифференциального диагноза даже приходится прибегать к гистологическому (морфологическому) исследованию [8].

Имеются свидетельства развития классической картины СКВ у больных псориазом, получающих ПУВА-терапию. Хорошо известно возникновение волчаночно-подобного синдрома у пациентов с ПсА и другими воспалительными заболеваниями суставов на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [17]. И напротив, применение аминоксилиновых производных у больных СКВ может провоцировать развитие лекарственно-индуцированного псориаза [5].

Описания случаев сочетания СКВ и ПсА крайне малочисленны. Только недавно появились результаты крупного ретроспективного исследования E. Bonilla и соавт. [18], которые изучили медицинские карты 445 больных СКВ за период с 1990 по 2012 г. Анализ проводился согласно диагностическим критериям СКВ (American College of Rheumatology, ACR, 1997) и ПсА (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR) [15, 19]. Оказалось, что у 445 больных с достоверным диагнозом СКВ частота сопутствующего псориаза составила 5,1%, при этом у 87% больных с псориазом имелось поражение опорно-двигательного аппарата, удовлетворяющее достоверному диагнозу ПсА. Авторами была выдвинута гипотеза, что наличие СКВ как

фонового заболевания является предрасполагающим фактором развития ПсА у пациентов с вульгарным псориазом.

Сведения о хронологической взаимосвязи этих заболеваний также разнообразны: большинство описаний свидетельствует о развитии СКВ у больных с уже имеющимся псориазом, однако есть данные и о появлении симптомов псориаза и ПсА у больных СКВ. Исследователи сходятся во мнении, что комбинация СКВ и ПсА наиболее часто встречается у женщин, что вполне оправданно ввиду доминирования СКВ у больных женского пола [20].

Таким образом, проблема сочетания двух хронических аутоиммунных заболеваний, их патогенетические механизмы в настоящее время недостаточно изучены, описания клинических ситуаций встречаются редко. В связи с этим остается много диагностических и терапевтических вопросов.

Приводим наше наблюдение.

Больной 3., 1985 года рождения, поступил в НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2017 г. с жалобами на боль воспалительного характера в поясничном и грудном отделах позвоночника, утреннюю скованность в поясничном отделе позвоночника, посинение кончиков пальцев рук, боль в мелких суставах кистей и стоп, боль и ощущение распирания в левой голени.

Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет пациента беспокоила боль в поясничном отделе позвоночника и крестце, усиливавшаяся в покое. Болевой синдром возникал преимущественно ночью и в утренние часы. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты, наблюдался положительный эффект. При ретроспективном анализе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, которую проводили по месту жительства в 2015 г., выявлены признаки активного левостороннего сакроилиита.

Впервые обратился в НИИР им. В.А. Насоновой летом 2017 г. с жалобами на боль в суставах и позвоночнике. При осмотре определялись осевое поражение IV пальца правой стопы (дактилит), псориаз волосистой части головы, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не выявлены, обнаружен HLA-B27. Высказано предположение о наличии у больного заболевания из группы СпА, однако при обследовании отмечено снижение уровня тромбоцитов до 124 тыс., в связи с чем до назначения базисной терапии было рекомендовано проведение консультации гематолога и обзорной рентгенографии костей таза. После массивной инсоляции (во время отдыха в Турции) у пациента возникли фебрильная лихорадка, генерализованная эритематозная сыпь на туловище, боль в суставах, выраженная боль в животе, не купирувавшиеся приемом спазмолитиков. После возвращения госпитализирован в хирургическое отделение по месту жительства, где была исключена острая хирургическая патология. При этом в анализе крови регистрировались тромбоцитопения до 40 тыс., незначительный лейкоцитоз и ускорение СОЭ до 50 мм/ч. При повторной консультации в поликлиническом отделении НИИР им. В.А. Насоновой обнаружено повышение уровня СРБ до 128 мг/л, сохранялась тромбоцитопения без признаков геморрагического синдрома. На обзорной рентгенограмме таза — картина двустороннего сакроилиита II стадии. При дополнительном иммунологическом обследовании выявлены снижение содержания С3-компонента комплемента до 0,7 г/л (норма 0,9–1,4), высокие титры антинуклеарного фактора (АНФ — 1/1280, гомоген-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ный и крапчатый типы свечения). Был госпитализирован для уточнения диагноза.

При поступлении: псориаз волосистой части головы. Двухфазный синдром Рейно. Болезненность при пальпации локтевых, лучезапястных, голеностопных суставов. Ахиллобурсит справа. Болезненность при перкуссии грудного и поясничного отделов позвоночника. Позвоночные индексы: симптом Шобера — 5 см, экскурсия грудной клетки — 4 см, боковые наклоны — 15 см. Межлодыжечное расстояние — 100 см. Повороты головы в сторону — 80°. ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — 2,8; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 6,4; BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) — 4,9. Увеличение паховых и подмышечных лимфатических узлов. Грубой патологии внутренних органов не обнаружено.

Общий анализ крови: Нв — 118 г/л, тр. — 148 тыс., л. — 5,9 тыс.; СОЭ — 45 мм/ч. Биохимический анализ крови, общий анализ мочи без патологии. Проба Кумбса — прямая положительная. Риск гемолиза низкой степени. Коагулограмма — повышение концентрации маркера активации.

Иммунологический анализ: СРБ — 1 мг/л, IgG-аКЛ — 8,2 GPL, IgM-аКЛ — 0,1 MPL, антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) >300 ед/мл, компоненты комплемента С3 — 0,62 г/л, С4 — 0,011 г/л. АНФ (Нер-2) — 1/1280, гомогенный тип свечения.

МРТ илиосакральных сочленений: двусторонний хронический сакроилиит.

Проведена терапия преднизолоном 20 мг/сут *per os*, солумедролом внутривенно капельно (суммарно 750 мг), метотрексатом (МТ) 10 мг/нед. На фоне лечения состояния больного улучшилось: уменьшилась боль в позвоночнике, регрессировали артриты, нормализовалась температура тела.

Однако продолжала беспокоить боль в голени. Во время проведения терапии глюкокортикоидами (ГК) было решено воздержаться от назначения антикоагулянтов ввиду стойкой тромбоцитопении. При ультразвуковом триплексном сканировании вен нижних конечностей выявлены признаки окклюзионного тромбоза левой подколенной вены без симптомов флотации, неокклюзивный тромбоз глубоких вен левой голени (преимущественно группы задних большеберцовых вен).

Результаты исследования генотипа (наследственные тромбофилии): гомозиготная мутация — I/D-полиморфизм в гене ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента). Гетерозиготные мутации — FV Leiden (ген фактора V), C10034T в гене γ-фибриногена, C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, 4G/5G в гене PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена 1), в гене CYP2C9*2 и 3 (ген цитохрома P450), G1639A в гене VKORC 1 (ген эпоксидредуктазы витамина K).

Обсуждение. Представленный клинический случай иллюстрирует сочетание двух нозологических форм: ПсА и СКВ. При первичном обращении к ревматологу у пациента выявлены псориаз волосистой части головы, боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, осевое поражение суставов стоп по типу дактилита, признаки активного сакроилиита до данным МРТ. Обнаружен HLA-B27. Таким образом, пациент полностью удовлетворял диагностическим критериям ПсА (CASPAR [19] и отечественным, разработанным экспертным методом [21]).

Однако в ходе обследования у него была обнаружена тромбоцитопения, не связанная с предшествующим приемом каких-либо препаратов. Гематологом исключено заболевание крови. После инсоляции возникли эритематозные

высыпания на открытых участках туловища, фебрильная лихорадка, боль в животе, что потребовало диагностического лапароскопического вмешательства. Количество тромбоцитов снизилось до 40 тыс.

При повторном обращении в НИИР им. В.А. Насоновой обнаружены высокие титры АНФ и уровни антител к дсДНК, низкое содержание компонентов комплемента, в связи с чем заподозрена СКВ и начата терапия средними дозами ГК (преднизолон 20 мг/сут *per os*) с положительным эффектом: значительно повысился уровень тромбоцитов, нормализовалась температура, уменьшилась боль в суставах и позвоночнике. Диагноз СКВ был верифицирован на основании диагностических критериев SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)/ACR 2012 г. [22].

В связи с развитием острого венозного тромбоза обсуждалась возможность антифосфолипидного синдрома (АФС), однако его серологического подтверждения не получено (неоднократно отрицательные результаты определения уровня антифосфолипидных антител). Впоследствии у больного были обнаружены генетические мутации свертывания крови.

Таким образом, пациент полностью удовлетворял диагностическим критериям двух заболеваний, был сформулирован клинический диагноз: СКВ, острого по началу течения, активность 2, умеренное обострение — поражение суставов, конституциональные нарушения (лихорадка, лимфаденопатия), гематологические (Кумбс-позитивная анемия, лимфопения, тромбоцитопения) и иммунологические (высокий уровень антител к дсДНК, гипокомплементемия) нарушения, высокие титры АНФ (M32.1). ПсА, HLA-B27 положительный, развернутая стадия: двусторонний сакроилиит, дактилит, энтезит, функциональная недостаточность 1-й степени (M07.2). Псориаз волосистой части головы.

В литературе мы встретили лишь единичные упоминания о сочетании СКВ и ПсА, при этом одно из первых описаний датировано 2007 г. и содержит подробный анализ двух клинических наблюдений [5]. В одном из них 52-летняя пациентка в течение многих лет страдала достоверным вульгарным псориазом и ПсА, получала лечение ГК в виде мазей, ежегодные процедуры на курортах Мертвого моря (грязелечение, бальнео- и гелиотерапия), симптоматически НПВП. Спустя 10 лет после возникновения первых признаков ПсА на фоне очередного курса лечения в Израиле у больной появились лихорадка, выпадение волос, артриты мелких суставов кисти, генерализованная эритематозная сыпь на туловище (отличавшаяся от предыдущих высыпаний, ассоциированных с псориазом), ускорение СОЭ до 100 мм/ч, анемия, высокий уровень антител к дсДНК, низкие уровни С3- и С4-компонентов комплемента, АНФ, признаки активного нефрита (протеинурия >2 г/л, активный мочевого осадок). Симптоматика расценена как достоверная СКВ, начата терапия ГК в умеренных дозах и МТ с положительным эффектом. В данном случае первым оказался диагноз достоверного ПсА, в последующем на фоне инсоляции и бальнеологических процедур присоединилась СКВ.

Во втором наблюдении, напротив, 45-летний мужчина был госпитализирован в стационар с жалобами на боль в мелких суставах правой стопы и их припухлость. Из анамнеза известно, что в 18 лет больному был поставлен диагноз СКВ (симметричный артрит мелких суставов кистей, поражение почек в виде мембранозного нефрита, лихорадка, вы-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

сокий уровень антител к дсДНК, низкий уровень С3- и С4-компонентов комплемента), в связи с чем проводилась терапия ГК и циклофосфамидом. На фоне иммуносупрессивной терапии была достигнута ремиссия СКВ, и более 15 лет активность заболевания оставалась невысокой, единственное умеренное обострение отмечено в возрасте 38 лет. В 41 год больной перенес лапароскопическую холецистэктомию, после которой в околопупочной области и области послеоперационного рубца появились типичные псориатические бляшки. Спустя 3 года развилось активное поражение суставов (дактилит 4-го пальца стопы, артриты дистальных межфаланговых суставов кистей) в отсутствие серологических признаков активности СКВ (нормальный уровень антител к дсДНК и компонентов комплемента). Верифицирован диагноз ПсА, начата терапия МТ с положительным эффектом.

Интересный случай приводится и в одном из дерматологических журналов [23]. 45-летняя пациентка в течение 12 лет наблюдалась с диагнозом псориаза и ПсА. Диагноз вульгарного псориаза был подтвержден при гистологическом исследовании, индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) составил 16,6. В анамнезе — гипертензия, эпизоды депрессии, два спонтанных аборта в первом триместре, фотосенсибилизация и периодическое применение лефлуномида по поводу суставного синдрома. Отец пациентки страдал псориазом. Получала ацитретин (синтетический аналог ретиноевой кислоты), что сопровождалось развитием выраженной тромбоцитопении, лечение было прекращено. Однако обращало на себя внимание поражение суставов, не свойственное ПсА, — симметричный мигрирующий полиартрит мелких суставов кистей.

При иммунологическом обследовании были выявлены АНФ 1/320, анти-Ro- и антифосфолипидные антитела. На основании клинических и лабораторных признаков установлен диагноз псориаза в сочетании с СКВ и АФС. Начата терапия низкими дозами ГК, получен положительный эффект.

Не менее любопытен анализ другой истории болезни. Пациентка 49 лет была госпитализирована в стационар с генерализованным кожным поражением, симметричным артритом мелких суставов кистей и депрессивным состоянием с суицидальными мыслями [8]. Поражение кожи было представлено симметричными эритематозными кольцеобразными бляшками с локализацией на туловище и конечностях (главным образом на тыльной части спины и ягодицах, ладонях и подошвах). Не наблюдалось вовлечения ногтей и слизистых оболочек. При физикальном обследовании обращали на себя внимание остаточные явления правостороннего лицевого неврита. При рутинном обследовании выявлены ускорение СОЭ до 70 мм/ч, умеренная тромбоцитопения (90 тыс.), нормальные показатели гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов. Единственным отклонением от нормы в биохимическом анализе крови являлась гипергаммаглобулинемия.

Из анамнеза было известно, что пациентка длительно наблюдалась по поводу биполярного психического расстройства и получала комбинированную терапию бензодиазепинами, антигистаминными препаратами и литием. В течение 15 лет, предшествовавших данной госпитализации, лечилась у дерматологов с диагнозом вульгарного псориаза (применяла топические ГК). Однократно предпринималась попытка назначения МТ в дозе 7,5 мг/нед, однако спустя месяц терапию МТ прекратили ввиду развития желудочно-кишечных расстройств, лейкопении и тромбоцитопении.

Состояние при поступлении было расценено как обострение псориаза, начата терапия циклоспорином (ЦС) в дозе 2 мг/кг/сут и топическими ГК. По рекомендациям психиатров к лечению добавлен хлорпромазин. В связи с резким снижением числа тромбоцитов терапия ЦС была прекращена. При иммунологическом обследовании установлены незначительное уменьшение уровня С4-комплемента, повышение уровня антител к денатурированной ДНК, положительный результат при определении антигистоновых и антифосфолипидных антител и отрицательный при определении анти-SSA, анти-SSB, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), антицентромерных антител и антител к дсДНК, а также АНФ. При гистологическом исследовании пораженных участков кожи отмечены псориазоформная гиперплазия эпидермиса и гиперкератоз, однако в дальнейшем обнаружены признаки поверхностного и глубокого периваскулярного дерматита с очаговыми лихеноидными инфильтратами и утолщением эпидермиса. При прямой иммунофлюоресценции выявлены депозиты IgM, IgG и С3-компонента комплемента.

На основании полученных лабораторных и морфологических данных диагноз был пересмотрен в пользу СКВ (поражение кожи, суставов, ЦНС, гематологические и иммунологические нарушения), начата терапия ГК в дозе 60 мг/сут с выраженным положительным эффектом (исчезновение кожных высыпаний, регресс суставного синдрома, положительная динамика со стороны ЦНС, нормализация числа тромбоцитов).

Следует отметить, что у данной пациентки обсуждалась возможность развития синдрома лекарственной волчанки, основанием для чего служили нетипичный для идиопатической СКВ возраст больной, длительный прием препаратов (хлорпромазин и антигистаминные средства) и особый профиль антиядерных антител [24]. Однако морфологическая картина, поражение ЦНС и тромбоцитопения и наличие в целом более 5 диагностических критериев, отчетливо выраженный эффект ГК позволили остановиться на диагнозе СКВ первично-хронического течения, которая дебютировала с кожного поражения, с последующим присоединением психиатрической симптоматики.

Приведенные клинические примеры иллюстрируют в первую очередь трудности дифференциальной диагностики, нередко встречающиеся не только на ранних, но и на развернутых стадиях любого системного заболевания.

Таким образом, редко встречающееся сочетание псориаза, ПсА и СКВ представляет интерес как с научной, так и с практической точек зрения. Иммунологическая основа существования СКВ и псориаза изучена недостаточно. Высказываются предположения, что эти заболевания имеют общий этиопатогенетический фактор — интерлейкин (ИЛ) 17 — провоспалительный цитокин, который ассоциируется с хроническим воспалением при псориазе и может играть роль в патогенезе СКВ. Установлено, что у больных СКВ уровень ИЛ17 повышен и соотносится с повреждением, опосредованным Т-клетками, и гиперпродукцией аутоантител. На животных моделях показано, что блокада ИЛ17 снижает интенсивность проявлений СКВ [25, 26]. У больных ПсА обнаружено повышение уровня ИЛ17+ CD4-T-клеток в синовиальной жидкости по сравнению с таковым в сыворотке у этих же пациентов и в синовиальной жидкости у больных РА [27]. Это послужило основанием для изучения

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

и одобрения в 2013 г. устекинумаба для лечения больных ПсА [28]. Также в настоящее время проводятся РКИ эффективности секукинумаба и иксекизумаба (анти-ИЛ17А-моноклональные антитела), получены обнадеживающие результаты. Новые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) разрабатываются и для лечения СКВ [29].

Необходимо упомянуть еще один общий патогенетический механизм ПсА и СКВ — роль интерферона (ИФН) α . Имеются данные об участии этого цитокина в развитии кожных проявлений при псориазе, в том числе в инициации обострения кожного заболевания у отдельных больных с онкологической патологией, получающих препараты ИФН α . Сообщалось об возникновении псориаза на фоне применения пегилированного ИФН-альфа-2b. Что касается СКВ, то при этом заболевании доказана ассоциация повышенного уровня ИФН α с активностью заболевания [30–33].

Недавно было открыто патогенетическое значение ИЛ27 при различных Th1/Th17-опосредованных воспалительных заболеваниях, включая псориаз, и даже при Th-2-опосредованных заболеваниях, таких как СКВ [34, 35]. Интерес представляет то, что биоптаты пораженной кожи при обоих заболеваниях включали ИЛ27-продуцирующие клетки в поверхностном дермальном слое, что позволяет предположить возможную роль ИЛ27 в патогенезе псориаза на фоне СКВ [36].

Нельзя не отметить и диагностические трудности: присоединение нового заболевания к уже имеющемуся может имитировать картину активности основной патологии как

при развитии СКВ на фоне псориаза, так и наоборот. Это в первую очередь относится к случаям дифференциальной диагностики подострой кожной красной волчанки (вариант СКВ) и ПсА. Известно, что при подострой кожной красной волчанке наблюдается особое поражение кожи, напоминающее псориаз, с локализацией на туловище и конечностях (что не свойственно «классической» СКВ) в сочетании с поражением суставов нижних конечностей и редким вовлечением в патологический процесс почек и ЦНС. Данной формой СКВ страдают преимущественно мужчины, что делает его дифференциальную диагностику достаточно сложной [2, 37].

Сочетание СКВ и псориаза может затруднить лечение. При данных нозологических формах оправданно использование топических и системных ГК, аминохинолиновых препаратов, ацитретина, МТ, азатиоприна, ЦС, дапсона и фототерапии. В то же время антималарийные препараты и ГК не показаны при кожном синдроме у пациентов с псориазом. На фоне терапии ГК при СКВ зарегистрирован повышенный риск прогрессирования кожного псориаза, вплоть до трансформации в эритродерму. Фототерапия и сульфасалазин, используемые для лечения псориаза и ПсА, могут явиться триггерами обострения СКВ. Описано развитие волчаночно-подобной симптоматики и обострений ПсА на фоне терапии ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО α [38, 39].

Таким образом, сочетание СКВ и ПсА — редкая патология, проблемы диагностики и лечения которой требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации по ревматологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 429–81. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii po revmatologii* [Clinical guidelines for rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 429–81.]
2. Ключкина 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 manifestations of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4):40–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-761
3. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):847–58.
4. Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Oct;24(2):105–13.
5. Avriel A, Zeller L, Flusser D, et al. Coexistence of psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2007 Jan;9(1):48–9.
6. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):729–735. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.023. Epub 2013 Aug 24.
7. Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CE, Davies LM; Identification and Management of Psoriasis-Associated Comorbidity (IMPACT) Team. Psoriasis treatment and management – a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol*. 2015 Mar;172(3):574–83. doi: 10.1111/bjd.13486. Epub 2015 Feb 11.
8. Wohl Y, Brenner S. Cutaneous LE or psoriasis: a tricky differential diagnosis. *Lupus*, 2004; 13: 72–74.
9. Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1040–7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x. Epub 2009 Feb 4.
10. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Выявляемость псориазического артрита у больных псориазом в дерматологической и ревматологической клинике. Современная ревматология. 2016; 10(4):47–50. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV. Detection rates of psoriatic arthritis in patients with psoriasis in a dermatology and rheumatology clinic. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):47–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-47-50
11. Бадюкин ВВ, Трошкина ИА. Клиническая гетерогенность раннего псориазического артрита. Современная ревматология. 2016;10(4):51–56. [Badokin VV, Troshkina IA. Clinical heterogeneity of early psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):51–56. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-51-56
12. Dubois EL. Lupus erythematosus. (2nd ed). Los Angeles: University of Southern California Press; 1974. P. 559–64.
13. Tumarkin BM, Menshikova AK, Glavinskaya TA. Some data on clinical pattern and course of discoid lupus erythematosus and of psoriasis when they occur simultaneously in patients. *Vestn Dermatol Venerol*. 1971 Feb;45(2):43–7.
14. Zalla MJ, Muller SA. The coexistence of psoriasis with lupus erythematosus and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1996;195:1–15.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
16. Kulick KB, Mogavero H, Provost TT, Reichlin M. Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1983 May;8(5):631–4.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита — 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis — 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
18. Bonilla E, Shadakshari A, Perl A. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Orthop Med*. 2016;1(1):1-3.
19. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
20. Millns JL, Muller SA. The coexistence of psoriasis and lupus erythematosus. An analysis of 27 cases. *Arch Dermatol*. 1980;116:658-663.
21. Агабабова ЭР, Бадокин ВВ, Эрдес ШФ и др. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. Терапевтический архив. 1998;(12): 117-21. [Agababova ER, Badokin VV, Erdes ShF, et al. Development and testing of diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1998;(12):117-21. (In Russ.)].
22. Petri M, Orbai A, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
23. Sezgin AO, Turk BG, Ertam I, et al. A case of psoriasis complicated with systemic lupus erythematosus. *J Turk Acad Dermatol*. 2010;4(4):04403c.
24. Toll A, Campo-Pisa P, Gonzalez-Castro I, et al. Subacute SLE associated with cinnarizine and thiethylperasine therapy. *Lupus*. 1998;7(5):364-6.
25. Nalbandian AI, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol*. 2009 Aug;157(2):209-15. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03944.x.
26. Hsu HC, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol*. 2008 Feb;9(2): 166-75. Epub 2007 Dec 23.
27. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1272-81. doi: 10.1002/art.38376.
28. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
29. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2017. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):4-10. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2017. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(1):4-10. (In Russ.)].
30. Van Der Fits L, Van Der Wel LI, Laman JD, et al. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol*. 2004 Jan; 122(1):51-60.
31. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol*. 1991 Nov;125(5):463-5.
32. Feng X, Wu H, Grossman JM, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep; 54(9):2951-62.
33. Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1012-9. doi: 10.1177/0961203310371161.
34. Shibata S, Tada Y, Kanda N, et al. Possible roles of IL-27 in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4): 1034-9. doi: 10.1038/jid.2009.349. Epub 2009 Nov 19.
35. Kido M, Takeuchi S, Sugiyama N, et al. T cell-specific overexpression of interleukin-27 receptor α subunit (WSX-1) prevents spontaneous skin inflammation in MRL/lpr mice. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1214-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10244.x. Epub 2011 May 17.
36. Tojo G, Fujimura T, Kambayashi Y, Aiba S. Systemic lupus erythematosus accompanied by psoriasis induces IL-27-Producing cells in both affected areas of the skin. *Case Rep Dermatol*. 2012 May;4(2):181-5. doi: 10.1159/000342803. Epub 2012 Aug 30.
37. Клюквина НГ. Системная красная волчанка у мужчин. Русский медицинский журнал. 2014;22(28):2012-4. [Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus in men. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(28):2012-4. (In Russ.)].
38. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):60-9. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
39. Wielosz E, Majdan M, Zychowska I, Jeleniewicz R. Coexistence of five autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Case Rep Dermatol*. 2012 May; 4(2):181-5. doi: 10.1159/000342803. Epub 2012 Aug 30.

Поступила 21.06.2018

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.

Уважаемые читатели!

Методы молекулярной фармакологии используются сегодня во всем мире. Они востребованы в клинической медицине, поскольку позволяют получить более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, более точно прогнозировать эффективность терапии и риск развития побочных эффектов.

В статье, которую мы предлагаем Вашему вниманию, представлены результаты молекулярно-фармакологического анализа молекулы глюкозамина сульфата, который используется в терапии заболеваний суставов, в том числе остеоартрита, а также при коморбидных заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением.

Возможно, исследования из области молекулярной фармакологии сложны для восприятия клинициста, тем не менее они отражают современное направление клинической фармакологии.

Редакция

Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний¹

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Лила А.М.², Наумов А.В.³, Сорокина М.А.⁴, Рудаков К.В.¹

¹Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление», РАН, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия; ⁴НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

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

⁴117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Постгеномный анализ эффектов действующих веществ лекарств подразумевает оценку влияния соответствующих молекул на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом). В статье представлены результаты применения современных хемоинформационных подходов к постгеномному анализу эффектов глюкозамина сульфата (ГС). Основным результатом исследования является установление синергического действия ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. В частности, ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB (NFKB2, TNFRSF1B, PYCARD, TRAF2, TNFSF12 и др.), но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB (CD44, TLR4, ICAM1, NF-κB, JAK/STAT и др.). Комплексное противовоспалительное действие ГС, снижающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их эффекты в отношении клеток, является патогенетическим при лечении не только остеоартрита, но и коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением.

Ключевые слова: молекулярно-фармакологический анализ; глюкозамина сульфат; Сустагарт® Артро; остеоартрит; коморбидность.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129–136.

The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities

Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.¹, Lila A. M.², Naumov A. V.³, Sorokina M. A.⁴, Rudakov K. V.¹

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

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

⁴Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia

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

⁴1, Samory Mashela St., Moscow 117997

Postgenomic analysis of the effects of active ingredients of drugs involves the evaluation of the effects of relevant molecules on the transcription of genes (transcriptomes), on the changes in the activity of proteins (proteomes), and on the activity of molecular cascades (reactomes). The paper gives the results of applying the current chemoinformational approaches to the postgenomic analysis of the effects of glucosamine sulfate (GS). The main result of the investigation is to simultaneously establish the synergistic effect of GS on transcriptomes, proteomes, and reactomes. In particular, GS assists in reducing not only the transcription of genes involved in the NF-κB proinflammatory signaling cascade (NFKB2, TNFRSF1B, PYCARD, TRAF2, TNFSF12, etc.), but also the activity of proteomic proteins that transmit a signal at different levels of the NF-κB cascade (CD44, TLR4, ICAM1, NF-κB, JAK/STAT, etc.). The complex anti-inflammatory effect of GS in reducing the synthesis of proinflammatory cytokines and weakening their effects on the cells is pathogenetic in the treatment of not only osteoarthritis, but also comorbidities accompanied by chronic inflammation.

¹Печатается с сокращениями.

Keywords: molecular pharmacological analysis; glucosamine sulfate; Sustagard® Arthro; osteoarthritis; comorbidity.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129–136.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136

Коморбидные состояния, т. е. одновременное наличие у пациента нескольких заболеваний, представляют серьезную проблему для современной терапии. Рассмотрение таких патологических состояний как «независимых друг от друга» неизбежно приводит к полипрагмазии и увеличению побочных эффектов лекарств, тем самым отягощая протекание болезней цивилизации [1].

В ряде случаев причиной коморбидных состояний может являться дефицит тех или иных микронутриентов. Например, в крупномасштабном российском исследовании пациентов многопрофильных стационаров (n=2000, возраст 18–90 лет) было показано, что недостаточность магния (<0,8 ммоль/л в плазме крови) соответствует достоверному повышению риска таких коморбидных состояний, как E66. Ожирение (МКБ-10), R56.8. Судороги, I63.0. Ишемический инфаркт мозга, I10. Эссенциальная первичная гипертензия, E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная и др. [2].

Однако в случае конкретных пациентов далеко не всегда можно свести наличие коморбидных заболеваний только к микронутриентному дефициту. Одной из типичных причин коморбидных состояний является повышенный уровень системного хронического воспаления. Хорошо известно, что ускоренное старение соединительной ткани и заболевания с преимущественным вовлечением в воспалительный и дегенеративный процесс суставов (т. е. связок, капсулы, периартикулярных мышц, субхондральной части кости, синовии) значительно чаще встречаются у пациентов с коморбидной патологией. Так, риск возникновения остеоартрита (ОА) у пациента с травмой сустава в анамнезе многократно выше, а при сочетании травмы сустава и таких дополнительных факторов, как возраст старше 60 лет, ожирение и любой воспалительный очаг в организме, он приближается к 100% [3]. Риск развития ОА при артериальной гипертензии (АГ) возрастает на 55,2%, при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта — на 22%, при сахарном диабете (СД) — на 17%, при ишемической болезни сердца (ИБС) — на 12,9% [4]. Анализ встречаемости ОА у 40 118 мужчин 18–59 лет показал, что сильными предикторами его развития в локтевом суставе были повышенный индекс массы тела, высокое систолическое артериальное давление и сниженная сила мышц при сгибании локтя [5].

Взаимодействия между коморбидными состояниями не всегда оказываются очевидными. Например, ожирение (особенно лептин-зависимое), АГ, ИБС, СД и, разумеется, травма сустава — общеизвестные коморбидные состояния для ОА. В то же время депрессия, суицидальное поведение, синдром сухого глаза, деструкция стекловидного тела, рак легких или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) были установлены как значимые коморбидные ОА заболевания совсем недавно. В уже упомянутом исследовании встречаемости ОА выявлено, что ОА сопутствует раку легкого и ХОБЛ [5]. При ретроспективном анализе популя-

ции пенсионного возраста (n=959 881) в США показано, что синдром сухого глаза наиболее тесно связан с ОА (относительный риск, ОР 1,97; 95% доверительный интервал, ДИ 1,96–1,98) [6]. Хронические ревматические заболевания и ОА характеризуются не только воспалением, но и болью. Хроническая боль при ОА коморбидна депрессии и суицидальному поведению [7].

Клинические исследования, направленные на изучение состояний, сочетающихся с ОА (включая микроэлементные и генетические факторы), позволяют получить результаты, крайне необходимые для повышения эффективности комплексной терапии, в частности для назначения лекарственных средств (ЛС). Такой подход может быть существенно дополнен анализом молекулярной фармакологии действующих начал ЛС.

В настоящей работе представлены результаты молекулярно-фармакологического анализа молекулы ГС (действующее вещество препарата Сустагард® Артро субстанции Биоиберики С.А.У. Испания), который используется в терапии заболеваний суставов, в том числе ОА. Наиболее современным подходом к рассмотрению комплексных эффектов ЛС является постгеномный анализ, при котором оценивается воздействие ЛС не только на отдельные таргетные белки, но и на геном (совокупность *всех* генов данного организма), транскриптом (совокупность *всех* мРНК, синтезируемых в ходе экспрессии генома), протеом (совокупность *всех* белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), метаболом (совокупность *всех* метаболитов, найденных в клетках и жидкостях данного организма) и реактом (совокупность *всех* химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма). Воздействие ЛС на геном, транскриптом, протеом, метаболом и реактом изучается постгеномной фармакологией (рис. 1).

Настоящее исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии — хемо-реактомного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого ЛС мимикрирует под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному ЛС эффекты (как желательные, так и нежелательные) [8]. Анализ фармакологических «возможностей» ГС был проведен на основе хемоинформационного подхода. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [9–13].

Исследование включило три взаимодополняющих хемоинформационных подхода: 1) хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы ГС (воздействие на транскриптом человека); 2) хемопротеомный анализ молекулы ГС (воздействие на протеом) и 3) хемо-реактомный анализ молекулы ГС (воздействие на реактом) [14]. Далее последовательно рассмотрены результаты каждого подхода.

Хемотранскриптомный анализ молекулы ГС

Анализ проводился по отношению к фибробластам линии FIBRNPC (инкубация в течение 24 ч) и показал достоверные дозозависимые эффекты ГС на транскрипцию 6535 из 12 700 аннотированных генов человека. Достоверные изменения транскрипции ($p < 0,05$ по t-тесту, коэффициент корреляции $> 0,50$, изменение транскрипции $> 5\%$ на 1 мкмоль ГС) были показаны для 4431 генов: экспрессия 2634 генов снизилась (список—), а экспрессия 1797 генов повысилась (список+).

В ходе проведения системно-биологического анализа этих двух списков генов (список— и список+) были выявлены различия во встречаемости ключевых слов в описаниях генов (данные UNIPROT), функциональных категорий генов/белков по номенклатуре GO (Gene Ontology), различных кофакторов, экспрессии генов, ассоциированных с генами заболеваний, и различия во встречаемости элементов реактома человека. На рис. 2. приведены ключевые слова, для которых установлены достоверные различия во встречаемости в аннотациях генов, экспрессия которых достоверно изменялась под воздействием ГС.

Представленные на рис. 2 результаты анализа указывают на важный факт: ГС может в существенной мере снижать экспрессию генов, вовлеченных в процесс деления клетки (ключевые слова: митоз, хроматин, гистон, нуклеосома, микротрубочки, шпиндель, или так называемое митотическое веретено, метафаза, CDK1, АТФ-зависимые процессы), транскрипцию (мРНК, транскрипты, сплайсинг, АТФ-зависимые процессы), апоптоз (апоптоз, p53, TP53) и процессы воспаления (цитокины, цитокинез, лейкоциты). В то же время ГС повышает экспрессию генов переработки жиров и углеводов (липиды, липогенез, холин, гепатоциты, PPARA, глюкоза), генов, поддерживающих сердечно-сосудистую функцию (гипоксией индуцированный фактор HIF, ретиноиды), выживание нейронов (глия, NGF, цАМФ, нейромедиаторы).

Анализ с использованием функциональной аннотации генов по международной номенклатуре GO показал, что ГС существенно снижал экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления (100 генов), и генов, вовлеченных в деление клетки (66 генов). Уменьшение экспрессии этих групп генов соответствует «стратегической» подготовке фибробластов, во-первых, к снижению воспаления и, во-вторых, к переходу в состояние энергосбережения (так как процесс деления клеток энергоемок и на его поддержание может расходоваться до 50–60% синтезируемого в клетке АТФ). ГС также модулировал экспрессию генов фибробластов, вовле-

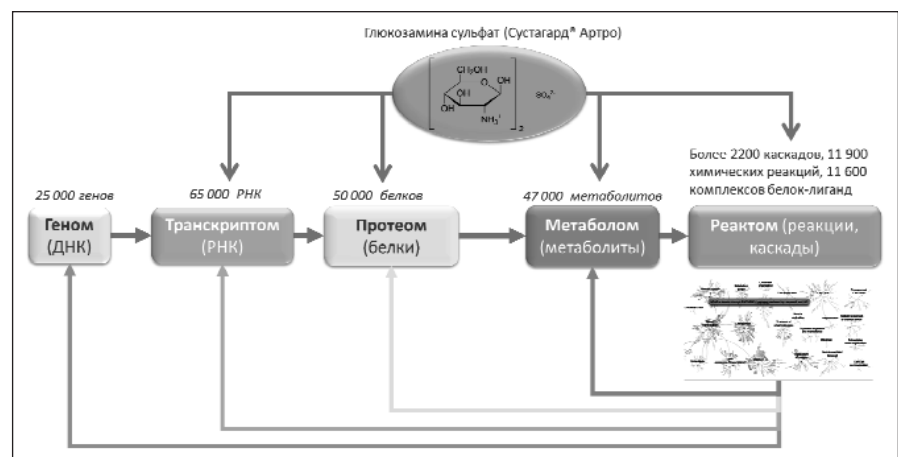


Рис. 1. Фармакологическая активность ГС в постгеномной парадигме



Рис. 2. Ключевые слова и изменения экспрессии генов, вызываемые ГС (по результатам хемотранскриптомного анализа). Различия во встречаемости всех указанных ключевых слов были достоверными ($p < 0,05$, тест χ^2) при сравнении списка 2634 генов, экспрессия которых снизилась (список—), и списка 1797 генов, экспрессия которых повысилась (список+)

ченных в восстановление хряща и кости (повышена экспрессия 188 генов).

Известно, что недифференцированные линии фибробластов являются клетками-предшественниками хондроцитов и остеоцитов. В связи с этим транскриптомы фибробластов, хондроцитов и остеоцитов весьма схожи, так что результаты хемотранскриптомного анализа фибробластов в общих чертах применимы ко всему семейству клеток, дифференцированных от фибробластов. Поэтому воздействие ГС на транскриптом фибробластов охватывает и узкоспециализированные ткани (хрящ, синовию, кость) и всю соединительнотканную систему организма.

Нарушенное состояние метаболизма соединительной ткани (недифференцированная дисплазия соединительной ткани, нДСТ) — один из важных факторов возникновения коморбидной патологии. Действительно, клинико-морфологические проявления нДСТ необычайно разнообразны: скелетные изменения, нарушения строения хряща, склонность к вывихам суставов, гиперэластичность и предрасположенность к травматизации кожи, расширение и варикозная болезнь вен, склонность к бронхолегочным, кардиова-

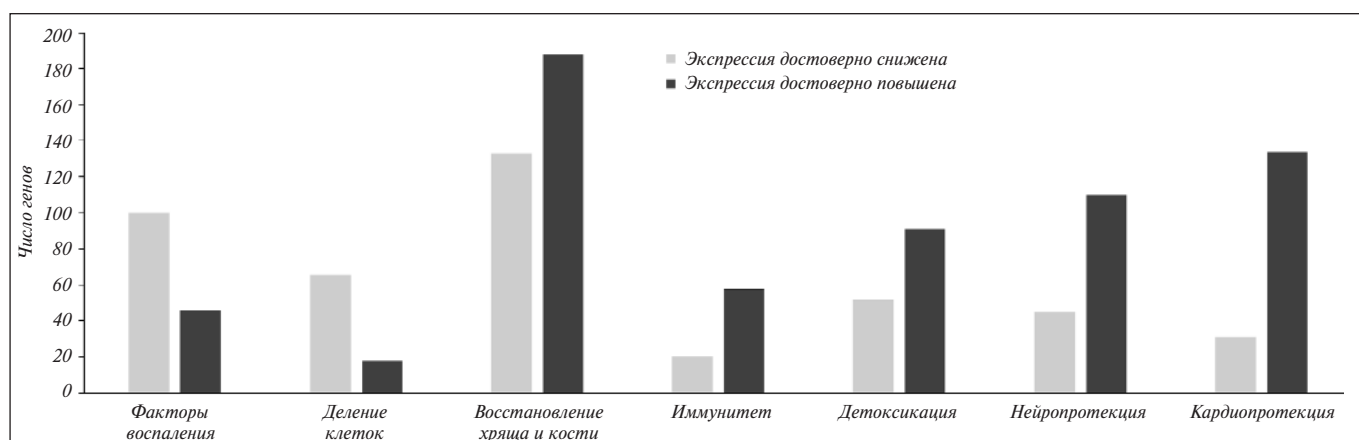


Рис. 3. Число генов, транскрипция которых дозозависимо изменялась под воздействием ГС (результаты хемотранскриптомного анализа)

скулярным (аневризма, пороки клапанов, в том числе пролапс митрального клапана) и реноваскулярным заболеваниями, дистопии внутренних органов и др. [15].

Соответственно, состояние транскриптома фибробластов является важным фактором, определяющим формирование и прогрессирование коморбидной патологии. При этом важно, что ГС не только оказывал противовоспалительное и энергосберегающее действие на фибробласты, но и способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в поддержание кардиопротекции (134 генов), нейропротекции (110 генов), детоксикации (91 ген) и антивирусного/антибактериального им-

мунитета (58 генов; рис. 3). Все эти направления действия ГС на транскриптом соответствуют патогенетическому влиянию на коморбидную патологию, обусловленную хроническим воспалением и НДСТ.

Одним из важнейших эффектов ГС в отношении транскриптома является преимущественное снижение экспрессии генов, вовлеченных в осуществление биологического действия провоспалительного фактора NF-κB (см. таблицу).

Хемотранскриптомные оценки изменений транскрипции показывают, что для большинства перечисленных генов (*PYCARD*, *UBC*, *TRAF2*, *BIRC2*, *NFKB2*, *TNFRSF1B*,

Гены, вовлеченные в осуществление биологических эффектов провоспалительного фактора NF-κB, экспрессия которых достоверно изменяется под действием ГС (по данным хемотранскриптомного анализа)

ИЭ, %	Ген	Белок	Функция
-0,19058	<i>PYCARD</i>	PYCARD – домен	Способствует апоптозу, активации каскада NF-κB
-0,13493	<i>UBC</i>	Убиквитин С	Протеосомная деградация белков, активация NF-κB
-0,11051	<i>TRAF2</i>	Фактор 2, связанный с рецептором ФНО	Активация NF-κB через EIF2AK2
-0,10775	<i>BIRC2</i>	Белок, содержащий повтор IAP-2	Убиквитин-белковая лигаза, регулирующая передачу сигналов через NF-κB
-0,09837	<i>NFKB2</i>	NFKB2 В-клеток	Провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB
-0,07458	<i>TNFRSF1B</i>	Рецептор SF1B	Рецептор ФНОα
-0,05374	<i>PSMD10</i>	Просома 26S, не-АТФазная	Ускорение транспорта NF-κB в ядро
-0,05321	<i>TNFSF12</i>	ФНО-подобный лиганд SF12	Индукция апоптоза, активация NF-κB, повышение секреции ИЛ8
-0,05039	<i>RPS27A</i>	Рибосомальный белок S27a	Активация NF-κB
0,055537	<i>TNFRSF17</i>	Рецептор TNFRSF17	Повышение выживаемости В-клеток, активация NF-κB
0,058557	<i>IL25</i>	ИЛ25	Активация NF-κB, продукции провоспалительного ИЛ8
0,060288	<i>CHUK</i>	CHUK-киназа	Подавление фосфорилирования NF-κB, активация NF-κB
0,071002	<i>CD28</i>	CD28-лиганд	Стимуляция Т-клеток, усиление опосредованной CD40L активации NF-κB, киназ MAPK8 и PAK2 в Т-клетках
0,081936	<i>ADAM17</i>	Металлопептидаза ADAM17	Усиление созревания ФНОα

Примечание. ИЭ – изменение экспрессии на 1 мкмоль ГС. Гены расположены по возрастанию процента ИЭ. ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин.

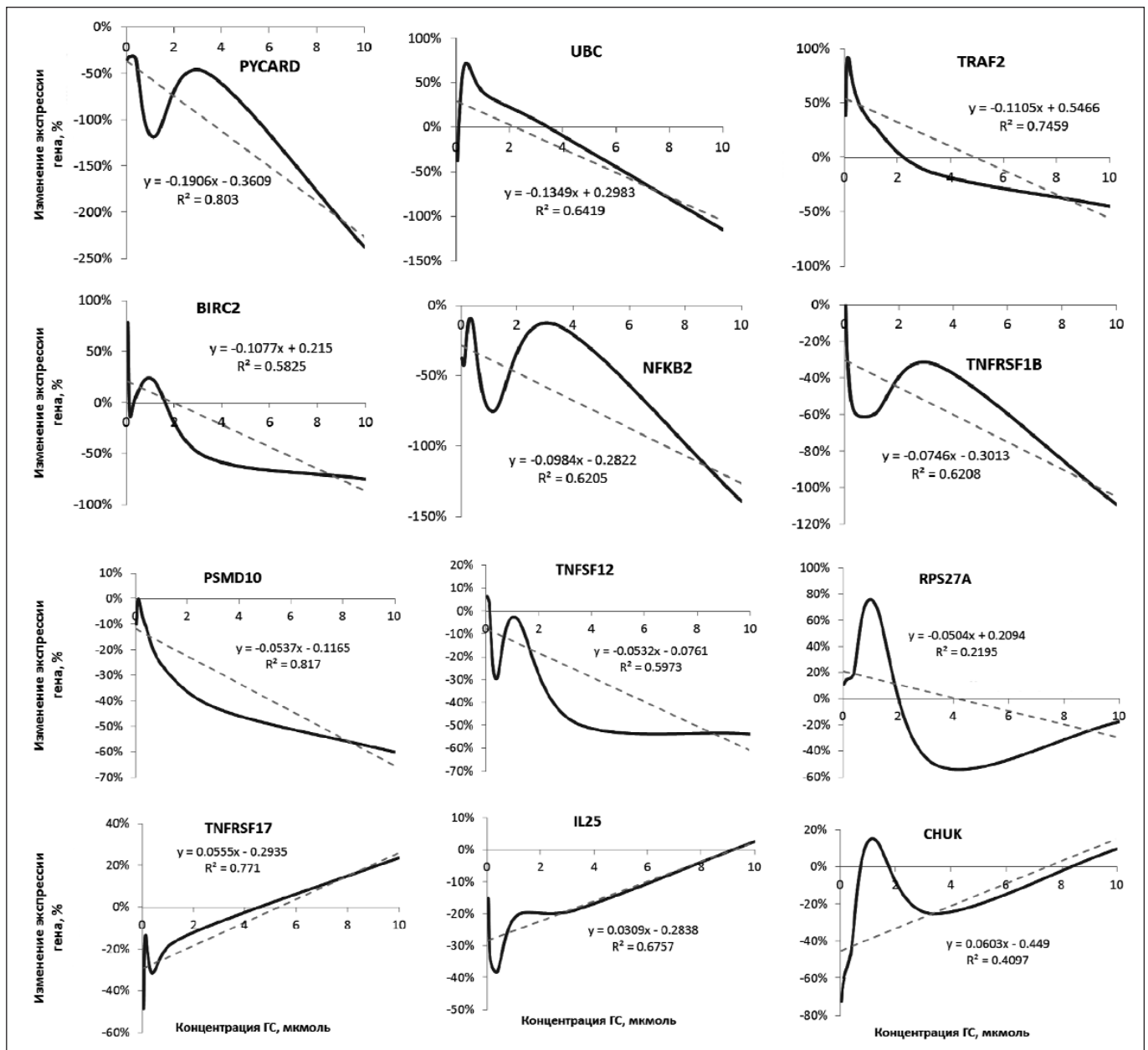


Рис. 4. Примеры дозозависимого ИЭ генов, вовлеченных в регуляцию каскада NF-κB, при воздействии ГС на фибробласты линии FIBRNPС (результаты хемотранскриптомного анализа). Графики упорядочены в соответствии с процентом ИЭ на 1 мкмоль ГС. Приведены регрессионные уравнения и значения квадратов коэффициента корреляции

PSMD10, *TNFSF12*, *RPS27A*) отмечалось значительное дозозависимое снижение экспрессии (на 5–19% на 1 мкмоль/л ГС), в то время как экспрессия остальных генов (*TNFRSF17*, *IL25*, *CHUK*, *CD28*, *ADAM17*) несколько повышалась (на 5,5–8,19% на 1 мкмоль/л ГС; см. рис. 4 и таблицу).

Под воздействием ГС наиболее значительно снижалась транскрипция генов, непосредственно вовлеченных в активацию каскада NF-κB (гены *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12*, *TNFRSF1B*, *PSMD10*, *RPS27A*, в том числе гена *NFKB2*, кодирующего сам провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB). Среди перечисленных генов указаны гены рецепторов ФНОα (*TNFRSF1B*, *TNFSF12*), которые активи-

руют ранние стадии передачи сигнала по каскаду NF-κB, и ген *PSMD10*, кодирующий белок, который ускоряет транспорт активированного белка NF-κB в ядро. Кроме того, снижалась транскрипция генов убиквитина (*UBC*) и *BIRC2*, участвующих в протеасомной деградации белков, принципиально необходимой при активации каскада NF-κB [16]. Описанные изменения в транскрипции генов под действием ГС соответствуют усилению его противовоспалительной эффективности и влияния на уровне протеома и реактома, что указывает на перспективы использования ГС у пациентов с несколькими коморбидными состояниями, ядром которых является хроническое асептическое воспаление.

Результаты хеомпротеомного анализа молекулы ГС

Проведенный систематический анализ воздействия ГС на протеом позволил выделить ключевые таргетные белки ГС, участвующие в *метаболизме внеклеточного матрикса соединительной ткани, воспалительном ответе, модуляции передачи сигнала от факторов роста*. Как показал анализ, среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 540 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли), среди которых было 40 белков метаболизма ГС. С учетом результатов системно-биологического анализа этого массива белков посредством метода функционального связывания [8] было выделено 15 потенциальных таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются его основные фармакологические эффекты. Среди этих белков особенно важными, на наш взгляд, являются следующие:

- *рецептор CD44* — рецептор хондроитина сульфата (ХС)/гиалуроновой кислоты, активирует усвоение ХС и гиалуронана (ГС активирует CD44);
- *матриксные металлопротеиназы (ММП) 1, 3, 24* — деградируют соединительнотканную основу хряща и связок (ГС ингибирует эти белки);
- *рецептор CD97* — активирует лейкоциты (ГС ингибирует CD97);
- *провоспалительные цитокины ИЛ6, ИЛ1 α , ИЛ8, ИЛ17 δ* (ГС снижает уровни этих цитокинов).

При протеомном анализе установлено, что ГС взаимодействует с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов и затем подавляет образование активной формы фактора NF- κ B. Кроме того, ГС также воздействует на цитокинный сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность интерферона. Таким образом, воздействуя на хондроциты пациентов с ОА, ГС, как и ХС, является не только «строительным материалом» для хряща, оказывая синергический эффект с молекулами ХС и усиливая синтез компонентов соединительной ткани хряща, но и снижает активность процессов деградации этой вновь образованной ткани. При этом ГС начинает действовать намного раньше, чем ХС, что сопровождается быстрым противовоспалительным и противоболевым эффектом.

В соответствии с результатами биоинформационного анализа протеома основным молекулярным механизмом противовоспалительного действия ГС является *ингибирование транслокации внутрь клеточного ядра фактора NF- κ B* — одного из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток. В норме NF- κ B практически не связывается с ДНК хондроцитов, и поэтому сигнальные каскады воспаления в ткани хряща не активируются. В экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита связывание NF- κ B с ДНК значительно увеличивалось [17]. Кроме того, активация молекулой ГС рецептора CD44 приводит к снижению избыточного уровня ММП, в том числе за счет регуляции транскрипции соответствующих генов.

В эксперименте показано, что ГС и ХС действительно снижают уровни биомаркеров воспаления ИЛ1, ИЛ6 и СРБ [18]. На культуре остеоартритических хондроцитов ГС дозозависимо и достоверно ингибировал активность фактора NF- κ B и транслокацию обоих типов субъединиц NF- κ B (p50 и p65) внутрь клеточного ядра. При этом противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены на фоне стимулирования клеток провоспалительным ИЛ1 β . Параллельно

но ГС подавлял экспрессию гена *COX2*, кодирующего фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), синтез самого белка ЦОГ2 и синтез простагландина Е₂. При этом не отмечено влияния ГС на уровень белка ЦОГ1 [19].

Таким образом, ГС способствует снижению как транскрипции генов, кодирующих белки провоспалительного сигнального каскада NF- κ B, так и активность самих белков этого сигнального каскада. Далеко не каждое ЛС обладает таким синергизмом, когда молекула ЛС оказывает надлежащее «тактическое» действие на протеом и «стратегическое» действие на транскриптом фибробластов. Например, некоторые противоопухолевые средства *ингибируют* транскрипцию генов, ассоциированных с ростом опухолей (что и обуславливает основной фармакологический эффект молекул). И одновременно те же молекулы ингибируют многочисленные белки протеома, что приводит к тяжелым побочным явлениям.

Противовоспалительное действие ГС на уровне и транскриптома, и протеома подтверждается высокой клинической эффективностью ГС при ОА [20], причем без возникновения нежелательных реакций [21]. Хотя доказательная база для ГС в настоящее время ограничена только терапией ОА, его противовоспалительное действие посредством ингибирования каскада NF- κ B указывает на фундаментальные перспективы использования ГС в терапии коморбидных ОА патологий.

Хеомреактомный анализ молекулы ГС

Хеомтранскриптомный и протеомный анализ позволил установить, что ГС воздействует на процессы воспаления, подавляя продукцию фактора NF- κ B. Хеомреактомный анализ молекулы ГС [16] указал и на ряд других механизмов противовоспалительного действия ГС. В результате хеомреактомного анализа ГС были получены оценки более 4500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека. Данные активности были разделены на пять подразделов: 1) *ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов*; 2) *ингибирование эффектов фактора NF- κ B и ФНО α* ; 3) *противовоспалительное действие на клетки в культуре по отношению к различным цитокинам*; 4) *ингибирование различных ММП*; 5) *вазодинамическое и антидиабетическое действие на клетки в культуре*.

В частности, хеомреактомный анализ определил, что ГС является слабым ингибитором ЦОГ2 — важнейшего таргетного белка всех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). ГС ингибировал ЦОГ2 всего на 13,5% (константа ингибирования, $IC_{50}=2006$ нМ), в то время как ингибирование ЦОГ2 у НПВП гораздо более выражено (35–90%). Воздействие ГС на метаболизм лейкотриенов более многогранно, чем на ЦОГ2. Так, ГС в значительной мере подавляет синтез фермента арахидонат-15-липоксигеназы (на 41%, $IC_{50}=348$ нМ), что сравнимо с эффектами большинства НПВП (62–65%). В то же время исследованные НПВП гораздо более эффективно могут ингибировать другие белки лейкотриенового метаболизма: арахидонат-12-липоксигеназу (0,7–73%), арахидонат-5-липоксигеназу (40–64%) и лейкотриеновый В4-рецептор 1 (0,9–24%) [14].

Результаты дифференциального хеомреактомного анализа эффектов ГС и НПВП показали, что описанные выше молекулярно-фармакологические эффекты ГС существен-

но дополняются основным действием всех НПВП — ингибированием ЦОГ2 и метаболизма лейкотриенов [14]. Помимо указания на дополнительные молекулярные механизмы противовоспалительного действия молекулы ГС, дифференциальный хемореактомный анализ ГС и 7 НПВП (декскетопрофен, диклофенак, кеторолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикокиб) также указал на перспективные синергические комбинации ГС с НПВП. Анализ полученных результатов с использованием разработанной балльной шкалы позволил установить, что наиболее подходящими синергистами для ГС являются декскетопрофен и в несколько меньшей степени кеторолак [14]. Существование очевидного синергизма между ГС и НПВП также открывает важные направления для лечения коморбидной ГС патологии.

Результаты хемореактомного, хемопротеомного и хемотранскриптомного анализа ГС свидетельствуют о существенном ингибировании ГС фактора NF-kB (на $42 \pm 27\%$ в Т-лимфоцитах человека при концентрации ГС 100 мкМ, $IC_{50} = 151 \pm 149$ нМ), что сравнимо с эффектами НПВП ($56-71\%$, $IC_{50} = 187-995$ нМ). Напомним, что более высокое значение IC_{50} соответствует более слабому ингибированию. Также, ГС подавлял экспрессию ФНО α , вызываемую бактериальными липополисахаридами ($21 \pm 20\%$, $IC_{50} = 113 \pm 97$ нМ), причем величина этого эффекта была сопоставима с таковой всех изученных в данном исследовании НПВП ($21-40\%$, $IC_{50} = 39-170$ нМ). ГС и НПВП также ингибировали секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ИЛ6,

активность MAP-киназы p38 (обеспечивающей секрецию ФНО α) и активность ММП ADAM17 (трансформирующей неактивный пробелок ФНО α в активную форму ФНО α). Все эти противовоспалительные эффекты ГС на уровне реактома способствуют быстрому (несколько часов) снижению воспаления при приеме ГС.

Закключение

Постгеномный анализ эффектов действующих веществ ЛС подразумевает оценку их влияния на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом). В статье представлены результаты применения современных хемоинформационных подходов к постгеномному анализу эффектов ГС (Сустагарт® Артро). Основным результатом исследования является установление синергического действия ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. В частности, ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-kB (*PYCARD*, *TRAF2*, *NFKB2*, *TNFRSF1B*, *TNFSF12*, *CD28*, *ADAM17* и др.), но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-kB (*CD44*, *TLR4*, *ICAM1*, *NF-kB*, *JAK/STAT* и др.). Комплексное противовоспалительное действие ГС, уменьшающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их влияние на клетки, является патогенетическим при лечении не только ОА, но и коморбидных состояний, сопровождающихся хроническим воспалением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с.
2. Громова ОА, Торшин ИЮ. Magnii i «bolezni tsivilizatsii» [Magnesium and «diseases of civilization»]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p.]
3. Громова ОА, Торшин ИЮ. Magnii i «bolezni tsivilizatsii» [Magnesium and «diseases of civilization»]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p.]
4. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):115-29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium — a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115-29. (In Russ.)].
5. Jimenez G, Cobo-Molinos J, Antich C, Lopez-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63-83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.
6. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ, Крассюков ПА, Чубаров ТВ. Современные тенденции терапии остеоартроза у коморбидных пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(28):2025-7. [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Krasnyukov PA, Chubarov TV. Current trends in the treatment of osteoarthritis in comorbid patients. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(28):2025-7. (In Russ.)].
7. Magnusson K, Turkiewicz A, Timpka S, Englund M. Prediction of midlife hand osteoarthritis in young men. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Aug;26(8):1027-1032. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.010. Epub 2018 May 21.
8. Lee CJ, Levitt RC, Felix ER, et al. Evidence that dry eye is a comorbid pain condition in a U.S. veteran population. *Pain Rep*. 2017 Nov 20;2(6):e629. doi: 10.1097/PR9.0000000000000629. eCollection 2017 Nov.
9. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review. *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(4):537-548. doi: 10.1007/s00296-017-3909-9. Epub 2017 Dec 20.
10. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
11. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014; 24(1):11-23.
12. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: part 2. local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208.
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;(13): 95-104. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemical and information analysis of orotic acid molecule indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of magnesium ligand. *Farmateka*. 2013;(13):95-104. (In Russ.)].
14. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.
15. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011;21(4): 652-62.
16. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и не-

стероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2):36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43

15. Громова ОА, Торшин ИЮ. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. Кардиология. 2008;(10):57–64. [Gromova OA, Torshin IYu. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya*. 2008;(10):57–64. (In Russ.)].

Поступила 5.11.2018

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.

16. Samuel T, Okada K, Hyer M, et al. cIAP1 Localizes to the nuclear compartment and modulates the cell cycle. *Cancer Res*. 2005 Jan 1;65(1):210–8.

17. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1474–83. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.002. Epub 2008 May 23.

18. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299–306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.

19. Largo R, Alvarez-Soria MA,

Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290–8.

20. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun; 67(6):585–94. doi: 10.1111/ijcp.12115.

21. Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun; 39(6):1080–7. Epub 2005 Apr 26.