

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., Москва, Россия
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия
Т.А. Раскина, д.м.н., Кемерово, Россия
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак, д.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.Г. Гроппа, д.м.н., Кишинев, Молдова
А.И. Дубиков, д.м.н., Владивосток, Россия
Е.И. Бялик, д.м.н., Москва, Россия
И.А. Зборовская, д.м.н., Волгоград, Россия
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия
К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия
Н.А. Мухин, академик РАН, Москва, Россия
С.Е. Мясоедова, д.м.н., Иваново, Россия
Б.Ф. Немцов, д.м.н., Киров, Россия
С.Ш. Сулейманов, д.м.н., Хабаровск, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль
А. Баланеску, профессор, Румыния
Е. Кухарж, профессор, Польша
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан
И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

D.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

ASSOCIATE EDITORS

L.G. Groppa, MD, DSc, Chisinau, Moldova
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia
T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia
L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia
N.A. Mukhin, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russia
S.Ye. Myasoyedova, MD, DSc, Ivanovo, Russia
B.F. Nemtsov, MD, DSc, Kirov, Russia
S.Sh. Suleimanov, MD, DSc, Khabarovsk, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel
A. Balanesku, MD, Romania
E. Kucharz, MD, PhD, Poland
G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan
I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:

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

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>

в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

на сайте НИИР РАМН: <http://rheumatology.beweb.ru/doctor/zhurnaly/sr/>

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 «Почта России»: 70678

Современная
ревматология.
2015;(1):1–92

Отпечатано
в типографии
«Деком»

Тираж 3000 экз.

1 '15

С О Д Е Р Ж А Н И Е

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В.,
Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б.,
Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р.

Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике»	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гайдукова И.З., Акулова А.И., Апаркина А.В., Ребров А.П.

Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?	24
---	----

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А.,
Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.

Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом	31
--	----

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

Особенности аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола	35
--	----

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

Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения	39
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г.

Склеромикседема в сочетании с дерматомиозитом и парапротеинемией (описание случая)	44
--	----

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Щербина А.Ю.

Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога	48
--	----

Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С.,
Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Часнык В.Г.

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями	55
---	----

Федоров Е.С., Салугина С.О., Соболева М.К.

Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции	60
---	----

Салугина С.О., Федоров Е.С., Захарова Е.Ю., Евсикова М.Д.

Семейный случай синдрома Muckle–Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом	66
---	----

ОБЗОРЫ

Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения)	72
--	----

Олюнин Ю.А.

Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний	78
---	----

Каратеев Д.Е.

Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита	84
--	----

C O N T E N T S

CLINICAL GUIDELINES

*Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T.,
Chichasova N.V., Alekseeva L.I., Karpov Yu.A., Evseev M.A.,
Kukushkin M.L., Danilov A.B., Vorobyeva O.V., Amelin A.V.,
Novikova D.S., Drapkina O.M., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R.*

Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice»	4
--	---

ORIGINAL STUDIES

Gaidukova I.Z., Akulova A.I., Aparkina A.V., Rebrov A.P.

Diagnosis of spondyloarthritis: should we need new criteria?	24
--	----

*Gubar E.E., Dubinina T.V., Demina A.B., Rumyantseva O.A.,
Urumova M.M., Shubin S.V., Godzenko A.A.,
Smirnov A.V., Glukhova S.I., Erdes Sh.F.*

Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis	31
---	----

Rebrov A.P., Aparkina A.V., Gaidukova I.Z.

Specific features of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, in persons of different genders	35
--	----

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

Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years	39
--	----

CLINICAL OBSERVATIONS

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Guseva N.G.

Scleromyxedema concurrent with dermatomyositis and paraproteinemia: A case report	44
---	----

CHILDHOOD RHEUMATIC DISEASES

Shcherbina A.Yu.

Autoinflammatory diseases: An immunologist's view	48
---	----

*Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S.,
Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.*

Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases	55
---	----

Fedorov E.S., Salugina S.O., Soboleva M.K.

A familial case of TRAPS in a Russian population	60
--	----

Salugina S.O., Fedorov E.S., Zakharova E.Yu., Evsikova M.D.

A familial case of Muckle-Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab	66
--	----

REVIEWS

Smirnov A.V., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up)	72
--	----

Olyunin Yu.A.

Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases	78
--	----

Karateev D.E.

Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics	84
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике»

Ассоциация ревматологов России,
Российское общество по изучению боли,
Российская гастроэнтерологическая ассоциация,
Российское кардиологическое общество,
Ассоциация травматологов-ортопедов России,
Ассоциация междисциплинарной медицины,
Российская ассоциация паллиативной медицины

Коллектив авторов:

Каратеев А.Е. — д.м.н., заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем у пациентов с ревматическими заболеваниями ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Насонов Е.Л. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, президент Ассоциации ревматологов России, Москва, Россия;

Яхно Н.Н. — академик РАМН, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии НИЦ, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, директор Научно-образовательного клинического центра неврологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², президент Российского общества по изучению боли, Москва, Россия;

Ивашкин В.Т. — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, Москва, Россия

Чичасова Н.В. — д.м.н., профессор кафедры ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Алексеева Л.И. — д.м.н., руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБНУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России³, вице-президент Российского кардиологического общества, Москва, Россия;

Евсеев М.А. — д.м.н., профессор, заведующий 2-м хирургическим отделением ГБУ «Городская клиническая больница №52» ДЗ Москвы⁴, Москва, Россия;

Кукушкин М.Л. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»⁵, ответственный секретарь Российского общества по изучению боли, Москва, Россия;

Данилов А.Б. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Воробьева О.В. — д.м.н. профессор кафедры нервных болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Амелин А.В. — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России⁶, заведующий лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия;

Новикова Д.С. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой¹, Москва, Россия;

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России², Москва, Россия;

Копенкин С.С. — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России⁷, Москва, Россия;

Абузарова Г.Р. — д.м.н., руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным при ФГБНУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России⁸, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; ⁴123182, Москва, ул. Пехотная, 3; ⁵125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ⁶197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8;

⁷117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁸125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

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

Представлена новая редакция клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике», подготовленных Ассоциацией ревматологов России, Российским обществом по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Российским кардиологическим обществом, Ассоциацией травматологов-ортопедов России, Ассоциацией междисциплинарной медицины, Российской ассоциацией паллиативной медицины.

В нашей стране НПВП являются важнейшим и наиболее популярным классом анальгетиков. В отличие от мировой практики российские врачи достаточно редко рекомендуют парацетамол как препарат «первой линии» для купирования умеренной или сильной боли, отдавая предпочтение НПВП; использование опиоидных анальгетиков при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за жестких ограничений.

НПВП эффективны и удобны в использовании, однако они далеко не безопасны — прием этих препаратов в ряде случаев может приводить к развитию серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и др. Поэтому применение НПВП должно включать обязательный контроль нежелательных реакций, а выбор конкретного препарата для каждого клинического случая должен основываться на объективной оценке соотношения его эффективности и безопасности. В последние годы опубликованы свежие данные об использовании НПВП при различных заболеваниях, а на российском фармакологическом рынке появилось несколько новых представителей этой лекарственной группы.

Все это определило необходимость создания новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП. Они основаны на положениях, имеющих высокий уровень доказательности и подтвержденных результатами хорошо организованных клинических и масштабных популяционных исследований, а также их метаанализом.

Рекомендации предназначены для врачей всех специальностей.

Ключевые слова: клинические рекомендации; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; кардиоваскулярные осложнения; нефротоксичность; гепатотоксические реакции.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4–23.

Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice»

Association of Rheumatologists of Russia, Russian Pain Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Cardiology, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Association of Interdisciplinary Medicine, Russian Association of Palliative Medicine

Karateev A.E.¹, Nasonov E.L.¹, Yakhno N.N.², Ivashkin V.T.², Chichasova N.V.², Alekseeva L.I.¹, Karpov Yu.A.³, Evseev M.A.⁴, Kukushkin M.L.⁵, Danilov A.B.², Vorobyeva O.V.², Amelin A.V.⁶, Novikova D.S.¹, Drapkina O.M.², Kopenkin S.S.⁷, Abuzarova G.R.⁸

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁵Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

⁶I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁸P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;

³15A, Third Cherepkovskaya St., Moscow 121552;

⁴3, Pekhotnaya St., Moscow 123182;

⁵8, Baltiyskaya St., Moscow 125315;

⁶6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022;

⁷1, Ostrovityanov St., Moscow 117997;

⁸3, Second Botkinsky Proezd, Moscow 125284

The paper presents the new version of the clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» prepared by the Association of Rheumatologists of Russia, the Russian Pain Society, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Cardiology, the Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, the Association of Interdisciplinary Medicine, and the Russian Association of Palliative Medicine.

In our country, NSAIDs are the most important and most popular class of analgesics. Unlike global practice, Russian physicians rather rarely recommend paracetamol as a first-line drug to relieve moderate or severe pain, by giving preference to NSAIDs; the use of opioid analgesics for noncancers is minimized because of tight legal restrictions.

NSAIDs are effective and easy-to-use; however, they are far from safe; the administration of these medications may lead to serious gastrointestinal, cardiovascular, renal, and other complications in a number of cases. So the use of NSAIDs should be compulsorily monitored for adverse reactions and the choice of a specific drug for each clinical case should be based on the objective estimation of a ratio of its efficacy to safety.

In recent years, there have been fresh data on the use of NSAIDs for different diseases and a few novel representatives of this drug group have appeared on the Russian pharmacological market.

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

This all has necessitated a new version of the guidelines on the rational use of NSAIDs. These are based on the provisions that have high validity and have been confirmed by the results of well-organized clinical and large-scale population-based studies, as well as by their meta-analysis.

The guidelines are intended for physicians of all specialties.

Key words: clinical guidelines; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; cardiovascular events; nephrotoxicity; hepatotoxic reactions.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

Значение вопроса

НПВП – обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия: блокадой фермента цикло-оксигеназы (ЦОГ2) и снижением синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. НПВП – один из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Использование НПВП является неотъемлемой частью практики терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и др. Масштаб применения НПВП можно оценить по уровню продаж: за 2013 г. в нашей стране реализовано 103 777 084 упаковок этих препаратов.

НПВП эффективны и удобны в использовании, но могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Так, по данным российских и зарубежных исследований [1–4], не менее 40–50% случаев острых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, потребовавших эндоскопического или хирургического гемостаза, связаны с приемом НПВП.

Разработка методов действенного контроля этих осложнений, учитывая повсеместное использование НПВП, рассматривается ведущими мировыми экспертами и организаторами медицины как важная медицинская и социальная

задача. Главным элементом национальных и международных рекомендаций является структурированный подход к назначению НПВП, учитывающий клинические особенности заболеваний и фармакологические свойства конкретных препаратов этой группы.

В России имеются особенности назначения анальгетической терапии, которые определяют важность формирования таких рекомендаций. Так, в нашей стране отсутствует практика последовательного подхода к обезболиванию терапии, когда в качестве препарата первой линии при умеренной боли рекомендуется парацетамол. Российские врачи для купирования умеренной или сильной боли предпочитают сразу назначать более эффективные НПВП. Применение опиоидных анальгетиков (включая трамадол), которые в большинстве стран мира занимают позицию одного из важнейших классов анальгетиков, в России при неонкологических заболеваниях сведено к минимуму из-за серьезных административных ограничений. Кроме того, практически все НПВП, используемые в полной терапевтической дозе, являясь формально рецептурными средствами, доступны без рецепта. Это создает предпосылки для их бесконтрольного применения пациентами.

В России имеется исключительное разнообразие НПВП (19 непатентованных наименований). При этом активная рекламная компания, которую проводят фирмы-производители, и обилие не вполне достоверной информации могут создавать у врачей ошибочное представление о клинических достоинствах тех или иных НПВП.

Таблица 1. Градация рекомендаций и уровень доказательности, использованные при создании настоящих рекомендаций

Градация рекомендаций	Уровень доказательности	Источник
А	1	1a Систематические обзоры РКИ, выполненных на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов
		1b Отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий конфиденциальный интервал
		1c Отдельные РКИ, результаты которых имеют риск расхождения
В	2	2a Систематические обзоры когортных исследований
		2b Отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня
		2c Неконтролируемые когортные исследования
	3	3a Систематический обзор однотипных популяционных исследований случаев – контроль
		3b Отдельные исследования случаев – контроль
С	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня
В	5	Мнение экспертов или лабораторные данные

Примечание. РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Следует отметить недостаток объективных данных о реальной ситуации с лекарственными осложнениями, поскольку система централизованного сбора информации о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств, в том числе НПВП, работает недостаточно эффективно. При этом в России не проводились собственные эпидемиологические исследования реального риска развития серьезных осложнений на фоне приема различных НПВП.

Имеются проблемы и в системе последипломного образования, касающиеся, в частности, обучения практикующих врачей современным принципам ведения пациентов с хронической неонкологической болью. Это приводит к существенным ошибкам при проведении фармакотерапии НПВП: злоупотреблению инъекционными формами, использованию недостаточных или недопустимо высоких доз, слишком коротких или чрезмерно длительных курсов. Как показывают данные эпидемиологических исследований, отсутствие четких критериев оценки риска осложнений приводит к неоправданному назначению НПВП в профилактических целях и, напротив, к недостаточному их использованию у больных, которым они непосредственно показаны.

Все это определяет необходимость создания новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП, основанных на современных данных, полученных в ходе хорошо организованных клинических исследований, их метаанализе, а также данных масштабных популяционных исследований, имеющих высокий уровень доказательности. Градация рекомендаций и уровень их доказательности, использованные при создании настоящих рекомендаций, представлены в табл. 1.

Настоящие рекомендации содержат три раздела, в которых представлены основные положения, касающиеся эффективности НПВП, возможных осложнений при их использовании, а также методов профилактики этих осложнений.

Использование НПВП при разных заболеваниях и патологических состояниях может иметь особенности. Это касается длительности применения, целесообразности комбинации с другими препаратами, оценки эффективности лечения и др. Однако подходы к назначению НПВП, прежде всего рациональный выбор препарата с учетом необходимости профилактики возможных осложнений, имеют общий характер и должны соответствовать основным положениям, представленным в настоящих рекомендациях.

Классификация

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ2, но и ЦОГ1, играющую большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Эта особенность определяет существенное различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. Основные НПВП, применяемые в России, представлены в табл. 2.

Селективными ЦОГ2-ингибиторами (для которых в англоязычной литературе существует название «коксибы», от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») являются два препарата — целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских экспертов также рекомендует выделение препаратов с умеренной селек-

тивностью в отношении ЦОГ2 — мелоксикам и нимесулида. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Эффективность

Использование НПВП показано в качестве симптоматического обезболивающего средства при широком круге заболеваний и патологических состояний:

1. При острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата: остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит, неспецифическая боль в спине (НБС), подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.

2. Острые травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, связанной с повреждением или острым воспалением, в частности при стоматологических заболеваниях.

3. Боль в периоперационном периоде (как компонент анестезиологического пособия).

4. Почечная и билиарная колика.

5. Головная боль напряжения и мигрень.

6. Боль, связанная с онкологическими заболеваниями (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).

7. Боль при гинекологических заболеваниях, дисменорее.

Эффективность различных НПВП при использовании в адекватных дозах (средних и высоких терапевтических) не отличается. Это подтверждают данные многочисленных РКИ, в которых сопоставляли анальгетическое и противовоспалительное действие с-НПВП и н-НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [5–9]. Данный факт демонстрирует, например, оценка эффективности различных НПВП при ОА (табл.3).

Выраженность анальгетического и противовоспалительного действия НПВП в значительной степени определяется дозой препарата. Хотя эта зависимость не всегда носит линейный характер, тем не менее, применение более высоких доз может обеспечить более значительный обезболивающий эффект. В качестве примера можно привести оценку эффективности однократного приема целекоксиба 200 и 400 мг для купирования острой боли (метаанализ 10 РКИ, n=1785). Индекс NNT (number needed to treat — число больных, которых надо пролечить для получения одного эпизода улучшения >50% от исходного уровня) составил для этих доз 4,2 и 2,6; повторное обезболивание потребовалось через 6,6 и 8,4 ч соответственно [10]. Зависимость между дозой препарата и числом отмен из-за неэффективности была показана в метаанализе 10 РКИ, в которых эторикоксиб (n=2162) сравнивали с плацебо — ПЛ (n=974) у больных ОА. Так, при назначении эторикоксиба 30 мг терапия была прервана у 7,3% пациентов, 60 мг — у 3,6%, 90 мг — у 1,8%, 120 мг — у 0,9%, а при использовании ПЛ — у 16% [11].

Многие российские врачи считают, что в/м введение НПВП обеспечивает значительное преимущество в сравнении с их пероральным приемом — как по скорости наступления обезболивания, так и по его выраженности. Однако это представление опровергается данными клинических исследований [12–14]. Так, имеется систематический анализ данных 26 РКИ (n=2225), в котором сопоставляли результаты различных способов введения НПВП: в/в и в/м инъекций, в виде ректальных свечей, внутриваневого введения,

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

Таблица 2. НПВП, используемые в российской медицинской практике

Действующее вещество	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственные формы	Максимальная суточная доза, мг
Амтолметил гуацил	Найзилат	600	6–8	П/о	1800
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500–1000	4–6	П/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал	100–200	12	П/о, местные	200
Декскетопрофен	Дексалгин	12,5–25	4–6	П/о, в/м	75
Диклофенак	Вольтарен, диклонат, ортофен, раптен и др.	50–100	8–12	П/о, в/м, местные	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен, солпафлекс и др.	200–400	6–8	П/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, метиндол	25–100	6–12	П/о, свечи	200
Кетопрофен	Аркетал, быструмакс, кетонал, фламакс, флексен и др.	50–100	6–12	П/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен	320	24	П/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10–30	4–6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8–16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др.	7,5–15	24	П/о в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, баралгин	250–1000	4–6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000
Напроксен	Напроксен, напросин, налгезин, ВИМОВО	250–1000	12	П/о	1250
Нимесулид	Апонил, найз, нимесил, нимулид, нимулекс, нимика и др.	100–200	12	П/о, местные	400
Пироксикам	Пироксикам	10–20	24	П/о	40
Теноксикам	Теноктил, теникам, тилкотил, тексамен и др.	20	24	П/о, в/м	40
Целекоксиб	Целебрекс	100–400	12–24	П/о	400
Эторикоксиб	Аркоксиа	60–90	24	П/о	120

Примечание. П/о — пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные — препараты для местного нанесения (мази, гели, спрей); в/м — внутримышечно; в/в — внутривенно.

а также перорального приема. Показания для назначения НПВП были различны: заболевания опорно-двигательной системы, послеоперационная боль, почечная колика, дисменорея. Согласно полученным данным, существенной разницы в эффективности различных лекарственных форм НПВП не отмечено. Единственное достоверное преимущество показано для в/в введения НПВП (в сравнении с пероральным приемом) при купировании почечной колики [15].

При интенсивной острой боли (травмы, хирургические вмешательства и др.) скорость обезболивания может иметь принципиальное значение. В таком случае использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых

форм для перорального приема вполне оправдано. Однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Следует иметь в виду и то, что инъекции, особенно множественные, могут вызывать серьезные осложнения, такие как воспаление и инфицирование мягких тканей в области введения препарата [16–20].

НПВП превосходят по эффективности парацетамол. Это подтверждают серия РКИ и соответствующий метаанализ [21]. В качестве иллюстрации можно привести оценку результатов двух однотипных перекрестных 12-недельных РКИ PACES-a и PACES-b, в которых сравнивали эффективность целекоксиба 200 мг, парацетамола 4 г/сут и ПЛ у 1080

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

больных ОА коленных или тазобедренных суставов. Суммарная эффективность НПВП, оцененная по динамике индекса WOMAC, оказалась примерно на 40% выше, чем у парацетамола ($p<0,05$); при этом сами пациенты значительно чаще отдавали предпочтение целекоксибу по сравнению с парацетамолом — 53% против 24% ($p<0,001$) в PACES-a и 50% против 32% ($p=0,009$) в PACES-b [22].

При заболеваниях опорно-двигательного аппарата и боли, связанной с небольшими операциями НПВП не уступают, а, по данным ряда РКИ [23–26], превосходят «мягкие» опиоидные препараты, такие как трамадол и кодеин. Это подтверждают, в частности, результаты двух 6-недельных РКИ ($n=1598$), в которых сравнивали эффективность целекоксиба 400 мг/сут и трамадола 200 мг/сут у пациентов с болью в спине. В обеих работах целекоксиб четко продемонстрировал большее уменьшение боли, чем трамадол: в первом РКИ число пациентов с улучшением $>30\%$ составило 63,2 и 49,9%, во втором — 64,1 и 55,1% ($p=0,001$). При этом число НР на фоне приема трамадола было значительно выше: из-за лекарственных осложнений пришлось прервать лечение у 16% пациентов, получавших этот препарат, и лишь у 4% больных, принимавших целекоксиб [26].

Одной из наиболее важных областей применения НПВП является купирование острой или контроль хронической НБС [27–30]. По данным метаанализа 65 РКИ ($n=11\,237$), НПВП при этой патологии достоверно эффективнее ПЛ по таким показателям, как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, потребность в дополнительной анальгезии и восстановление функциональной активности [9]. Все НПВП в эквивалентной дозе одинаково эффективны для купирования острой НБС. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50% на 4–6 ч у 1 из 2 или 3 пациентов (индекс NNT 2–3). Получены четкие доказательства равной эффективности с-НПВП и н-НПВП, при этом с-НПВП имеют существенное преимущество в плане безопасности, поскольку достоверно реже вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ [9, 27, 29].

Обычно для купирования эпизода острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако если боль сохраняется дольше, курс лечения может быть продлен до 4–8 нед. При острой НБС рационально использовать НПВП в комплексе с миорелаксантами, при хронической — с антидепрессантами и габапентиноидами [27–30].

Применение НПВП в периоперационном периоде как компонента мультимодальной анальгезии позволяет существенно повысить эффективность обезболивания, улучшить качество жизни пациентов, а также снизить потребность в опиоидных анальгетиках. Последний эффект особенно важен, поскольку дает возможность уменьшить частоту осложнений, вызываемых наркотическими препаратами, — тошноту, рвоту, избыточную седацию и нарушение перистальтики кишечника.

Эффективность НПВП для уменьшения послеоперационной боли и снижения дозы опиоидов подтверждена серией РКИ [31, 32]. Весьма показательны данные метаанализа 60 РКИ, в которых изучали опиоид-сберегающее действие парацетамола, н-НПВП и с-НПВП после «больших» хирургических вмешательств. Опиоидный анальгетик (морфин) использовали в системе пациент-контролируемой анальгезии. Его количество (в мг), необходимое в сутки для эффективного контроля боли, достоверно снизилось на фоне при-

Таблица 3. Динамика общей оценки состояния больных ОА, получавших различные НПВП: суммарные данные 29 РКИ ($n=18\,000$) [6]

Препарат	Доза, мг/сут	Отличие от ПЛ, мм (ВАШ)	95% ДИ
Напроксен	1000	12,9	8,2–17,7
Ибупрофен	2400	9,0	5,0–13,1
Диклофенак	150	16,2	11,7–20,6
Целекоксиб	200	14,7	12,1–17,3
Эторикоксиб	30	14,2	16,8–12,6
Эторикоксиб	60	16,2	12,7–19,8

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

ема как н-НПВП — на 10,18 (95% ДИ 8,72–11,65), так и с-НПВП — на 10,92 (95% ДИ 9,08–12,77). Причем эффект НПВП был достоверно выше, чем действие парацетамола, который позволил снизить потребность в морфине на 6,34 (95% ДИ 3,65–9,02) мг. Соответственно, на фоне применения НПВП уменьшился риск развития НР, связанных с опиоидами (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,53–0,88) [33].

НПВП играют важную роль в паллиативной анальгетической терапии при онкологических заболеваниях [34]. В ряде случаев (при умеренно выраженной боли) они могут использоваться как монотерапия, но наиболее часто их применяют в комплексе с опиоидными анальгетиками. По данным РКИ и соответствующего метаанализа (включавшего данные 42 РКИ, $n=3084$), при онкологической боли НПВП достоверно превосходят ПЛ [35–38]. Данные о повышении эффективности обезболивания при комбинации НПВП и опиоидов носят противоречивый характер. Так, из 14 РКИ, в которых изучали этот вопрос, в 5 не отмечено различия между комбинированной терапией и монотерапией опиоидами, а в 9 показано статистически достоверное (хотя и небольшое) преимущество комбинации НПВП и опиоидов [38].

Многие эксперты рекомендуют использовать НПВП лишь короткими курсами, достаточными для купирования острой или подавления эпизодов усиления хронической боли. Однако есть данные, что длительное непрерывное применение НПВП может обеспечить лучший контроль симптомов болезни, чем их использование в режиме «по требованию» [39, 40]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные РКИ, в котором 853 больных ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг «по требованию» (только при обострении) или постоянно (независимо от наличия боли). Если на фоне приема НПВП «по требованию» обострения возникали практически ежемесячно (0,93 эпизода/месяц), то у принимавших НПВП постоянно — почти в 2 раза реже (0,54; $p<0,001$) [40].

Особое значение имеет применение НПВП при анкилозирующем спондилите (АС). В настоящее время имеются веские доказательства, подтверждающие способность НПВП замедлять прогрессирование этого заболевания (процесс анкилоза осевого скелета). Поэтому НПВП являются основным патогенетическим средством для лечения АС, их рекомендуется использовать длительно, непрерывно в средних и высоких дозах, даже при отсутствии выраженной мышечно-скелетной боли [41, 42]. В исследовании A. Wanders и соавт. [43] 205 боль-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ных АС в течение 2 лет получали цефекоксиб в дозе 200 мг/сут, половина из них — ежедневно, независимо от наличия симптомов, а вторая половина — только при необходимости купировать боль («по требованию»). Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика рентгенологических изменений позвоночника. За период наблюдения ухудшение рентгенологической картины при регулярном использовании цефекоксиба отмечалось в 2 раза реже, чем при его применении «по требованию»: число больных, имевших негативные изменения, и пациентов, у которых отмечалась серьезная отрицательная динамика, составило 23 и 45% и 11 и 23% соответственно ($p < 0,001$).

Применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спрей) следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии. Эффективность локальных форм НПВП не вызывает сомнения [44, 45]. Ее подтверждают результаты мета-анализ 34 РКИ ($n=7688$), в которых оценивали действие содержащих НПВП мазей, гелей и растворов для кожного нанесения при различных мышечно-скелетных заболеваниях. Локальные формы НПВП показали статистически значимое преимущество в сравнении с ПЛ, при этом индекс NNT через 8–12 нед лечения для раствора диклофенака составил 6,4, геля диклофенака — 11,0 [46]. Следует учесть еще один важный момент: локальные формы НПВП в отличие от системного применения этих препаратов практически не вызывают класс-специфических осложнений со стороны ЖКТ, ССС и почек и могут назначаться даже пациентам с выраженной коморбидной патологией.

Основные положения, характеризующие эффективность НПВП

1. Все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект (1a).

2. Эффективность НПВП в целом зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие (1b).

3. Использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м введение), а также водорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с приемом стандартных таблеток и капсул (1b). В то же время нет однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или водорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня (1b).

4. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах более эффективны, чем максимальная терапевтическая доза парацетамола 4 г/сут (1a).

5. НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах при лечении хронической боли не уступают по эффективности «мягким» опиоидным препаратам (1a).

6. Использование НПВП в периоперационном периоде (как компонента мультимодальной анальгезии) и в качестве дополнительного средства для контроля боли у онкологических больных позволяет повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в наркотических анальгетиках и частоту НР, связанных с опиоидами (1a).

7. В некоторых ситуациях (в частности, при лечении ОА) длительное непрерывное использование НПВП обеспечивает лучший контроль симптомов заболевания, чем прием НПВП в режиме «по требованию» (1b).

8. При лечении АС длительное применение НПВП способно замедлять прогрессирование болезни (1a).

9. Локальные формы НПВП обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной эффективностью (1a).

Безопасность

Использование НПВП ассоциируется с широким спектром НР, многие из которых представляют угрозу для здоровья и жизни пациентов. Проблема осложнений особенно важна с учетом того, что большинство «потребителей» НПВП — люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания.

НПВП и ЖКТ

Осложнения со стороны ЖКТ являются наиболее частой и хорошо изученной патологией, ассоциированной с приемом НПВП. Главными элементами патогенеза этих осложнений считаются блокада фермента ЦОГ1 (характерно для н-НПВП) и уменьшение синтеза «цитопротекторных» ПГ. Снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под воздействием внешних факторов агрессии: соляной кислоты в верхних отделах ЖКТ, содержимого кишечника (ферментов, желчных кислот, бактерий и продуктов их разрушения в тонкой и толстой кишке) [47–49].

НПВП-гастропатия

Это наиболее известное осложнение НПВП, которое проявляется развитием эрозий слизистой оболочки и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, а также кровотечением, перфорациями и нарушениями проходимости ЖКТ. Опасность подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, более чем в 4 раза выше в сравнении с популяцией: она оценивается как 0,5–1 случай на 100 больных в течение года. Пациенты, получающие НПВП, погибают вследствие осложнений со стороны ЖКТ в 2–3 раза чаще, чем лица, не получающие препараты этой группы. В настоящее время в развитых странах на фоне снижения частоты *H. pylori*-ассоциированных язв именно прием НПВП определяет большинство эпизодов кровотечений в ЖКТ [49–51].

НПВП-энтеропатия

Развитие этого осложнения связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частым проявлением этой патологии является малозаметная кровопотеря, источником которой могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может проявляться профузными кровотечениями, перфорацией кишки и развитием характерных коль-

цевидных стриктур («мембраны»). Четкой статистики этой патологии нет: по данным клинических исследований, частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ составляет не менее 30–50% всех эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП [47, 52, 53]. По данным РКИ, видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) позволяет выявить эрозии и язвы тонкой кишки у 30–50% лиц, на протяжении 2 нед принимавших н-НПВП (напроксен и ибупрофен) [54, 55].

Следует учесть, что ЖДА, развивающаяся как следствие НПВП-энтеропатии, представляет существенную угрозу для здоровья. ЖДА ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в итоге — с повышением риска кардиоваскулярных катастроф. Это подтверждает метаанализ 51 РКИ, в которых сравнивали безопасность цекоксиба и н-НПВП ($n=50\ 116$) с целью определения связи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Наличие анемии резко повышало риск сердечно-сосудистых осложнений. Так, у 932 лиц, у которых развилось клинически выраженное снижение уровня гемоглобина (>20 г/л), частота инфаркта миокарда (ИМ) составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Аналогично прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) было отмечено у 1,2 и 0,3% больных [56].

НПВП-ассоциированная диспепсия

Это наиболее частое осложнение, связанные с приемом НПВП. Диспепсия (обычно этим термином обозначают все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса) возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих эти препараты. Диспепсия не угрожает жизни, но существенно влияет на ее качество и считается основным субъективным критерием переносимости НПВП. Из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием НПВП [57, 58].

НПВП и ССС

Прием НПВП способен оказывать негативное влияние на ССС, причем эта патология имеет не меньшее медицинское и социальное значение, чем осложнения со стороны ЖКТ [59]. Спектр возможных НР достаточно широк, различные проявления кардиоваскулярной патологии нередко сочетаются, отягощая друг друга — например, артериальная гипертензия (АГ) и ИБС.

Дестабилизация АГ

ЦОГ1/ЦОГ2-зависимый синтез ПГ играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. ПГ взаимодействуют с ренин-ангиотензиновой системой, модулируя вазоконстрикторный и антиаггегрирующий эффект ангиотензина II. Обсуждается несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих прогипертензивный эффект НПВП: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов в результате подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ₂ и ПГI₂) и/или усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой

стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение величины почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличение секреции эндотелина 1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Почечная регуляция артериального давления (АД) во многом определяется активностью ЦОГ2. Поэтому любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие [60, 61].

Оценить реальную частоту данной патологии сложно, поскольку хронические заболевания опорно-двигательной системы (как причина назначения НПВП) и АГ очень часто сочетаются, особенно у лиц пожилого возраста. Например, по данным популяционных исследований, в США примерно 20 млн человек принимают одновременно и НПВП, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначают более чем трети больных, страдающих АГ [62, 63].

Результаты серии масштабных ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований, проведенных в США, четко показывают связь между приемом НПВП и развитием АГ. Так, по данным NHS (Nurses' Health Study) I, II, риск этой патологии у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30–60% [64, 65].

Частота развития или дестабилизации АГ, отмеченная в длительных РКИ, колеблется в широких пределах, однако не превышает 5–7% [66–68].

Как показал метаанализ 51 РКИ ($n=130\ 541$), прием с-НПВП ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с ПЛ (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88; $p=0,04$). Существенной разницы между с-НПВП и н-НПВП не выявлено: (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,93–1,35; $p=0,23$). При этом наиболее существенное негативное влияние на АД продемонстрировали рофекоксиб и эторикокиб [69].

Результаты РКИ показывают, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах, а также ибупрофен в высокой дозе способны снижать эффективность бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), но в существенно меньшей степени влияют на антигипертензивное действие антагонистов кальция [70–83]. Снижать эффективность антигипертензивных препаратов способны и с-НПВП [84–87]. По данным клинических исследований, цекоксиб в меньшей степени, чем диклофенак, влияет на дестабилизацию АГ [66, 88].

Тромбоэмболические осложнения

«Протромбогенный» потенциал с-НПВП определяется их способностью подавлять ЦОГ2-зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, не оказывая влияния на синтез тромбоксана (ТхА₂), который контролируется ЦОГ1. Возникающее нарушение баланса простаглицлин/ТхА₂ при неблагоприятных обстоятельствах может приводить к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [89–91].

Кроме того, риск развития кардиоваскулярных катастроф может возрастать из-за прогипертензивного действия НПВП и их негативного влияния на профилактический эффект низких доз аспирина (см. ниже).

Тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением, характерным как для н-НПВП, так и для с-НПВП. По данным длительных РКИ, острые кардиоваскулярные и цереброваскулярные нарушения возникают более чем у 1–2% больных в течение 6–12 мес непрерыв-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ного приема высоких доз НПВП. Суммарно более 10% больных с подобными осложнениями погибают [92]. Примером может служить масштабное исследование MEDAL, в котором 34 701 больной ОА и РА на протяжении не менее 1,5 года принимал эторикоксиб 60 и 90 мг или диклофенак 150 мг. Частота ИМ у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак, составила 1,9 и 1,9%, ишемического инсульта (ИИ) — 0,48 и 0,53% соответственно. В каждой из исследуемых групп из-за этих осложнений умерло по 43 пациента [68].

Особенно высок риск сердечно-сосудистых осложнений (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование). Это подтверждает исследование зависимости между приемом НПВП и риском гибели у больных, перенесших ИМ. Исследуемую группу составили 58 432 пациента, которые прошли успешный курс лечения после первого ИМ в 1995–2002 гг. В дальнейшем 9773 пациента перенесли это осложнение повторно, а 16 573 умерли. Как показал анализ, прием любых НПВП ассоциировался с существенным повышением риска гибели пациентов: ОШ для целекоксиба составило 2,57 (95% ДИ 2,15–3,08); для диклофенака — 2,40 (95% ДИ 2,09–2,80), для ибупрофена — 1,50 (95% ДИ 1,36–1,67) [93].

Взаимодействие с аспирином

По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ1 и нивелировать его антиагрегантный эффект [94, 95]. Однако взаимодействия кетопрофена [96], целекоксиба [97] и мелоксикама [98] с аспирином не отмечено. Данные эпидемиологических исследований, касающиеся риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов, одновременно принимающих ибупрофен и аспирин, противоречивы. Например, по данным одних авторов, прием ибупрофена или любых н-НПВП (более 60 дней) ассоциируется с увеличением риска ИМ. В то же время в других исследованиях связи между сочетанным приемом аспирина и н-НПВП (включая ибупрофен) и развитием этих осложнений не прослеживалось [99–104].

G. Singh и соавт. [105] (база данных California Medicare, 1999–2004 гг.), отметили, что применение аспирина снижает риск развития ИМ на фоне лечения рофекоксибом (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,20–1,43 против ОШ 1,03; 95% ДИ 0,86–1,24), целекоксибом (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,04–1,19 против ОШ 0,88; 95% ДИ 0,76–1,02), мелоксикамом (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,03–2,11 против ОШ 0,53; 95% ДИ 0,26–1,10). Прием аспирина не влиял на риск развития ИМ у принимавших индометацин (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,14–2,03 против ОШ 1,21; 95% ДИ 0,65–2,27) и ибупрофен (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,98–1,19 против ОШ 1,20; 95% ДИ 0,94–1,51).

Хроническая сердечная недостаточность

Регулярный прием НПВП ассоциируется с повышением риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с исходной патологией ССС. Патогенез этого осложнения в основном связан с негативным влиянием НПВП на функцию почек, что приводит к задержке воды и натрия, повышению тонуса периферических сосудов и нарастанию постнагрузки [60, 61].

В метаанализе 5 исследований случай — контроль (4657 случаев, 45 862 контроль) показано существенное повыше-

ние риска ХСН при использовании НПВП (ОШ 1,36; 95% ДИ 0,99–1,85). Два когортных исследования (27 418 больных и 55 367 контроль) также подтвердили эту взаимосвязь (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,73–2,25). По данным 6 РКИ, в которых НПВП сравнивали с ПЛ при неревматических заболеваниях (n=15 750), риск развития ХСН составил 2,31 (95% ДИ 1,34–4,00). В то же время негативное влияние НПВП на развитие ХСН не было четко подтверждено результатами РКИ, проведенных у пациентов с ревматическими заболеваниями (6 РКИ, n=62 653): ОШ 1,14 (95% ДИ 0,85–1,53) [106].

Изучение влияния отдельных НПВП на риск развития ХСН в наблюдательных исследованиях и исследованиях случай — контроль показало, что риск госпитализаций по поводу ХСН увеличивался на фоне приема н-НПВП и рофекоксиба, но не целекоксиба [107–109].

По данным РКИ, декомпенсация ХСН на фоне приема НПВП является редким, но, несомненно, серьезным состоянием. В РКИ SUCCESS-1 частота декомпенсации ХСН составила 0,22 эпизода при приеме целекоксиба против 1,0 на 100 пациентов-лет при использовании диклофенака или напроксена [63]. По результатам программы MEDAL, ХСН стала причиной прерывания терапии у 0,1–0,7%, получавших эторикоксиб (в зависимости от дозы) и около 0,2% получавших диклофенак [67].

ХСН чаще развивается на фоне приема н-НПВП у больных, уже имеющих данную патологию, а также у страдающих АГ, патологией почек и сахарным диабетом (СД). Риск повышается при использовании высоких доз НПВП [110].

Нефротоксичность

Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечаются у 1–4% больных, регулярно принимающих НПВП. Развитие этого осложнения определяется влиянием на ЦОГ1- и ЦОГ2-индуцированный синтез ПГЕ₂ и простагличина, регулирующих тонус почечных артериол (следовательно, СКФ), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [4, 111]. Характер и тяжесть почечных осложнений могут варьировать в широких пределах. На фоне приема НПВП описано развитие мембранозной нефропатии, интерстициального нефрита с нефротическим синдромом и остро го папиллярного некроза. Известна связь между развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и приемом НПВП. Это подтверждают данные популяционного исследования случай — контроль, охватившего 386 916 жителей Великобритании, у которых было отмечено 103 эпизода ОПН. При сопоставлении с контролем (n=5000) наблюдалось существенное повышение риска развития ОПН на фоне приема НПВП (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,8–5,8) [112]. ОПН, возникающая на фоне приема НПВП, обычно обратима: функция почек быстро восстанавливается после отмены этих лекарств. ОПН редко развивается у лиц без серьезной коморбидной патологии. По данным ряда исследований, важнейшими факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) и прием ряда препаратов — диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, аминогликозидов и др. [4, 111, 113].

Данные о влиянии НПВП на прогрессирование хронических заболеваний почек противоречивы. Так, в ходе длительного когортного исследования изучали влияние приема НПВП на функцию почек. Исследуемую группу составил

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 4. Риск развития осложнений на фоне приема НПВП для периоперационного обезболивания, по данным метаанализа

Осложнение	н-НПВП	Контроль	ОШ (95% ДИ)
Кровотечение из области операции	13 (1,7) из 760	1 (0,2) из 604	4,54 (1,54–13,4)
ЖКТ-кровотечение	4 (2,3) из 171	0 из 111	5,12 (0,65–40,6)
Олигурия	24 (4,3) из 560	9 (2,2) из 409	1,69 (0,82–3,47)
Почечная недостаточность*	1 (0,9) из 111	0 из 105	7,03 (0,14–355)
Осложнения	с-НПВП	Контроль	ОШ (95% ДИ)
Кровотечение из области операции	Нет	Нет	–
ЖКТ-кровотечение	3 (0,7) из 442	0 из 221	4,45 (0,4–50)
Олигурия	53 (12,0) из 450	18 (8,1) из 222	1,47 (0,81–2,48)
Почечная недостаточность*	7 (1,4) из 512	0 из 291	4,86 (1,05–23,4)

Примечание. В скобках – показатели в процентах. * – повышение уровня креатинина >2 мг/дл.

4101 больной РА, средний срок наблюдения – 3,2 года. Оказалось, что у пациентов с компенсированной функцией почек (СКФ >30 мл/мин) прогрессирования на фоне приема НПВП не отмечалось: снижение СКФ составило -0,87 мл/мин/год (95% ДИ от -1,15 до -0,59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП: -0,67 мл/мин/год (95% ДИ от -1,26 до -0,09; $p=0,63$) [114].

Недавно были представлены систематический обзор и метаанализ 7 популяционных исследований, посвященные этому вопросу. Критерием прогрессирования заболевания почек было снижение СКФ >15 мл/мин. Согласно полученным данным, регулярный прием НПВП не повышал риск такого ухудшения (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07), однако использование высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,06–1,5) [115].

Существенно чаще негативное действие НПВП на функцию почек проявляется задержкой жидкости с появлением отеков, незначительным снижением СКФ и АГ. Так, в 6-месячном исследовании CLASS ($n=8000$) число отмен терапии из-за таких НР составило 44 (1,1%) у больных, принимавших целекоксиб 800 мг, и 41 (1,0%) у больных, принимавших диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг [66]. По данным 18-месячного РКИ MIDAL ($n=34\,700$), нарушение функции почек привело к прекращению лечения у 0,4–2,3% больных, получавших эторикоксиб 90 и 60 мг, и 0,4–1,0% пациентов, принимавших диклофенак 150 мг [68].

Риск послеоперационного кровотечения

НПВП могут оказывать антитромботическое действие и повышать риск развития послеоперационного кровотечения [116–120]. Возможность этого осложнения всегда следует учитывать при использовании НПВП у пациентов, перенесших хирургические операции, даже если речь идет об амбулаторных вмешательствах, таких как удаление аденоидов или тонзиллэктомия [121, 122].

Частота кровотечений из области операционной раны у больных, получавших НПВП, превышает 1%, однако большинство кровотечений имеют низкую интенсивность и не требуют повторного хирургического вмешательства или гемотрансфузии. Это демонстрирует РКИ, включавшее

11 245 больных после «больших» хирургических операций. Пациенты 1-й группы получали кеторолак (парентерально 1–2 дня до 90 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут), 2-й группы – диклофенак (парентерально 1–2 дня до 150 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 150 мг/сут), 3-й группы – кетопрофен (парентерально 1–2 дня до 200 мг/сут, затем перорально 1–7 дней до 200 мг/сут). Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1; 1,4 и 0,6% соответственно. При этом ЖКТ-кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем среди них не было пациентов, получавших кеторолак) [123].

Факторами риска являются большой объем хирургического вмешательства, наличие исходных гемокоагуляционных нарушений и применение антикоагулянтов, которое увеличивает опасность кровотечения в 2–3 раза [116, 117]. По данным РКИ, у пациентов, получающих НПВП, использование в периоперационном периоде пероральных ингибиторов тромбина (таких, как дабигатран) более безопасно, чем применение низкомолекулярных гепаринов [124].

В ряде РКИ показано, что при использовании с-НПВП хирургические кровотечения возникают реже, чем при назначении н-НПВП. Данные метаанализа 52 РКИ ($n=4895$), в которых сравнивали эффективность и безопасность различных НПВП для периоперационного обезболивания, также позволяют говорить о существенном преимуществе с-НПВП в плане снижения риска послеоперационного кровотечения, но не в отношении иных осложнений, в частности почечной недостаточности [125] (табл. 4).

Гепатотоксические реакции

Все НПВП могут вызывать нарушения функции печени, однако тяжелые гепатотоксические реакции, сопровождающиеся клинически выраженным холестазом или развитием ОПН, наблюдаются крайне редко (не более 1 случая на 10 000 пациентов-лет) [126, 127]. Например, в РКИ MEDAL из 17 289 больных, на протяжении 1,5 лет принимавших диклофенак 150 мг/сут, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) >3 раз по сравнению с нормой отмечено у 527 (3,1%), а >10 раз – у 86 (0,5%). Однако эти показатели быстро нормализовались при отмене препарата. Лишь

4 (0,023%) больных были госпитализированы из-за гепатотоксических реакций, причем никому из них не потребовалась пересадка печени и никто не умер [128].

Тем не менее имеется большое количество сообщений о развитии при приеме НПВП печеночной недостаточности, приведшей к пересадке печени или летальному исходу. Большинство из этих эпизодов связаны с использованием нимесулида и диклофенака [129]. Риск осложнений со стороны печени стал причиной запрещения нимесулида в ряде стран мира. Вместе с тем в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. лиц, принимавших НПВП, не показано существенных различий в гепатотоксичности нимесулида и ряда других препаратов этой группы, например диклофенака и ибупрофена [130].

Связь между приемом НПВП и развитием ОПН была изучена на основании информации о лицах, вошедших в список нуждающихся в экстренной трансплантации печени медицинской системы Евросоюза (2005–2007 гг., n=9479). НПВП оказались причиной этого осложнения в 40 случаях, парацетамол – в 192. Оценка относительного риска развития ОПН показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически равен по гепатотоксичности диклофенаку и кетопрофену [131]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [132, 133].

Поскольку тяжелые гепатотоксические реакции при использовании НПВП возникают редко и считаются проявлением метаболической идиосинкразии, факторы риска этой патологии точно не определены. Однако полагают, что риск выше у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимающих, кроме НПВП, другие гепатотоксические препараты и алкоголь [126, 127].

По данным РКИ, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывают повышение уровня АЛТ и аспартатаминотрансферазы, чем н-НПВП [66, 128].

Иные осложнения

При использовании НПВП могут возникать гематологические осложнения (наиболее часто при приеме метамизола и индометацина) [134, 135], тяжелые кожные аллергические реакции [136, 137] и бронхоспазм (у страдающих бронхиальной астмой) [138, 139] (табл. 5).

Основные положения, касающиеся развития осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, ЖДА вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ССС: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск кардиоваскулярных катастроф (ИМ, ИИ) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечения после

хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.

5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно различается при использовании различных НПВП.

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и ССС

Факторы риска

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих определенные факторы риска. Определение факторов риска составляет основу для планирования рациональной профилактики.

Факторы риска неравноценны: одни ассоциируются с умеренной, другие – с высокой вероятностью развития осложнений; именно последние имеют наибольшее значение при планировании стратегии применения НПВП в каждом конкретном случае. Наименьшая опасность лекарственной патологии должна быть признана для пациентов, у которых отсутствуют факторы риска. Такая зависимость показана для ЖКТ-осложнений. Так, число эпизодов кровотечений, клинически выраженных язв и перфораций составляет для больных в группах высокого риска около 2–4 на 100 пациентов-лет, низкого риска – <0,5 эпизодов на 100 пациентов-лет [140, 141].

В табл. 6 указаны основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений [140, 142–144].

Наиболее важными факторами риска ЖКТ-осложнений являются: язвенный анамнез, под которым понимается наличие клинически выраженной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выявленной с помощью объективных методов (эндоскопическое исследование, рентгенография, визуальное обнаружение в ходе операции), наличие в анамнезе ЖКТ-кровотечения (включая случаи, когда источник кровотечения не установлен) и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Все другие факторы риска ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений.

Инфекционирование *H. pylori* является важнейшим этиологическим фактором хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ЖКТ-кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Наличие *H. pylori* может способствовать развитию НПВП-гастропатии. Поэтому при возникновении на фоне приема НПВП язвы и/или кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано тестирование на наличие этой инфекции, а при ее выявлении – проведение курса эрадикационной терапии в соответствии со стандартами Маастрихтского консенсуса 2012 г. [145]. Однако следует помнить, что эрадикация *H. pylori* не снижает полностью риск рецидива НПВП-гастропатии, поэтому при необходимости продолжения приема НПВП следует использовать дополнительные методы профилактики [145].

Оценка кардиоваскулярного риска за последнее время претерпела определенные изменения. В отличие от практики определения вероятности ЖКТ-осложнений по качественным параметрам (наличие того или иного фактора риска) в этом случае предлагается использовать прогрессивную

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 5. Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, что уменьшает ее защитный потенциал и провоцирует повреждение под действием кислоты желудочного сока	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечения, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10–40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ1, снижение количества ПГ в слизистой оболочке кишки, что повышает ее проницаемость и провоцирует воспаление, связанное с транслокацией бактерий	Сочетание ЖДА и гипохромии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии; кишечное кровотечение или непроходимость	ВКЭ; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
АГ	2–10	Блокада ЦОГ2 в почках	Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ и др.)	СМАД*
Острые кардиоваскулярные нарушения	0,5–1,0	Усиление тромбообразования из-за нарушения баланса между синтезом ТхА ₂ (ЦОГ1-зависимый процесс) и простагличина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления последнего	ИМ, ИИ, коронарная смерть	Ухудшение течения ИБС на фоне приема НПВП
Нефротоксические реакции	~1,0	Снижение ЦОГ1/ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие ОПН и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5–1,0	Антитромботическое действие из-за нарушения баланса между синтезом ТхА ₂ (ЦОГ1-зависимый процесс) и простагличина (ЦОГ2-зависимый процесс) за счет подавления первого	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание. ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; СМАД – суточное мониторирование АД.

количественную оценку, основанную на применении таблицы SCORE (суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет) [144, 146]. Главными достоинствами этого метода являются комплексный учет нескольких традиционных факторов риска кардиоваскулярных осложнений и использование общепризнанного стандартного индекса. При этом, если у пациента имеются серьезные патологии CCC (ИБС и пережитые кардиоваскулярные катастрофы, а также СД 2-го типа), уровень риска автоматически оценивается как высокий.

АГ, наличие которой ранее рассматривалось как самостоятельный фактор риска, теперь предлагается учитывать лишь как один из компонентов в оценке SCORE. Во-первых, значительное повышение риска осложнений у лиц с АГ отмечается в том случае, когда имеются признаки атеросклероза, а значит, присутствуют иные неблагоприятные факторы (в частности, повышение уровня холестерина). Следует учесть, что повышение АД является важнейшей составляющей при расчете SCORE [146]. Поэтому, если у пациента старше 50 лет имеется высокое АД, то значение SCORE будет >2 даже в тех случаях, когда другие факторы риска отсутствуют. В то же время ценность АГ как фактора риска снижают ее высокая популяционная частота (среди

«потребителей» НПВП она встречается примерно у 40%) и широкие возможности медикаментозного контроля [147].

Однако применение SCORE в качестве основного инструмента оценки кардиоваскулярного риска, связанного с НПВП, имеет существенное ограничение. Это невозможность расчета данного индекса при первичном приеме больного, если он не имеет «на руках» биохимического анализа крови. Не зная уровень холестерина, нельзя использовать соответствующую таблицу. Но назначение НПВП относится к ургентным терапевтическим действиям; в самом деле, пациент не может и не должен терпеть боль, пока ему будет выполнен соответствующий тест и врач сможет «правильно» оценить кардиоваскулярный риск. Поэтому, хотя оценка SCORE, несомненно, должна считаться стандартом расчета вероятности кардиоваскулярных осложнений, в случае первичного приема врачу все же придется ориентироваться на данные анамнеза о наличии клинически выраженной патологии CCC.

Выбор наименее опасных в отношении ЖКТ-осложнений НПВП

Наименьший риск осложнений со стороны всех отделов ЖКТ показан для целекоксиба. Это подтверждает мета-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 6. Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС, ИМ, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН, СД 2-го типа, ХБП С подсчетом SCORE: SCORE ≥5%
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE <1% и отсутствие заболеваний СССР

Примечание. ГК — глюкокортикоиды; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

анализ 52 РКИ (n=51 048), в которых безопасность целекоксиба сравнивали с таковой н-НПВП и ПЛ. Оценивали суммарный индекс негативного влияния на ЖКТ, связанного с кишечной кровопотерей: частоту кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина >20 г/л). Частота этих осложнений составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациентов-лет [148].

Целекоксиб реже вызывает осложнения у пациентов с факторами риска ЖКТ-осложнений, чем н-НПВП в сочетании с ингибитором протонной помпы (ИПП), что было доказано в РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 больной РА или ОА с язвенным анамнезом или в возрасте >60 лет, не инфицированный *H. pylori*, в течение 6 мес принимал целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. Язвы желудка/двенадцатиперстной кишки возникли у 5 и 20 больных, ЖДА — у 15 и 77, а отмена лечения из-за ЖКТ-осложнений потребовалась 6 и 8% больных соответственно (p<0,001) [149].

Низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании целекоксиба подтверждают результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивали относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный относительный риск — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Опасность развития ЖКТ-осложнений была отчетливо выше при использовании ибупрофена (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака (ОШ 3,34; 95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (ОШ 3,47; 95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида (ОШ 3,83; 95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (ОШ 3,92; 95% ДИ 2,70–5,69), напроксена (ОШ 4,1; 95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина (ОШ 4,14; 95% ДИ 2,19–5,90). Столь же низкий риск ЖКТ-осложнений, как у целекоксиба, был определен для н-НПВП ацеклофенака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15; рис.1) [150].

Эторикоксиб существенно реже вызывает диспепсию и язвы желудка/двенадцатиперстной кишки. Однако частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании этого препарата не отличается от таковой диклофенака. Это подтверждают данные исследования MEDAL (n=34 700): на фоне приема эторикоксиба их частота составила 0,3 и 0,19, диклофенака — 0,32 и 0,23 эпизода на 100 пациентов-лет [151, 152].

Аналогичная ситуация отмечается с мелоксикамом. Суммарная частота ЖКТ-осложнений при использовании этого препарата существенно меньше, чем при приеме н-

НПВП. Однако риск ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне применения мелоксикама в дозе 15 мг не отличается от такового диклофенака. По данным метаанализа 28 РКИ (n=21 310), частота серьезных ЖКТ-осложнений для мелоксикама 7,5 и 15 мг и диклофенака составила 0,03; 0,2 и 0,15 эпизодов на 100 пациентов-лет [153]. Не подтверждают низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама и данные популяционных исследований (см. выше).

Хотя хорошая переносимость ацеклофенака и нимесулида в сравнении с традиционными НПВП не вызывает сомнений, тем не менее нет хорошо организованных РКИ, которые подтверждали бы преимущество этих препаратов перед н-НПВП в отношении развития ЖКТ-кровотечений и перфораций.

Выбор наименее опасных в отношении СССР-осложнений НПВП

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, наименьший кардиоваскулярный риск имеет напроксен. Это подтверждают данные недавно опубликованного метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в которых изучали кардиоваскулярную безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба), контролем служило ПЛ. Критерием оценки являлась частота эпизодов ИМ, инсульта и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений (число нефатальных ИМ + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за кардиоваскулярных катастроф) был наиболее низким для напроксена [154] (рис. 2).

Аналогичные данные получены при метаанализе 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального ИМ, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск: ОШ -1,06 (0,94–1,2) [155] (рис. 3).

Медикаментозная профилактика осложнений, связанных с приемом НПВП

Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании медикаментозной профилактики. Основным средством контроля побочных эффектов НПВП со стороны верхних отделов ЖКТ являются ИПП [46, 47, 137, 138]. В на-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

стоящее время не вызывает сомнений способность этого класса гастропротекторов снижать частоту развития язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, существенно улучшая субъективную переносимость НПВП.

Однако ИПП следует использовать лишь при наличии четких показаний, поскольку они имеют собственные «класс-специфические» побочные эффекты — повышение риска возникновения кишечных инфекций, пневмонии, прогрессирования остеопороза и т. д. [156]

Возможности медикаментозной профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, ограничены. Ранее с этой целью предлагалось использовать низкие дозы аспирина (НДА). Однако, как показывают данные последних исследований, НДА недостаточно эффективны для первичной профилактики кардиоваскулярных катастроф (т. е. у лиц, не имевших ранее ИМ и инсульта). При этом комбинация НПВП и НДА резко повышает риск кровотечений [157–159]. Поэтому назначать НДА с профилактической целью пациентам с умеренным или относительно высоким кардиоваскулярным риском для снижения дополнительной опасности, связанной с приемом НПВП, нецелесообразно. Если же больному требуется прием НДА в связи с перенесенным ИМ или инсультом, то использование НПВП в этой ситуации противопоказано из-за крайне высокого кардиоваскулярного риска.

Следует помнить, что НПВП могут вступать с аспирином в негативное взаимодействие, что определяется их сродством к единой фармакологической «мишени» — ЦОГ1 тромбоцитов [102–105]. Эта проблема четко обозначена для ряда н-НПВП (прежде всего, ибупрофена), но не для с-НПВП: поскольку в терапевтических дозах они не блокируют ЦОГ1, у них не может быть конкурентного антагонизма с НДА [97]. Исходя из этого ряд экспертов считает, что в случае необходимости назначения НПВП больным, нуждающимся в приеме НДА, наиболее целесообразно использовать коксибы [160].

У пациентов, нуждающихся в приеме НПВП и имеющих очень высокий риск ЖКТ-осложнений (осложненные язвы или сочетание язвенного анамнеза и приема НДА), с-НПВП необходимо комбинировать с ИПП. Такая комбинация считается более безопасной, чем комбинация н-НПВП и ИПП [50, 51]. Это подтверждают данные двух мас-

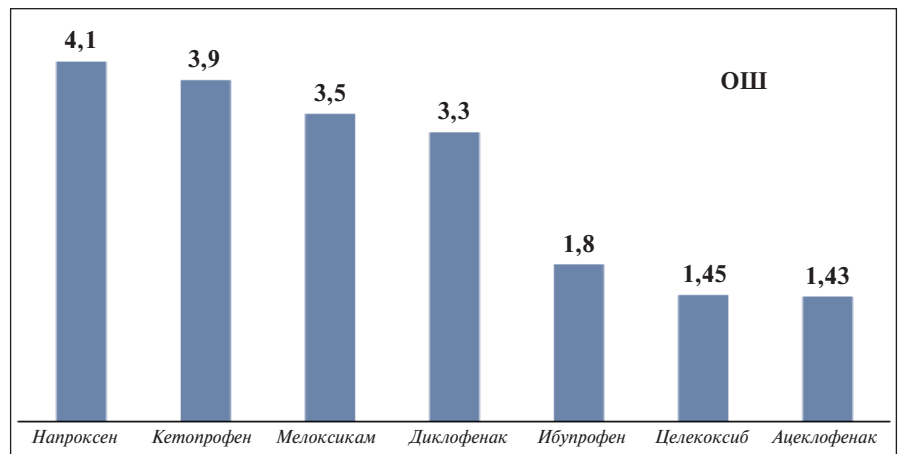


Рис. 1. Риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВП (метаанализ 28 популяционных исследований) [150]

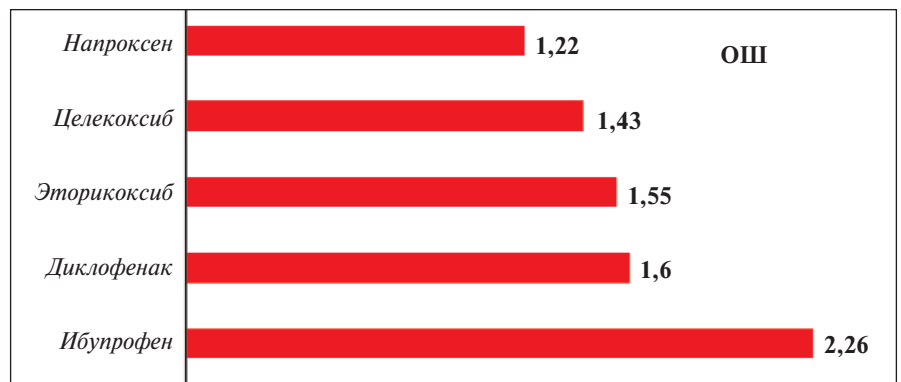


Рис. 2. Суммарный риск осложнений со стороны ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + гибель от кардиоваскулярных осложнений) при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429) [154]



Рис. 3. Риск развития ИМ у лиц, принимавших различные НПВП (данные метаанализа 25 популяционных исследований) [155]

штабных РКИ VENUS и PLUTO, в которых изучали эффективность ИПП эзомепразола. В этих работах 1469 больных, имеющих высокий риск ЖКТ-осложнений и не инфицированных *H. pylori*, в течение 6 мес принимали н-НПВП или коксибы в комбинации с эзомепразолом или ПЛ. Согласно полученным данным, эзомепразол в дозе 20 и 40 мг/сут эффективно предупреждал появление язв желудка и/или двенадцати-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 6. Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ		ССС	
Риск осложнений		риск осложнений	
	низкий	умеренный-высокий	очень высокий*
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤ 1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

* — ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-«мишеней», ХСН ≥ 2 NYHA.

перстной кишки, при этом число пациентов, у которых развилось данное осложнение, было достоверно большим среди получавших н-НПВП + ИПП (суммарно 6,5%), чем среди получавших коксибы + ИПП (суммарно 2,7%) [161].

Преимущество комбинации коксиба и ИПП в сравнении с коксибом без ИПП подтвердило следующее РКИ, в котором участвовал 441 пациент с серьезным ЖКТ-кровотечением в анамнезе. В этом клиническом испытании больные в течение 12 мес получали целекоксиб 400 мг/сут или целекоксиб 400 мг/сут + эзомепразол 20 мг. Рецидив кровотечения возник у 8,9% больных, принимавших только целекоксиб, и ни у кого среди получавших комбинированную терапию ($p < 0,001$) [162].

Основные положения, касающиеся профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП

1. Основным методом профилактики — учет факторов риска и назначение более безопасных НПВП (А).
2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ИПП (А).
3. Не следует назначать НДА или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имевшим в анамнезе ИМ или ИИ (В).
4. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП (данные РКИ и соответствующего метаанализа)

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с факторами риска (1а).
2. Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ-кровотечений, в том числе из дистальных отделов ЖКТ (1а).
3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1а) и бессимптомные язвы (2с). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании мелоксикама 15 мг/сут сопоставим с таковым диклофенака

(1а). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида не изучен.

4. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АГ (1а).

5. Напроксен не повышает риск гибели от кардиоваскулярных причин (2а).

Алгоритм назначения НПВП

Рациональная терапия НПВП должна строиться на основании учета приведенных выше факторов риска, при этом следует учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики.

Имеются три основных сценария применения НПВП:

- низкая вероятность развития осложнений — отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE=0. Можно использовать любые НПВП.

- Умеренная вероятность развития осложнений — наличие «неглавных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE=1–4. Показано использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.

- Высокая вероятность осложнений — наличие «главных» факторов риска ЖКТ-осложнений и SCORE ≥ 5 . Рекомендуется применение наиболее безопасных для ЖКТ или ССС препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой.

Конечно, подходы к профилактике НПВП-ассоциированных осложнений должны быть дифференцированными. Так, очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений (наличие ИБС, перенесенный ИМ или инсульт, ХСН ≥ 2 NYHA) следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков, таких как комбинация парацетамола и опиоидов, локальное применение НПВП и ГК (последних в виде внутри- и околосуставных инъекций). При умеренном риске, например наличии диспепсии и уровне SCORE 1–4, имеются широкие возможности для выбора более «мягких» НПВП, которые в этом случае предпочтительнее н-НПВП.

Ориентируясь на представленные данные, может быть использован следующий алгоритм назначения НПВП в зависимости от выраженности риска (табл. 6).

1. Шостак НА, Рябкова АА, Савельев ВС, Малиарова ЛН. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2003;(5):70–4. [Shostak NA, Ryabkova AA, Savel'ev VS, Malyarova LN. Gastrointestinal bleeding as a complication of gastropathy associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskii arkhiv*. 2003;(5):70–4. (In Russ.)].
2. Евсеев МА. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Русский медицинский журнал*. 2006;(15):1099–107. [Evseev MA. NSAID-induced gastroduodenal ulcer complicated by bleeding. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(15):1099–107. (In Russ.)].
3. Гельфанд БР, Проценко ДН, Бабаянц АВ, Каратеев АЕ. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии. *Инфекции в хирургии*. 2013;(4):11–7. [Gel'fand BR, Protsenko DN, Babayants AV, Karateev AE. Severe bleeding from the upper parts of the gastrointestinal tract: from epidemiology to the formation of the concept of conservative therapy. *Infektsii v khirurgii*. 2013;(4):11–7. (In Russ.)].
4. 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.
5. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):746–54.
6. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1–278, iii.
7. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6–20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
8. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):323–9. Epub 2007 Jul 6.
9. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.
10. Derry S, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 22;10:CD004233. doi: 10.1002/14651858.CD004233.pub4.
11. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422. Epub 2008 May 8.
12. Combe B, Velicitat P, Garzon N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Mar*;50 Suppl 1:S10–6.
13. Neighbor ML, Puntillo KA. Intramuscular ketorolac vs oral ibuprofen in emergency department patients with acute pain. *Acad Emerg Med*. 1998 Feb;5(2):118–22.
14. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, et al. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med*. 1995 Dec;26(6):682–6.
15. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42(1):71–9.
16. Orlando A, Marrone C, Nicoli N, et al. Fatal necrotising fasciitis associated with intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after uncomplicated endoscopic polypectomy. *J Infect*. 2007 Mar;54(3):e145–8. Epub 2006 Oct 17.
17. Verfaillie G, Knappe S, Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Eur J Emerg Med*. 2002 Sep;9(3):270–3.
18. Rossi L, Conen D. Intramuscular injections—an outdated form of administration? 6 cases of *Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. [Article in German]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1995 Aug 8;125(31–32):1477–82.
19. Rotman-Pikielny P, Levy Y, Eyal A, Shoenfeld Y. Pyomyositis or «infectiositis»—*Staphylococcus aureus* multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J*. 2003 Apr;5(4):295–6.
20. Frick S, Cerny A. Necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pneumoniae* after intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):740–4. Epub 2001 Aug 6.
21. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Stordal 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.
22. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):931–9. Epub 2004 Apr 13.
23. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, et al. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the post-operative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1–8.
24. DeLemos B, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011 May;18(3):216–26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ccc307.
25. Innes G, Croskerry P, Worthington J, et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med*. 1998 Jul–Aug;16(4):549–56.
26. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov–Dec;37(6):1789–802.
27. Кукушкин МЛ. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал*. 2014;(11):844–48. [Kukushkin ML. Algorithms for diagnosis and treatment of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(11):844–48. (In Russ.)].
28. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *Spine J (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;23(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
29. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–90. doi: 10.2147/JPR.S6775. Epub 2012 Nov 28.
30. White AP, Arnold PM, Norvell DC, et al. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011 Oct 1;36(21 Suppl):S131–43. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822f178f.
31. De Oliveira GS Jr, Agarwal D, Benzton HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):424–33. doi:

- 10.1213/ANE.0b013e3182334d68. Epub 2011 Sep 29.
32. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, et al. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1225–32.
33. McDauid C, Maund E, Rice S, et al. Paracetamol and selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2010 Mar;14(17):1–153, iii-iv. doi: 10.3310/hta14170.
34. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1677–90. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8356. Epub 2014 May 5.
35. Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dextketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003 Jul;104(1–2):103–10.
36. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur J Cancer*. 2002 Jul;38(10):1358–63.
37. Pannuti F, Robustelli della Cuna G, Ventaffrida V, et al. A double-blind evaluation of the analgesic efficacy and toxicity of oral ketorolac and diclofenac in cancer pain. The TD/10 recordati Protocol Study Group. *Tumori*. 1999 Mar–Apr;85(2):96–100.
38. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD005180.
39. Luyten FP, Geusens P, Malaise M, et al. A prospective randomised multicentre study comparing continuous and intermittent treatment with celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):99–106. Epub 2006 Jun 30.
40. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2625–34. doi: 10.3899/jrheum.110636. Epub 2011 Nov 1.
41. Blachier M, Canoui-Poitaine F, Dougados M, et al. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Sep;52(9):1686–93. doi: 10.1093/rheumatology/kt207. Epub 2013 Jun 13.
42. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):601–11. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.005. Epub 2012 Sep 15.
43. Wanders A, Heijde DV, Landewe R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1756–1765.
44. Altman R., Barthel H. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011 Jul 9;71(10):1259–79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000.
45. Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011 Jan 1;28(1):27–40. doi: 10.2165/11584880-000000000-00000.
46. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2.
47. 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.
48. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4 Suppl 4:S33–41.
49. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433–40.
50. Brooks J, Warburton R, Beales IL. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):206–22. doi:10.1177/2040622313492188.
51. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
52. 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.
53. Adebayo D, Bjarnason I. Is nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006 Mar;82(965):186–91.
54. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211–22.
55. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):536–44. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.023. Epub 2008 Jan 31.
56. Sands G, Shell B, Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J*. 2012;6:44–9. doi: 10.2174/1874312901206010044. Epub 2012 May 11.
57. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359–66. doi: 10.1185/03007995.2011.581274. Epub 2011 May 12.
58. Lanás A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49 Suppl 2:ii3–10. doi: 10.1093/rheumatology/keq058.
59. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия 2003;12(1):64–9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003;12(1):64–9. (In Russ.)].
60. Harris RC, Breyer MD. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar;1(2):236–45. Epub 2006 Feb 1.
61. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004 Mar;43(3):525–30. Epub 2004 Jan 19.
62. Singh G, Miller JD, Lee FH, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination survey. *Am J Manag Care*. 2002 Oct;8(15 Suppl):S383–91.
63. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):139–49.
64. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2204–8.
65. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):500–7. Epub 2005 Aug 15.
66. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247–55.

67. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med.* 2006 Mar;119(3):255–66.
68. Cannon C., Curtis S., FitzGerald G., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006; 18; 368(9549): 1771–1781.
69. Chan CC1, Reid CM, Aw TJ, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens.* 2009 Dec;27(12):2332–41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
70. Brown J, Dollery C, Valdes G. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents. *Am J Med.* 1986 Aug 25;81(2B):43–57.
71. Durao V, Prata MM, Goncalves LM. Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoreceptor-blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet.* 1977 Nov 12;2(8046):1005–7.
72. Oates JA. Antagonism of antihypertensive drug therapy by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Hypertension.* 1988 Mar;11(3 Pt 2):II4–6.
73. Quilley J, Duchin KL, Hudes EM, McGiff JC. The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension. Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system. *J Hypertens.* 1987 Feb;5(1):121–8.
74. Salvetti A, Pedrinalli R, Magagna A, Ugenti P. Differential effects of selective and non-selective prostaglandin-synthesis inhibition on pharmacological response to captopril in patients with essential hypertension. *Clin.Sci.* 1982;63:261–3.
75. Watkins J, Abbott EC, Hensby CN, et al. Attenuation of hypotensive effect of propranolol and thiaside diuretics by indomethacin. *Br Med J.* 1980 Sep 13;281(6242):702–5.
76. Polonia J, Boaventura I, Gama G, et al. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24-hour blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995 Aug;13(8):925–31.
77. Wong DG, Spence JD, Lamki L, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension of beta-blockers and diuretics. *Lancet.* 1986 May 3;1(8488):997–1001.
78. Ylitalo P, Pitkäjärvi T, Pykönen ML, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin interacts with the antihypertensive effect of atenolol. *Clin Pharmacol Ther.* 1985 Oct;38(4):443–9.
79. Baez MA, Alvarez CR, Weidler DJ. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam or sulindac, on the antihypertensive action of propranolol and verapamil. *J Hypertens Suppl.* 1987 Dec;5(5):S563–6.
80. Cinquegrani MP, Liang CS. Antihypertensive effects of pinacidil in patients with and without indomethacin pretreatment. *Clin Exp Hypertens A.* 1988;10(3):411–31.
81. Hardy BG, Bartle WR, Myers M, et al. Effects of indomethacin on the pharmacokinetics of felodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 Nov;26(5):557–62.
82. Houston MC, Weir M, Gray J, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med.* 1995 May 22;155(10):1049–54.
83. Klassen D, Goodfriend TL, Schuna AA, et al. Assessment of Blood pressure during treatment with naproxen of ibuprofen in hypertensive patients treated with hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol.* 1993 Oct;33(10):971–8.
84. White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension.* 2002 Apr;39(4):929–34.
85. Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther.* 2001 Mar-Apr;8(2):85–95.
86. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. SUCCESS VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systolic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 1;90(9):959–63.
87. Sowers JR, White WB, Pitt B, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 24;165(2):161–8.
88. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of celecoxib and diclofenac on blood pressure, renal function, and vasoactive prostanoids in young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):985–94.
89. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science.* 2002 Apr 19;296(5567):539–41.
90. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest.* 2006 Jan;116(1):4–15.
91. Schaefferbeke T, Heloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med.* 2006 Sep;35 Suppl 1:41–6.
92. Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Dec;38(3):165–87. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004. Epub 2008 Jan 4.
93. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006 Jun 27;113(25):2906–13. Epub 2006 Jun 19.
94. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med.* 2001 Dec 20;345(25):1809–17.
95. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 19;45(8):1295–301.
96. van Solingen RM, Rosenstein ED, Mihailescu G, et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin. *Am J Med.* 2001 Sep;111(4):285–9.
97. Wilner KD, Rushing M, Walden C, et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002 Sep;42(9):1027–30.
98. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;44(7):777–84.
99. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–574
100. Garcia Rodriguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, Gonzalez-Perez A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation.* 2004 Jun 22;109(24):3000–6. Epub 2004 Jun 14.
101. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation.* 2003 Sep 9;108(10):1191–5. Epub 2003 Aug 25.
102. Hudson M, Baron M, Rahme E, Pilote L. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction. *J Rheumatol.* 2005 Aug;32(8):1589–93.
103. Curtis JP, Wang Y, Portnay EL, et al. Aspirin, ibuprofen, and mortality after myocardial infarction. *BMJ.* 2003 Dec 6;327(7427):1322–3.
104. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 26;164(8):852–6.
105. Singh G, Graham D, Wang H, et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst)
106. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008 Nov;10(11):1102–7. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.013. Epub 2008 Aug 29.
107. Hudson M., Richard H., Pilote L. Different in outcome of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005 Jun 11; 330 (7504): 1370
108. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 May;44(5):677–80. Epub 2005 Mar 22.
109. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1751–6.
110. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):240–6.
111. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669–81. doi: 10.1517/14740330903311023.
112. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531–9.
113. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Kidney Dis*. 2013 Nov;62(5):1012–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.045. Epub 2013 Jun 14.
114. Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078. [Epub ahead of print]
115. Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract*. 2013 Jun;30(3):247–55. doi: 10.1093/fampra/cms086. Epub 2013 Jan 8.
116. Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994 Dec;79(6):1178–90.
117. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A post-marketing surveillance study. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):376–82.
118. Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, et al. COX 2 selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Dec;20(12):963–6.
119. Bricker SR, Savage ME, Hanning CD. Perioperative blood loss and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an investigation using diclofenac in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol*. 1987 Nov;4(6):429–34.
120. Wierod FS1, Frandsen NJ, Jacobsen JD, et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Apr;32(2):120–2.
121. Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Feb;132(2):287–94.
122. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: A quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):68–77.
123. Forrest JB, Camu F, Greer IA, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):227–33.
124. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A, et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost*. 2012 Jul;108(1):183–90. doi: 10.1160/TH11-08-0589. Epub 2012 May 3.
125. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005 Dec;103(6):1296–304.
126. Unzueta A, Vargas HE. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013 Nov;17(4):643–56. ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009. Epub 2013 Sep 4.
127. Bessone F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 7;16(45):5651–61.
128. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):356–62. doi: 10.1038/ajg.2008.149. Epub 2009 Jan 27.
129. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1123–32.
130. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5;327(7405):18–22.
131. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf*. 2013 Feb;36(2):135–44. doi: 10.1007/s40264-012-0013-7.
132. Каратеев АЕ. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. [Karateev AE. The Russian experience in the use of nimesulide: clinical trials review. *Consilium medicum*. 2011;13(9):89–95. (In Russ.)].
133. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Братыгина ЕА, Аширова ТБ. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *Русский Медицинский Журнал*. 2009;17(21):1466–72. [Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, Ashirova TB. Evaluation of the frequency of adverse effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2009;17(21):1466–72. (In Russ.)].
134. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):15–21.
135. Hamerschlag N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrene. *Sao Paulo Med J*. 2005 Sep 1;123(5):247–9. Epub 2005 Dec 8.
136. Mourad AA, Bahna S. Hypersensitivities to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Sep;10(9):1263–8. doi: 10.1586/1744666X.2014.946905. Epub 2014 Aug 4.
137. Kowalski ML, Asero R, Baybek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219–32. doi: 10.1111/all.12260. Epub 2013 Oct 5.
138. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Dec;33(6):588–94. doi: 10.1055/s-0032-1325618. Epub 2012 Oct 9.
139. Simon RA. Adverse respiratory reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 Jan;4(1):17–24.
140. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
141. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug

- 31;382(9894):769–79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
142. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, et al. The appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818–22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
143. Singh G, Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract*. 2005 Oct;59(10):1210–7.
144. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453–8. doi: 10.1136/ard.2009.123166. Epub 2010 May 24.
145. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
146. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
147. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):273–9. Epub 2005 Jun 27.
148. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
149. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173–9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3. Epub 2010 Jun 16.
150. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127–46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
151. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465–73.
152. 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.
153. 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.
154. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
155. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013; 22: 559–570 DOI: 10.1002/pds Published online 25 April 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
156. Каратеев АЕ. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):332–40. [Karateev AE. Six stabs in the back of proton pump inhibitors. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):332–40. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1509>
157. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510–20. doi: 10.1001/jama.2014.15690.
158. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak KJ, et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Dec 12. [Epub ahead of print]
159. Hennekens CH, Dalen JE. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: Current knowledge and future research needs. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 Nov;24(8):360–6. doi: 10.1016/j.tcm.2014.08.006. Epub 2014 Sep 1.
160. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2138–51.
161. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcer by esomeprazole in at-risk patients using nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):701–10. Epub 2006 Feb 22.
162. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1621–6.

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

Диагностика спондилоартрита: нужны ли нам новые критерии?

Гайдукова И.З., Акулова А.И., Апаркина А.В., Ребров А.П.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112

В современной ревматологии одновременно применяется большое число классификационных критериев спондилоартрита (SpA) при почти полном отсутствии диагностических критериев. Это создает ряд проблем, из которых наиболее важными представляются две: частое использование в реальной клинической практике классификационных критериев для установления диагноза; возможность констатации разных нозологических форм SpA у одного пациента при одной и той же клинической картине.

Цель исследования — изучение особенностей диагностики SpA и применения классификационных критериев в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 119 пациентов с установленным диагнозом анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), недифференцированного аксиального или периферического спондилоартрита (SpA). У пациентов определяли соответствие клинической картины модифицированным Нью-Йоркским критериям, критериям Европейской группы по изучению SpA (European Spondyloarthritis Study Group — ESSG), критериям Amor, критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального и периферического SpA, соответствие Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) для ПсА.

Результаты. 63 пациента наблюдались лечащими врачами с диагнозом АС (M45), 44 — ПсА (M07.0—07.3), 8 — недифференцированного SpA (M46.9), 4 — аксиального периферического SpA (M46.8). АС был диагностирован лечащими врачами у 10 пациентов, не соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям, но подходящих под критерии ASAS для аксиального SpA. 21 пациент с диагнозом ПсА соответствовал одновременно и критериям CASPAR, и модифицированным Нью-Йоркским критериям, что позволяло установить в этих случаях диагноз АС.

Критериям Amor удовлетворял 81 (68,0%) из 119 больных, критериям ESSG — 98 (82,3%) пациентов, критериям ASAS для аксиального SpA — 91 (76,5%), критериям ASAS для периферического SpA — 18 (15,1%), модифицированным Нью-Йоркским критериям — 76 (63,8%), Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев — 88 (73,9%), критериям CASPAR — 42 (32,3%). «Пересечения» критериев не наблюдалось только у 5 пациентов, ≥2 критериям соответствовали 113 (94,9%) больных, ≥3 критериям — 96 (80,7%), ≥4 критериям — 81 (68,1%), ≥5 критериям — 66 (55,5%), 6 критериям — 18 (15,1%).

Заключение. Большинство пациентов со SpA соответствуют ≥2 классификационным критериям, что часто дает возможность у одного и того же пациента констатировать наличие ≥2 нозологических форм. Это указывает на необходимость разработки диагностических критериев, позволяющих четко разграничить различные формы SpA в условиях клинической практики.

Ключевые слова: спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; классификационные критерии.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Гайдукова ИЗ, Акулова АИ, Апаркина АВ., Ребров АП. Диагностика спондилоартритов: нужны ли нам новые критерии? Современная ревматология. 2015;(1):24—30.

Diagnosis of spondyloarthritis: should we need new criteria?

Gaidukova I.Z., Akulova A.I., Aparkina A.V., Rebrov A.P.

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

A large number of classification criteria for spondyloarthritis (SpA) are simultaneously used in modern rheumatology in the almost complete absence of diagnostic criteria. This poses a number of problems, among which there are two most important ones: 1) the frequent use of classification criteria to make a diagnosis in real clinical practice; 2) the possibility of stating different nosological entities of SpA in one patient in the presence of the same clinical picture.

Objective: to investigate the specific features of the diagnosis of SpA and the use of its classification criteria in clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled 119 patients with the established diagnosis of ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), undifferentiated axial or peripheral SpA. Whether their clinical picture complied with the modified New York criteria, the European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) criteria, the Amor criteria, and the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial and peripheral SpA and whether the Russian version of the modified New York criteria complied with the Classification criteria of Psoriatic Arthritis (CASPAR) were determined in the patients.

Results. Sixty-three patients diagnosed with AS (M45), 44 with PsA (M07.0–07.3), 8 with undifferentiated SpA (M46.9), and 4 with nonradiographic axial SpA (M46.8) were followed up by attending physicians. The latter diagnosed AS in 10 patients who met the ASAS criteria for axial PsA but not the modified New York criteria. Twenty-one patients diagnosed as having PsA simultaneously met both the CASPAR criteria

and the modified New York criteria, which could establish the diagnosis of AS in these cases.

Eighty-one (68.0%) out of the 119 patients met the Amor criteria; 98 (82.3%) patients, the ESSG criteria; 91 (76.5%), the ASAS criteria for axial SpA; 18 (15.1%), the ASAS criteria for peripheral SpA; 76 (63.8%), the modified New York criteria; 88 (73.9%), the Russian version of the modified New York criteria; 42 (32.3%), the CASPAR criteria. No intersection of criteria was observed in only 5 patients; 113 (94.9%) patients met ≥ 2 criteria; 96 (80.7%), ≥ 3 criteria; 81 (68.1%), ≥ 4 criteria; 66 (55.5%), simultaneously ≥ 5 criteria; and 18 (15.1%), simultaneously 6 criteria.

Conclusion. Most patients with SpA meet ≥ 2 classification criteria, which gives the chance to state ≥ 2 nosological entities in the same patient. This demonstrates the elaboration of diagnostic criteria that can make a clear distinction between different forms of SpA in clinical practice.

Key words: spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; classification criteria.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Gaidukova IZ, Akulova AI, Aparkina AV, Rebrov AP. Diagnosis of spondyloarthritis: Should we need new criteria? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):24–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-24-30>

Спондилоартрит (СПА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов неуточненной этиологии, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Для СПА характерны частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника, наличие периферического моно- или олигоартрита, серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), отсутствие ревматоидных узелков, семейные случаи заболевания, ассоциация с носительством HLA-B27-антигена, нередкое развитие энтезисов, типичные внесуставные проявления (увейт, поражение кожи и слизистых оболочек, воспалительные заболевания кишечника и т. д.) [1]. Основными заболеваниями, относящимися к СПА, являются: анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК, болезнь Крона, язвенный колит), и недифференцированный СПА [1]. Наиболее распространенное и наиболее изученное заболевание группы этой – АС [2, 3].

Сегодня одновременно применяется большое число классификационных критериев СПА при почти полном отсутствии диагностических критериев [2, 4]. Это создает ряд проблем, из которых наиболее важными представляются две: применение в реальной клинической практике классификационных критериев с диагностической целью; возможность констатации разных нозологических форм СПА у одного пациента при одной и той же клинической картине. Часть критериев позволяет лишь зафиксировать наличие СПА, но не определить его нозологическую форму согласно МКБ-10, что делает неприменимыми данные критерии в клинической практике (критерии Amor [5], критерии Европейской группы по изучению СПА – European Spondyloarthropathy Study Group – ESSG [6], критерии ASAS – Assessment of Spondyloarthritis International Society – для аксиального [7] или периферического [8] СПА). Другие критерии позволяют уточнить нозологическую форму, но с их помощью можно диагностировать заболевание только в продвинутых стадиях, когда снижается возможность эффективного лечения (модифицированные Нью-Йоркские критерии АС) [9]. Несовершенство применяемых методов диагностики СПА приводит к разногласиям в полученных статистических данных, трудностям их интерпретации и в целом – к отсутствию сопоставимых данных, позволяющих изучать особенности течения, лечения и прогноза у боль-

ных СПА [10]. В связи с этим изучение особенностей применения различных критериев СПА является актуальной проблемой клинической практики.

Цель исследования – изучение особенностей диагностики и возможностей применения классификационных критериев СПА в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 119 пациентов, госпитализированных в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) в 2012–2014 гг. с диагнозами АС, ПсА, недифференцированного СПА, аксиального или периферического СПА. В исследование не включали пациентов с артритами, ассоциированными с ВЗК, поскольку эти больные наблюдаются в клинике гастроэнтерологии. Проводили опрос пациентов с помощью «Электронной карты обследования пациента со спондилоартритом – ЭКОП» (рационализаторское предложение № 2909 от 20.12.2012), включающей основные показатели, необходимые для установления диагноза и дальнейшего наблюдения, рекомендованные национальными и международными организациями [11]. Проанализированы истории болезни пациентов и амбулаторная документация. На основании полученной информации рассмотрено соответствие каждого случая модифицированным Нью-Йоркским критериям [9], критериям ESSG [6], критериям Amor [5], критериям ASAS для аксиального [7] и периферического [8] СПА, соответствие Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев [12] критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) для ПсА [13].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США), SPSS17.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. При анализе историй болезни установлено, что 63 (52,9%) пациентам лечащим врачом был установлен диагноз АС (код по МКБ-10 – M45), 44 (36,1%) – ПсА (M07.0, M07.1, M07.2, M07.3), 8 (6,7%) – недифференцированного СПА (M46.9), 4 (3,3%) – аксиального нерентгенологического СПА (M46.8). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Интересно, что 10 из 63 пациентов с диагнозом АС не соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям АС, т. е. не имели рентгенологического сакроилии-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов, включенных в исследование ($M \pm \delta$)

Характеристика пациентов	Показатель
АС:	
число больных	63
мужчины/женщины	41/22
возраст, годы	$40,62 \pm 10,45$
длительность заболевания, годы	$12,94 \pm 9,27$
ПсА:	
число больных	44
мужчины/женщины	23/21
возраст, годы	$46,81 \pm 11,71$
длительность заболевания, годы	$11,84 \pm 12,21$
Недифференцированный СпА:	
число больных	8
мужчины/женщины	5/3
возраст, годы	$30 \pm 6,74$
длительность заболевания, годы	$3,12 \pm 2,59$
Аксиальный нерентгенологический СпА:	
число больных	4
мужчины/женщины	1/3
возраст, годы	$27,33 \pm 5,13$
длительность заболевания, годы	$10 \pm 7,55$
Всего больных	
мужчины/женщины	70/49
возраст, годы	$41,73 \pm 11,72$
длительность заболевания, годы	$12,94 \pm 10,56$

та, диагноз был установлен лечащими врачами на основании критериев ASAS для аксиального СпА, а 21 пациент с ПсА одновременно соответствовал критериям АС (рис.1).

Обследование на носительство HLA-B27-антигена проведено 20 (16,8%) из 119 пациентов, из них у 19 (95%, $n=20$) получен положительный результат. Магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений выполнена 13 (11%) из 119 пациентов, при этом в 8 (61,5%) случаях выявлен сакроилит. Рентгенография крестцово-подвздошных сочленений проведена 102 (85,7%) из 119 пациентов.

Критериям Amor соответствовал 81 (68,1%) пациент, критериям ESSG – 98 (82,4%), критериям ASAS для аксиального СпА – 91 (76,5%), критериям ASAS для периферического СпА – 18 (15,1%), модифицированным Нью-Йоркским критериям – 76 (63,8%), Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев – 88 (73,9%) и критериям CASPAR – 42 (32,3%; рис. 2).

Установлено, что ≥ 2 критериям соответствовали 113 (94,9%) больных, ≥ 3 критериям – 96 (80,7%), ≥ 4 критериям – 81 (68,1%), ≥ 5 критериям – 66 (55,5%), 6 критериям – 18 (15,1%; рис. 3).

Исключительно 1 критерию соответствовали только 6 (5,0%) пациентов: 2 больных с диагнозом недифференцированного СпА удовлетворяли критериям ESSG, еще 3 пациента с недифференцированным СпА – критериям ASAS для периферического артрита и 1 больной с диагнозом аксиального нерентгенологического СпА – критериям ASAS для аксиального СпА.

Сочетание только 2 критериев наблюдалось у 17 (18,3%) больных. Чаще встречалось сочетание критериев CASPAR и ASAS для периферического СпА (6 случаев), реже – Российской версии модифицированных Нью-Йоркских крите-

риев и критериев ASAS для аксиального СпА (3 случая), критериев CASPAR и ESSG (3 случая), критериев Amor и ESSG (2 случая). Отмечено по 1 случаю сочетания критериев ESSG и Российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев, критериев Amor и CASPAR, критериев ASAS для периферического СпА и ESSG.

Одновременно 3 критериям соответствовали 15 (12,6%) пациентов. Сочетание критериев распределилось следующим образом: критерии Amor, ASAS для аксиального СпА и Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев (2 случая); критерии Amor, ESSG и CASPAR (5 случаев); критерии CASPAR, ASAS для периферического СпА и критерии Amor (2 случая); критерии CASPAR, ASAS для периферического СпА и ESSG (3 случая); Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев в 2 случаях сочеталась с критериями ASAS для аксиального СпА и ESSG, у 1 пациента были одновременно применимы критерии Amor, ESSG и ASAS для периферического СпА.

Одновременно 4 критериям удовлетворяли 15 (12,6%) больных. В подавляющем большинстве случаев это было сочетание критериев ESSG, ASAS для аксиального СпА, модифицированных Нью-Йоркских критериев и их Российской версии – 9 случаев из 15.

Одновременно под 5 критериев подходили 45 (37,8%) пациентов. 44 пациента соответствовали всем изучаемым критериям, кроме критериев CASPAR и ASAS для периферического СпА. Один больной соответствовал всем крите-

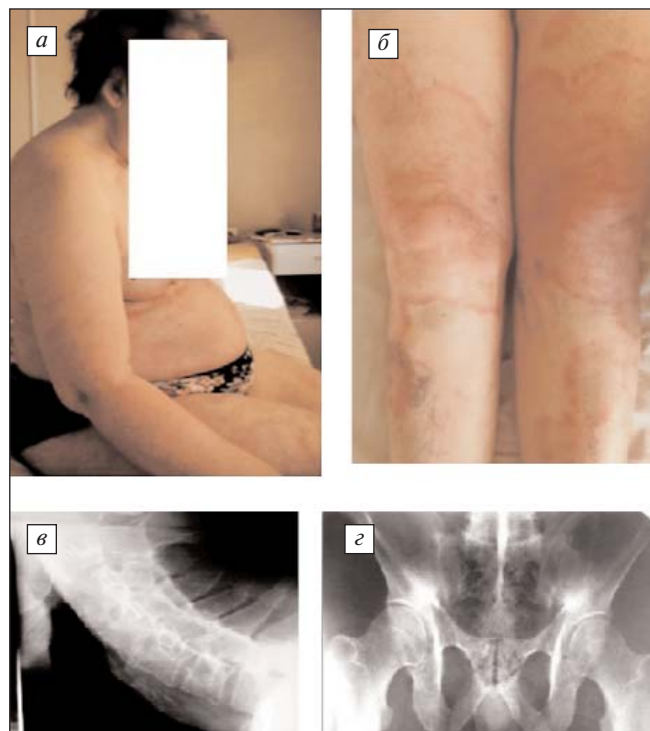


Рис. 1. Пациентка, одновременно отвечающая критериям АС и ПсА (а–г). Дебют воспалительной боли в спине в возрасте 28 лет, формирование анкилоза позвоночника, ограничение подвижности в шейном и поясничном отделах позвоночника во всех плоскостях, ограничение экскурсии грудной клетки до 1 см, двусторонний сакроилит IV стадии, РФ (–), псориаз на момент осмотра,отягощенная наследственность по псориазу, носительство HLA-B27-антигена. В анамнезе – артрит голеностопных суставов, дактилит пальцев стоп

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

риям, кроме Нью-Йоркских критериев и критериев ASAS для периферического СпА, т. е. имел псориаз, боль воспалительного характера, дополнительные признаки СпА и сакроилиит по данным МРТ.

В 21 (17,6%) случае пациенты соответствовали 6 критериям одновременно, всем критериям, кроме ASAS для периферического СпА. Это были больные ПсА (спондилоартритический вариант), имеющие рентгенологический сакроилиит и воспалительную боль в спине на момент обследования.

Обсуждение. В отечественной литературе первое описание особенностей АС, выделившее его из клиники остеохондроза, принадлежит В.М. Бехтереву, в Европе — А. Штрюмпелю и П. Мари [3]. С этого момента в ревматологии начинается поиск признаков, которые могут явиться основой диагностики АС. Требовалось разработать диагностический алгоритм, дающий ответ на вопрос: какой больной перед врачом — с АС или с дегенеративно-дистрофическим поражением осевого скелета? В течение полувека происходило накопление знаний об особенностях болезни Бехтерева, и в 1961 г. были созданы первые критерии диагностики АС (Римские критерии) [14]. Они включали в себя клинические и рентгенологические признаки, причем сакроилиит учитывался независимо от стадии процесса. Диагноз устанавливали при наличии 1 рентгенологического критерия в сочетании с 1 клиническим признаком или при наличии 4 клинических критериев. В 1966 г. на основе Римских критериев были созданы Нью-Йоркские критерии, в которых уже большее значение уделялось боли в нижней части спины (поясничному отделу и крестцово-подвздошным сочленениям) и из которых ввиду низкой специфичности был исключен ирит, включены только достоверные стадии сакроилиита (стадия II с двух сторон или стадия III–IV с одной стороны). С течением времени Нью-Йоркские критерии претерпели ряд изменений: была более точно описана клиническая картина воспалительной боли в спине (длительность >3 мес, уменьшение при движении, ночной характер). В настоящее время используются критерии 1984 г. [9].

В 70-е годы XX в. стало очевидным, что АС является не единственным серонегативным СпА, а после детального изучения случаев серонегативного ревматоидного артрита (РА) была выделена группа заболеваний — «серонегативные спондилоартриты», — объединенная общими клиническими признаками, такими как частое поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, асимметричный артрит периферических суставов, энтезит, отсутствие подкожных узелков, семейная предрасположенность. Позднее наследственная предрасположенность была объяснена тесной ассоциацией между СпА и носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 и др. [3]. В это время разрабатываются критерии диагностики ПсА, который рассматривается уже как самостоятельная нозо-

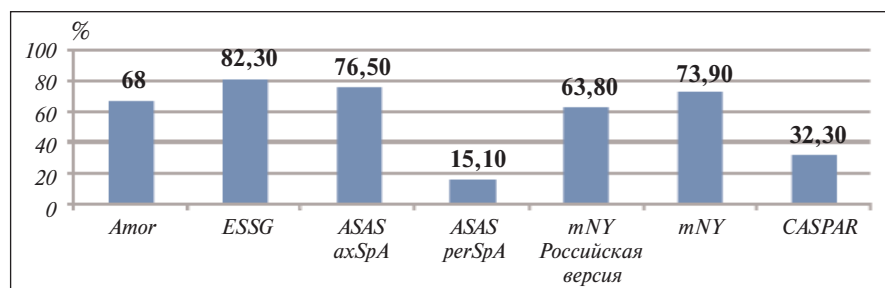


Рис. 2. Относительное число (в %) пациентов, соответствовавших тем или иным классификационным критериям СпА. ASAS axSpA — критерии ASAS для аксиального СпА (2009), ASAS perSpA — критерии ASAS для периферического СпА (2011), mNY — модифицированные Нью-Йоркские критерии для АС (1984). Остальные пояснения — в тексте

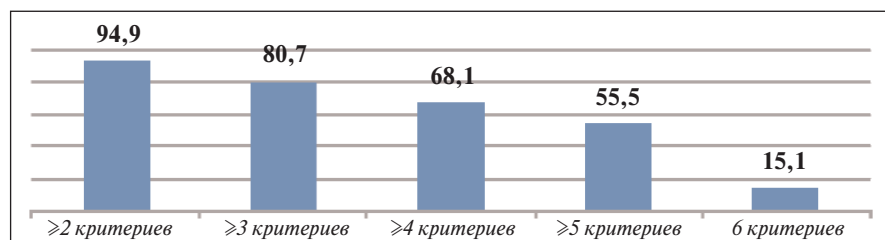


Рис. 3. Относительное число (в %) пациентов, соответствовавших одновременно нескольким критериям

логическая форма и окончательно «отделен» от РА. Для диагностики ПсА применяются отдельные критерии, из которых наиболее популярными становятся критерии Moll, Wright, а затем критерии Mathies (1974), в России несколько позже разрабатываются и начинают применяться критерии Э.Р. Агабабовой и соавт. (1989) [15–17]. Указанные критерии ПсА, как и описанные выше критерии СпА, включают рентгенологический сакроилиит и подразумевают обязательное наличие у пациента псориазического поражения кожи или ногтей.

В 90-е годы XX в. пришло понимание, что больные со СпА длительно наблюдаются с диагнозом остеохондроз, поскольку не существует инструментов для ранней диагностики СпА. Как следствие начинают разрабатываться классификационные критерии для всей группы СпА. В 1991 г. были созданы критерии ESSG [6], которые включают клиническую, анамнестическую и рентгенологическую составляющие. Разработанные практически одновременно критерии D. Амог учитывают не только клинические и рентгенологические признаки, но и данные анамнеза, генетический фон, ответ на лечение [8]. Они позволяют оценить достоверность диагноза в баллах. В различных исследованиях эти критерии показали высокую чувствительность (79–87%) в какой-то мере за счет снижения специфичности (87–90%). Они дают лучшие результаты при диагностике ранних случаев заболевания, чем критерии ESSG [18]. Недостатком критериев Amor и ESSG считают низкую чувствительность у пациентов с небольшой давностью заболевания (до 1 года), а также со стертыми и моносимптомными формами СпА, когда единственным проявлением болезни на протяжении многих лет является олигоартрит или увеит [18]. Эти критерии позволяют констатировать только наличие СпА без уточнения его нозологической принадлежности.

Все критерии, разработанные в XX в., включают в себя рентгенологические изменения крестцово-подвздошных сочленений — признак, появляющийся в продвинутых стадиях болезни, когда возможности для достижения клинко-лабораторной ремиссии и предотвращения структурных повреждений опорно-двигательного аппарата существенно ограничены [19].

В связи с этим следующим этапом диагностики СпА явилась разработка классификационных критериев СпА с применением методов раннего выявления сакроилиита (MPT) и/или генетического анализа (определение носительства HLA-B27) [7, 8, 10, 12]. В 2006 г. появляются классификационные критерии CASPAR [13], отличия которых явилось отсутствие сакроилиита как критерия диагностики ПсА, принципиальным было исключение псориатического поражения кожи у пациента как обязательного критерия (достаточным считалось наличие отягощенной наследственности по псориазу). Следующими критериями, в которых диагностика основана не только на наличии визуализирующей, но и генетической составляющей, стали критерии ASAS. Группой ASAS была предложена концепция СпА, согласно которой все СпА следует делить на аксиальную (с преимущественным поражением осевого скелета) и периферическую формы. Были разработаны критерии ASAS для преимущественно аксиального и периферического СпА, отличавшиеся хорошим балансом чувствительности (77,8%) и специфичности (82,9%) [8]. Несомненным достоинством этих критериев следует считать возможность ранней диагностики и раннего лечения СпА. В нашей стране в 2014 г. с целью оптимизации ранней диагностики СпА было предложено внести изменения в модифицированные Нью-Йоркские критерии: было изменено определение воспалительной боли в спине и включена MPT как метод диагностики сакроилиита [13]. Критерии опробованы на Российской когорте больных и показали высокую чувствительность у пациентов с небольшой длительностью болезни (<5 лет) [13]. Вместе с тем Российские критерии серьезно изменили общую концепцию, так как позволяют рассматривать любого пациента с воспалительной болью в спине и сакроилиитом как пациента с АС.

Вопрос, насколько правомерным является объединение всех форм СпА в две группы (аксиальный и периферический СпА, как рекомендовано критериями ASAS) или в одну группу (АС, как рекомендуют Российские модифицированные Нью-Йоркские критерии), до настоящего времени не решен. Сторонники концепции объединения СпА в одну нозологическую форму указывают на равную эффективность современных лекарственных средств у больных с нерентгенологическими формами СпА и у больных с продвинутыми формами болезни (АС), на частую трансформацию нерентгенологического сакроилиита в рентгенологический [19–22]. Противники объединения нозологических форм отмечают, что эффективность одних и тех же препаратов не может быть аргументом в пользу определения нозологической формы. Так, в ревматологии при многих системных заболеваниях соединительной ткани эффективны глюкокортикоиды, что не делает разные заболевания одним [23]. Прогрессирование сакроилиита не может быть критерием объединения разных нозологических форм. В противном случае то, что большую часть больных СпА составляют больные АС, приведет к ликви-

дации более редких нозологических форм, протекающих с сакроилиитом. Очевидно, что все пациенты с продвинутыми рентгенологическими стадиями СпА прошли через ранние, нерентгенологические, стадии заболевания. Вместе с тем не очевидно, что все пациенты с нерентгенологическими стадиями заболевания перейдут в рентгенологическую стадию. Концепция объединения СпА под эгидой одной нозологической формы АС, или аксиального СпА, поставила под сомнение существование таких нозологических форм, как ПсА, артрит, ассоциированный с ВЗК, или реактивные артриты. Вместе с тем больные с указанными нозологическими формами требуют лечения, отличающегося от лечения АС: например, при артритах, ассоциированных с ВЗК, не может быть применен этанерцепт, при ПсА можно с успехом использовать такие болезнь-модифицирующие средства, как метотрексат, реактивные артриты требуют наблюдения за персистенцией инфекционного агента и лечения инфекции т. д. [15]. Более того, различные формы СпА имеют разный прогноз для течения заболевания (например, ПсА может протекать с длительными спонтанными ремиссиями) и жизни пациентов. Так, сердечно-сосудистый риск при ПсА определяется частой ассоциацией болезни с ожирением, сахарным диабетом, дислипидемией и артериальной гипертензией, что не было показано для АС [24, 25]. Качество жизни и прогноз у больных ПсА связаны не только с поражением опорно-двигательного аппарата, но и с изменениями кожи, которые не могут не учитываться при лечении пациентов. Жизненный прогноз при артритах, ассоциированных с ВЗК, зависит в большей степени от поражения кишечника, чем от поражения опорно-двигательного аппарата. К тому же течение и прогноз заболевания при СпА определяются генетически [26]. Тем не менее сегодня высказываются мнения, отрицающие факт существования ПсА [27]. Оптимальным способом разработки грамотной стратегии ведения пациентов с ранними стадиями СпА и создания классификации вообще следует считать длительное наблюдение за большой когортой пациентов и изучение особенностей прогрессирования болезни. В современной ревматологии исследований, которые могут показать, как происходит эволюция заболевания у пациентов с ранними стадиями СпА, пока немного.

В нашем исследовании отмечена возможность применения у одного и того же пациента от 2 до 6 критериев СпА. Некоторые из них (критерии ESSG, Amor, ASAS) позволяют ревматологу определиться с наличием у пациента СпА и начать лечение согласно современным представлениям, но не дают возможности установить нозологическую форму в соответствии с МКБ. Как показал наш анализ, это приводит к тому, что в части случаев при ранних стадиях СпА, еще не соответствующих критериям АС, по МКБ присваивается код АС, что нарушает однородность выборки больных АС и может приводить к погрешностям последующего статистического анализа. В то же время ряд врачей ранние СпА кодируют по МКБ как недифференцированный СпА или как аксиальный СпА. Другие критерии (CASPAR, модифицированные Нью-Йоркские критерии) при возможности одновременного применения у одного пациента позволяют врачу определить нозологическую форму, исходя из собственных представлений. Так, в нашем исследовании почти половина пациентов с диагнозом ПсА одновременно

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

соответствовали критериям АС (по данным Т.В. Коротаевой [15], поражение позвоночника встречается у 25–70% пациентов с ПсА). То, что наши пациенты были кодированы по МКБ как больные с ПсА, определяется традициями конкретной клиники. В другом лечебном учреждении эти пациенты могли бы рассматриваться как больные АС, что существенно изменило бы представляемые нами данные, на треть увеличив число больных АС и вдвое уменьшив число больных ПсА [15]. Безусловно, диагностика сакроилиита с помощью МРТ повышает чувствительность критериев (Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев, критерии ASAS), вместе с тем неизвестно, как при этом изменяется их специфичность.

В нашем исследовании критерии Amor и ESSG охватывали большую часть пациентов с различными нозологиями в рамках СпА. Это согласуется с данными ряда авторов [4–6, 14, 18], показавших, что критерии ESSG и Amor охватывают весь спектр нозологий в рамках группы СпА, включая больных с установленным диагнозом и пациентов с недифференцированным артритом. Хотя для оценки повреждения опорно-двигательного аппарата в данных критериях предлагается использовать только рентгенографию, чувствительность критериев высока, благодаря учету дополнительных клинических признаков и симптомов. Высокой чувствительностью характеризуются и критерии ASAS. По данным литературы, у некоторых групп больных критерии ASAS более чувствительны, чем критерии Amor и/или ESSG (SPACE-cohort), у некоторых, наоборот (COSA-cohort) [14]. При проведении нашего анализа отмечено, что все три группы критериев были применимы к большинству пациентов, хотя большая часть обследованных соответствовали критериям ESSG. Это является следствием того, что большая часть пациентов имели большую продолжительность болезни, а значит, рентгенологические изменения успели сформиро-

ваться. Модифицированные Нью-Йоркские критерии охватывали группу пациентов с диагнозом АС и ПсА.

Критериям ASAS для периферического СпА соответствовали всего 18 пациентов, в то время как больных, имевших выраженные периферические симптомы, было гораздо больше. Это демонстрирует еще один недостаток концепции СпА – трудность выделения пациентов с аксиальной и периферической формами при наличии выраженных аксиальных и периферических симптомов. По определению, пациенты, имеющие на момент обследования наряду с периферическими симптомами боль в спине воспалительного характера, рассматриваются как больные с преимущественно аксиальным поражением, так как к ним не применимы критерии ASAS для периферического СпА. Это приводит к недооценке порой более выраженного периферического компонента.

В настоящей статье мы не обсуждали алгоритмы диагностики СпА, основанные на расчете положительного и отрицательного отношения правдоподобия признаков, — подходы, применимые исключительно в клинических исследованиях. В клинической практике они занимают слишком много времени. Подобное невнимание к данным методам мы оправдываем тем, что, несмотря на их точность, усложнение диагностического алгоритма не всегда полезно в клинической практике. В связи с этим вспоминаются слова Г.А. Захарьина, отметившего в клинических лекциях 1895 г.: «Не следует смешивать диагностических целей с семиотическими; не все то, что нужно для семиотики, нужно для диагноза» [28].

Заключение. В настоящий момент большинство пациентов со СпА соответствуют ≥ 2 классификационным критериям, что часто позволяет у одного и того же пациента констатировать наличие ≥ 2 нозологических форм. Это указывает на необходимость разработки диагностических критериев, которые бы позволяли в условиях клинической практики четко разграничить различные формы СпА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379–90.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):535–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011247>.
3. Годзенко АА. Анкилозирующий спондилит. В кн. Ревматология. Клинические лекции. Под ред. В.В. Бадюкина. Москва: Литтерра; 2014. 124 с. [Godzenko AA. Ankylosing spondylitis. In: *Revmatologiya. Klinicheskie lektzii* [Rheumatology. Clinical lectures]. Badokin VV, editor. Moscow: Litterra; 2014. 124 p.]
4. Amor B, Dougados M, Listrat V, et al. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? *Rev Rhum Engl Ed*. 1995 Jan;62(1):10–5.
5. Amor D, Dougados M, Mijiyava M. Criteria of the classification of spondylarthropathy. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85–9.
6. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218–27.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
9. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361–8.
10. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000–8.
11. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
12. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):365–367. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–367. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665–73.

14. van den Berg R. Spondyloarthritis – Recognition, Imaging, Treatment. Giderprint Eschede: 2014. 240 p. http://issuu.com/gilde-printdrukkerijen/docs/proefschrift_vd_berg
15. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология 2014;52(6):650–9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):650–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-650-659>
16. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197409000-00002>.
17. Wright V, Moll JMH. Seronegative spondyloarthritis. Amsterdam: North Holland publishing; 1976.
18. Collantes-Estevez E1, Císal del Mazo A, Muñoz-Gomariz E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group. *J Rheumatol*. 1995 Feb;22(2):246–51.
19. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в общеклинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010;(2):43–8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;(2):43–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1415>
20. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322. [Epub ahead of print]
21. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474–476. [Erdes ShF. Spondyloarthritis: evolution of a concept. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474–476. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-574-576>
22. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014; 52(5): 507–12. [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (russian cohort of patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507–12. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>
23. Ребров АП, Гайдукова ИЗ. Комментарии к статье «Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита», опубликованной в №4 за 2013 г. Научно-практическая ревматология 2014;(52)2:228–9. [Rebrov AP, Gaidukova IZ. Comments on the article «Early diagnosis of ankylosing spondylitis» published in №4, 2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;(52)2:228–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-228-229>
24. Ребров АП, Никитина НМ, Гайдукова ИЗ. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом и ревматоидном артрите. Терапевтический архив 2011;(83)5:20–4. [Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. The risk factors for cardiovascular disease in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv* 2011;(83)5:20–4. (In Russ.)].
25. Ребров АП, Гайдукова ИЗ, Поддубный ДА. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология 2012;(2):100–5. [Rebrov AP, Gaidukova IZ, Poddubnyi DA. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(2):100–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1281>
26. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1930–6. doi: 10.1136/ard.2011.152975. Epub 2011 Jul 28.
27. Эрдес ШФ. Является ли псориатический артрит действительно псориатическим? Научно-практическая ревматология 2014;(52)6:678–81. [Erdes ShF. Is psoriatic arthritis really psoriatic? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;(52)6:678–81. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-678-681>
28. Захарьин ГА. Клинические лекции профессора Захарьина Г.А. 4-е издание. Выпуск 2. Москва: Университетская типография; 1884. Zakhar'in GA. *Klinicheskie lektzii professora Zakhar'ina G.A.* [Clinical lectures of Professor [Zakhar'in G.A.] 4th edition. Issue 2. Moscow: Universitetskaya tipografiya; 1884].

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.

Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Урумова М.М., Шубин С.В., Годзенко А.А.,
Смирнов А.В., Глухова С.И., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучение минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела (ПО) позвоночника и шейки бедренной кости (ШБК) у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (СпА) и выявление ее связи с воспалительной активностью заболевания.

Материал и методы. Обследовано 73 пациента в возрасте 18–45 лет с воспалительной болью в позвоночнике, длительностью не менее 3 мес и не более 5 лет. Диагноз аксиального СпА был установлен в соответствии с критериями ASAS 2009 г. Для оценки активности заболевания использовали индексы BASDAI и ASDAS СРБ, для оценки функционального статуса — BASFI. Обследование включало: определение HLA-B27, рентгенографию таза и ПО позвоночника, магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника, тазобедренных суставов (ТБС, при наличии клинических признаков их поражения), денситометрию ПО (L_{1-IV}) позвоночника и ШБК. Учитывая молодой возраст пациентов, для оценки МПК использовали Z-критерий. Снижением МПК считается значение Z-критерия ≤ -2 стандартных отклонения (СО) хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Результаты. Медиана показателей Z-критерия составила: $-0,7(-1,3; -0,3)$ СО для ШБК и $-0,9(-1,6; -0,5)$ СО для ПО позвоночника. Снижение МПК хотя бы в одном исследуемом отделе выявлено у 13 (17,8%) больных: у 11 (15,1%) — в ПО, у 5 (6,8%) — в ШБК, у 3 (4,1%) — в двух отделах. Не отмечено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, СРБ). Установлена связь между наличием воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и снижением МПК в том же отделе. МРТ-спондилит выявлен у 8 пациентов. Среди больных, имевших спондилит ПО, у 5 определялось снижение МПК в ПО позвоночника, у 3 были нормальные значения МПК. Из 65 пациентов, не имевших МРТ-спондилита ПО, снижение МПК в этом же отделе было у 6, а у остальных (n=59) пациентов отмечались нормальные значения МПК в ПО позвоночника ($p=0,0014$).

Заключение. Выявлена ассоциация между наличием активных воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника и снижением МПК в этом же отделе аксиального скелета. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем аксиальном СпА — результат локального воспаления.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; минеральная плотность костной ткани; спондилит; магнитно-резонансная томография.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Дёмина АВ и др. Минеральная плотность костной ткани у больных ранним аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2015;(1):31–34.

Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis

Gubar E.E., Dubinina T.V., Demina A.B., Rumyantseva O.A., Urumova M.M., Shubin S.V., Godzenko A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I.,
Erdes Sh.F.

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

Objective: to study bone mineral density (BMD) of the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) in patients with early axial spondyloarthritis (SpA) and to reveal its association with inflammatory disease activity.

Subjects and methods. Seventy-three patients aged 18–45 years with inflammatory back pain lasting at least 3 months and not more than 5 years were examined. Axial SpA was diagnosed according to the 2009 ASAS criteria. BASDAI and ASDAS C-reactive protein (CRP) values were used to estimate disease activity; BASFI was employed to evaluate functional status. The examination encompassed determination of HLA-B27, X-ray of the pelvis and LS, magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints, LS, and hip joints (in the presence of clinical signs of their injuries), densitometry of LS (L_{1-IV}) and FN. By taking into account the young age of patients, the Z-score was applied to measure BMD. The latter is considered lower if the Z-score is ≤ -2 standard deviations (SD) in at least one of the segments under study.

Results. The median Z-score was $-0,7(-1,3; -0,3)$ SD for FN and $-0,9(-1,6; -0,5)$ SD for LS. Reduced BMD in at least one of the segments

under study was detected in 13 (17.8%) patients: that in LS and FN in 11 (15.1%) and 5 (6.8%) patients, respectively. Lower BMD was observed in two segments in 3 (4.1%) patients. No association was found between lower BMD and age, gender, disease activity (BASDAI, ASDAS), and laboratory inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP). A relationship was established between inflammatory changes according to the data of MRI of LS (MRI spondylitis) and reduced BMD in the same segment. MRI spondylitis was detected in 8 patients. Five and 3 patients with spondylitis of LS were found to have lower and normal BMD in this segment, respectively. Six out of 65 patients without MRI spondylitis in LS had its reduced BMD and the remaining ($n=59$) patients had its normal BMD ($p=0.0014$).

Conclusion. There was an association between the active inflammatory changes as evidenced by LS MRI and the reduced BMD in this segment of the axial skeleton. Our data validate the hypothesis that in early axial SpA, bone is lost in the vertebral bodies due to local inflammation.

Key words: axial spondylitis; reduced bone mineral density; magnetic resonance imaging; spondylitis.

Contact: Elena Efimovna Gubar; gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Dubinina TV, Demina AB, et al. Bone mineral density in patients with early axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):31–34.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-31-34>

Остеопороз (ОП) — заболевание скелета, для которого характерны нарушение метаболизма костной ткани с преобладанием костной резорбции над процессами костеобразования, нарушение микроархитектоники, усиление хрупкости и снижение прочности кости и повышение риска переломов [1]. Частота ОП, а также механизм его развития у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и другими формами спондилоартрита (СпА) изучены недостаточно. По данным разных авторов [2], частота ОП у больных АС варьирует от 18,7 до 62%. При АС имеется корреляция между снижением МПК в поясничном отделе (ПО) позвоночника и шейке бедренной кости (ШБК) [3]. Потерю костной массы при СпА часто выявляют у пациентов с продвинутой стадией заболевания, т. е. при рентгенологически подтвержденном диагнозе АС [4], когда ОП может быть обусловлен иммобилизацией. В то же время было показано, что ведущим фактором ОП при АС является стойкая воспалительная активность [5, 6].

В основе патологических механизмов костной резорбции при СпА лежит воспаление, более конкретно — дисбаланс в системе RANKL/OPG [7]. Важную роль в патогенезе ОП при СпА играют провоспалительные цитокины, обладающие способностью стимулировать резорбцию костной ткани, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) [8], интерлейкин (ИЛ) 6 [8], ИЛ17 [9], ИЛ23 [9] и некоторые другие. Ингибиторы ФНО α , обладая противовоспалительным эффектом, блокируют активацию остеокластов [8]. Показано, что инфликсимаб [10, 11] и этанерцепт [12] не только подавляют клинические и определяемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки воспаления при АС, но и способствуют повышению МПК в позвоночнике и бедренной кости.

Современные работы свидетельствуют о том, что у больных аксиальным СпА уже в ранних стадиях заболевания наблюдается существенная потеря костной массы, что коррелирует с активностью воспаления [13]. При СпА патологический процесс начинается с локального воспаления энтезисов. Потеря костной массы происходит в областях, прилегающих к зонам воспаления: в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости, но не в костях предплечья [14]. Можно провести аналогию с ранним РА, при котором выраженное снижение МПК в костях предплечья ассоциируется с артритом суставов кистей [13].

Исследований, посвященных оценке потери костной массы у больных с ранней (дорентгенологической) стадией СпА, мало. G. Haugeberg и соавт. [13] при обследовании 30

больных ранним СпА обнаружили, что снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости коррелирует с высокими показателями СРБ и выраженностью костно-мозгового отека (КМО) в области крестцово-подвздошных суставов (КПС) по данным МРТ. Более того, у пациентов ($n=8$), имевших достоверное снижение МПК за 12 мес наблюдения, спустя 8 лет был выявлен рентгенологически определенный сакроилиит. А у больных ($n=22$), не имевших потери костной массы в течение первого года наблюдения, структурных изменений в КПС через 8 лет не обнаружено. K. Briot и соавт. [14] при первичном обследовании (включавшем денситометрию ПО и ШБК) 708 пациентов с ранним СпА выявили снижение костной массы у 14,7%. У 95 (35,8%) из 708 пациентов обнаружено значительное снижение МПК (более чем на $0,03 \text{ г/см}^2$ в одном из исследуемых отделов) за 2-летний период наблюдения. Снижение костной массы в ШБК ассоциировалось с высокими показателями активности по индексу BASDAI, в ПО позвоночника — с показателями ADSAS СРБ. Авторы выявили протективный эффект постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов и высокого индекса массы тела у пациентов.

Исследований, посвященных изучению МПК у больных ранним аксиальным СпА, по нашим сведениям, в России до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования состояла в изучении МПК ПО позвоночника и ШБК у пациентов с ранним аксиальным СпА и сопоставлении полученных данных с клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы. В исследование включено 73 пациента (33 мужчины и 40 женщин) с диагнозом аксиального СпА, установленным в соответствии классификационными критериями ASAS 2009 г. [15]. В научно-консультативном отделении НИИР им. В.А. Насоновой отбирали больных в возрасте 18–45 лет, имеющих воспалительную боль в спине в соответствии с критериями ASAS, длительностью не более 5 лет. В исследование не включали беременных женщин, пациентов с противопоказаниями к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава — ТБС, металлоконструкции на позвоночнике и др.), а также больных с тяжелой органной патологией, алкоголизмом, наркоманией, психиатрическими заболеваниями. Все пациенты проживали в Москве или Московской области и обратились в поликлинику НИИР им. В.А. Насоновой в период с марта 2012 г. по сентябрь 2013 г. Средний возраст пациентов составил $28,3 \pm 6,4$ года, длительность клинических симптомов — $19,9 \pm 14,4$ мес.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 63% больных также имелся периферический артрит, у 31,5% — клинические признаки поражения ТБС. Среднее значение СРБ составило $28,9 \pm 38,5$ мг/л, у большинства больных (90,4%) выявлен антиген HLA-B27. Клиническая характеристика больных была представлена нами ранее [16].

Клиническую активность СпА определяли с использованием индексов BASDAI и ASDAS СРБ [17]. У пациентов, включенных в исследование, индекс BASDAI составил $4,1 \pm 1,9$ балла, ASDAS СРБ — $2,7 \pm 1,3$ балла. Оценку функционального статуса проводили с помощью функционального индекса BASFI [17]. Индекс BASFI составил $2,6 \pm 2,1$ балла. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП), индексов BASDAI и BASFI использовали числовую рейтинговую шкалу с количеством баллов от 0 до 10. Всем пациентам проводили МРТ КПС и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывалось наличие боли в области этих суставов в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений в них) выполняли также МРТ ТБС. МРТ проводили на аппарате Signa Exite (General Electrics, Германия; 0,35 Т, матрица 288×192). ПО позвоночника исследовали в сагиттальных, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. Активные воспалительные изменения определяли в режиме STIR [17] с толщиной срезов 4 мм. Наличие воспалительных изменений в КПС, позвоночнике и ТБС констатировали, если признаки остейта выявлялись как минимум на двух срезах или если визуализировалось более двух гиперинтенсивных очагов активного воспаления на одном срезе [17]. При оценке МРТ-признаков кокситов, помимо остейта, учитывали также наличие выпота в полость сустава [17]. Всем пациентам проводили денситометрию ПО (L₁₋₄) позвоночника и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодую возраст пациентов, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (2007) [18], для оценки МПК использовали Z-критерий. Снижением МПК считается значение Z-критерия на ≥ 2 стандартных отклонения (СО) хотя бы в одном из исследуемых отделов.

У пациентов, включенных в исследование, ограничивали применение глюкокортикоидов (ГК). Внутрисуставные введения ГК допускались не более 2 раз за 3 мес. У 2 больных в связи с высокой активностью заболевания до начала исследования проводилась пульс-терапия ГК (преднизолон, суммарно 1500 мг); 5 пациентов до включения в исследование получали ГК внутрь, но не более 3 мес (суточная доза ГК не превышала 10 мг для преднизолона или 8 мг для метипреда). На момент обследования пациентов ГК, применявшиеся внутрь, были отменены. Ни у кого из женщин не отмечалось наступления менопаузы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft,

США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. По результатам денситометрии у 73 пациентов с аксиальным СпА медиана показателей Z-критерия составила: $-0,7(-1,3; -0,3)$ СО для ШБК и $-0,9(-1,6; -0,5)$ СО для ПО позвоночника. Снижение МПК хотя бы в одном исследуемом отделе выявлено у 13 (17,8%) больных, у 11 (15,1%) пациентов отмечалось снижение костной массы в ПО, у 5 (6,8%) — в ШБК. У 3 (4,1%) больных диагностировано снижение МПК в двух отделах. Не выявлено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, СРБ; см. таблицу).

Взаимосвязь между снижением МПК и другими параметрами у пациентов с ранним аксиальным СпА

Показатель	Больные со снижением МПК (n=13)	Больные с нормальными показателями МПК (n=60)	p
Пол: м. ж.	5 8	28 32	0,6 0,6
BASDAI	$4,36 \pm 2,14$	$4,05 \pm 1,87$	0,46
ASDAS	$3,01 \pm 0,93$	$2,62 \pm 1,31$	0,16
СРБ	$31,21 \pm 42,12$	$20,54 \pm 18,58$	0,89
Длительность заболевания, мес	$24,8 \pm 17,98$	$18,60 \pm 13,30$	0,11
Возраст, годы	$27,6 \pm 4,59$	$28,44 \pm 6,80$	0,11

При сопоставлении результатов денситометрии и МРТ получены следующие данные. Активное воспаление в КПС (МРТ-саркоилиит) выявлено у 53 из 73 больных. Среди 53 больных с МРТ-саркоилиитом у 10 определялось снижение МПК, а у 43 были нормальные показатели МПК. В группе пациентов без МРТ-саркоилиита (n=20) снижение МПК отмечено у 3, у 17 пациентов потери костной массы не наблюдалось (p=0,7).

Мы проанализировали взаимосвязь между наличием воспалительных изменений по данным МРТ и снижением МПК в том же отделе аксиального скелета. Воспалительные изменения в ПО позвоночника при МРТ (МРТ-спондилит) определялись у 8 пациентов. У 5 из этих больных имелось снижение МПК в ПО позвоночника, а у 3 сохранялись нормальные значения МПК. Из 65 пациентов без МРТ-спондилита ПО снижение МПК в этом же отделе определялось у 6, а у остальных пациентов (n=59) не было потери костной массы в ПО позвоночника (p=0,0014). Пациенты с нормальными показателями МПК и больные, у которых имелась потеря костной массы, по возрасту не отличались (p=0,60).

Коксит по данным МРТ выявлен у 21 больного. Среди больных с кокситом снижение МПК в ШБК диагностировано у 2 пациентов, а у 19 сохранялись нормальные значения МПК в ШБК. Среди больных без МРТ-кокситов (n=52) потеря костной массы в ШБК наблюдалась у 3, а в 49 случаях отмечены нормальные показатели МПК (p=0,57).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 18% молодых пациентов (средний возраст — 28 лет) с аксиальным СпА при небольшой длительности заболевания (в среднем — 20 мес) было диагностировано снижение МПК.

В настоящем исследовании выявлена ассоциация между наличием активных воспалительных изменений по данным МРТ в ПО позвоночника и снижением МПК в этом же отделе аксиального скелета. Наши данные во многом согласуются с результатами обследования DESIR-когорты [14]. К. Briot и соавт. [14] впервые показали, что одним из основных факторов риска потери костной массы при раннем аксиальном СпА является наличие активного МРТ-спондилита. Ранее G. Haugeberg и соавт. [13] обнаружили корреляцию между снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости и выраженностью КМО в области КПС. В этих работах также обсуждалась связь между потерей костной массы и активностью воспаления (о которой судили по показателям СРБ, ADSAS СРБ и BASDAI) у больных ранним аксиальным СпА [13, 14]. В настоящем исследовании не удалось выявить ассоциации между снижением МПК и активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), а так-

же такими лабораторными показателями воспаления, как повышение СОЭ и уровня СРБ, что могло быть связано с недостаточным числом наблюдений в настоящей работе.

Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем СпА — результат локального воспаления. При АС возникает парадокс: с одной стороны, хроническое воспаление ведет к потере костной массы в центральной части тела позвонка, с другой — реакцией на хроническое воспаление является избыточное костеобразование вокруг позвонков [5]. Эти процессы приводят к снижению прочности кости, а также ригидности позвоночного столба за счет образования синдесмофитов, что значительно увеличивает риск переломов позвонков [19].

Заключение. Таким образом, при аксиальном СпА потеря костной массы наблюдалась уже в ранних стадиях заболевания и являлась результатом активного воспаления, выявленного при МРТ, что свидетельствует о необходимости проведения ранней адекватной противовоспалительной терапии. Дальнейшее наблюдение за нашей когортой пациентов с аксиальным СпА позволит оценить динамику показателей МПК на фоне проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
2. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002 Jul;29(7):1511–9.
3. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2004 Jul;71(4):291–5.
4. Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. *Современная ревматология*. 2014;(3):45–50. [Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis and ways of its correction in male patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):45–50. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-45-50>
5. Wendling D. Bone Loss in Ankylosing Spondylitis: Can We Put the Puzzle Together? *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1184–5.
6. Мясоутова ЛИ, Лапшина СА, Салихов ИГ, Васильева АГ. Изменения минеральной плотности костной ткани у больных анкилозирующим спондилитом. Остеопороз и остеопатия. 2011;(3):14–8. [Myasoutova LI, Lapshina SA, Salikhov IG, Vasil'eva AG. Changes in mineral density of bone tissue in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;(3):14–8. (In Russ.)].
7. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- γ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45(10):1197–200. Epub 2006 Mar 27.
8. Klingberg E. Clinical study on osteoporosis in ankylosing spondylitis. [Dissertation]. Gothenburg: Centre for bone and arthritis research department of rheumatology and inflammation research Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg; 2013.
9. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011 Feb;30(2):269–73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4. Epub 2010 Dec 17.
10. Allali F, Breban M, Porcher R, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):347–9.
11. Раскина ТА, Пирогова ОА. Влияние терапии инфликсимабом на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом. Остеопороз и остеопатия. 2013;(3):13–6. [Raskina TA, Pirogova OA. The effect of treatment with infliximab on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;(3):13–6. (In Russ.)].
12. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, et al. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):1020–1.
13. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D, et al. Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthropathy: a 1-year observational study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1364–6. doi: 10.1136/ard.2009.124982. Epub 2010 May 6.
14. Briot K, Paternotte S, Miceli-Richard C, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and high body mass index prevent bone loss in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:Suppl.3:667.
15. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):770–6. doi: 10.1136/ard.2009.108217. Epub 2009 Mar 17.
16. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):507–12. [Gubar' EE, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Clinical profile of patients with early axial spondyloarthritis (Russian cohort of patients). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):507–12. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-507-512>
17. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:i11–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
18. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
19. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):151–64. Epub 2006 Dec 19.

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 аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола

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

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112

Увеличение числа женщин с аксиальным спондилоартритом (СпА) делает актуальным изучение особенностей этого заболевания у лиц разного пола.

Цель исследования — оценка показателей активности и функционального статуса у мужчин и женщин, страдающих аксиальным СпА. **Материал и методы.** В исследование включен 91 пациент (43 женщины и 48 мужчин) с аксиальным СпА, госпитализированный в отделение ревматологии Областной клинической больницы (Саратов) в 2013 г. Возраст женщин и мужчин составил соответственно $41,63 \pm 12,04$ и $41,94 \pm 12,76$ года. Все пациенты отвечали критериям ASAS для аксиального СпА. У 60,43% пациентов имелся анкилозирующий спондилит (АС), соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям, у 26,37% — псориатический артрит (ПсА), согласно критериям CASPAR (в исследование включали только пациентов с аксиальным поражением и исключали из него пациентов с периферическим артритом), у 9,89% — недифференцированный аксиальный СпА. Учитывали возраст появления симптомов, длительность заболевания, возраст установления диагноза аксиального СпА. Изучена активность аксиального СпА (индексы ASDAS, BASDAI, высокочувствительный СРБ) и подвижность осевого скелета (индекс BASMI и его составляющие) у пациентов разного пола.

Результаты. В ходе исследования выяснено, что женщин госпитализируют с диагнозом аксиального СпА так же часто, как и мужчин. Показатели активности и подвижности аксиального скелета у мужчин и женщин с аксиальным СпА в целом и при длительности заболевания менее 10 лет сопоставимы. При длительности заболевания более 10 лет у женщин сохраняется более высокая подвижность поясничного и шейного отделов позвоночника, чем у мужчин, при сопоставимой активности заболевания.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; половые различия.

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова; ubp1976@list.ru

Для ссылки: Ребров АП, Апаркина АВ, Гайдукова ИЗ. Особенности аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола. Современная ревматология. 2015;(1):35–38.

Specific features of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, in persons of different genders

Rebrov A.P., Aparkina A.V., Gaidukova I.Z.

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

The increasing number of women with ankylosing spondyloarthritis (SpA) makes it relevant to study the specific features of this disease in persons of different genders.

Objective: to study the indicators of activity and functional status in male and female patients with axial SpA.

Subjects and methods. The study enrolled 91 patients (43 women and 48 men) with axial SpA admitted to the Rheumatology Unit of the Saratov Regional Clinical Hospital in 2013. The age of the women and men was 41.63 ± 12.04 and 41.94 ± 12.76 years, respectively. All the patients fulfilled the ASAS criteria for axial SpA. 60.43% of the patients had ankylosing spondylitis (AS) meeting the modified New York criteria; 26.37% had psoriatic arthritis (PsA) according to the CASPAR criteria (only patients with axial involvement were included in the study and those with peripheral arthritis were excluded); 9.89% had undifferentiated axial SpA. Age at symptom onset, disease duration, and age at diagnosis of axial SpA were taken into account. The activity of axial SpA (ASDAS, BASDAI, highsensitivity C-reactive protein) and the mobility of the axial skeleton (BASMI and its components) were investigated in patients of different genders.

Results. The study has established that the women are hospitalized with diagnosed axial SpA as often as the men. The indicators of activity and axial skeleton mobility are similar in the male and female patients with axial SpA as a whole and with a disease history of less than 10 years. Having a disease history of more than 10 years, the women preserve greater mobility of the lumbar and cervical spine than do the men with the similar disease activity.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; gender-related differences.

Contact: Inna Zurabievna Gaidukova; ubp1976@list.ru

For reference: Rebrov AP, Aparkina AV, Gaidukova IZ. Specific features of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, in persons of different genders. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):35–38.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-35-38>

Спондилоартрит (СПА) — группа заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующихся обязательным вовлечением в воспалительный процесс аксиального скелета, в большом числе случаев ассоциирующихся с носительством антигена HLA-B27 и, как правило, являющихся серонегативными по ревматоидному фактору [1]. До недавнего времени считалось, что болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилит — АС) и другие формы аксиального СПА в несколько раз чаще встречаются у мужчин [1]. В то же время в конце XX — начале XXI столетия наметилась тенденция к увеличению числа женщин с аксиальным СПА [2]. Этот факт подтверждает и наш собственный опыт: в отделение ревматологии Областной клинической больницы Саратова в 2005 г. с аксиальным СПА госпитализировано 120 пациентов, среди которых было 3 женщины, а с сентября по ноябрь 2013 г. поступил 91 пациент с этим диагнозом — 48 мужчин и уже 43 женщины.

Цель исследования — изучить особенности аксиального СПА у пациентов разного пола.

Материал и методы. В исследование включен 91 пациент с аксиальным СПА, госпитализированный в отделение ревматологии Областной клинической больницы (Саратов) в 2013 г. Все пациенты отвечали критериям ASAS для аксиального СПА [3]. Из этих пациентов 60,43% имели диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям [4], 26,37% — диагноз псориатического артрита (ПсА), согласно критериям CASPAR [5] (в исследование включали только пациентов с аксиальным поражением и исключали из него пациентов с периферическим артритом), 9,89% — диагноз недифференцированного аксиального СПА. Учитывали возраст появления симптомов, длительность заболевания, возраст установления диагноза аксиального СПА. Оценивали активность аксиального СПА у женщин и мужчин: индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) [6], ASDAS (AS Disease activity index) [7], определяли уровень высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) иммунотурбидиметрическим методом на аппарате Hitachi. Оценивали подвижность аксиального скелета с помощью индекса BASMI (the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) и его составляющих: расстояние козелок — стена; ротация в шейном отделе позвоночника; боковая подвижность в поясничном отделе позвоночника; модифицированный тест Шобера; расстояние между медиальными лодыжками; экскурсия грудной клетки, применяя технику, рекомендованную ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society) [8]. Учитывали наличие энтезитов, псориаса, дактилита, увеита. Оценивали отягощенность семейного анамнеза по СПА, наличие предшествующих кишечных, мочеполовых инфекций.

Статистический анализ проводили с применением SPSS17. Для проверки соответствия распределения признака нормальному использовали методы Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение; для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дис-

персии признака, определенного методом Левена). Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена.

Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. В исследование включено 43 женщины и 48 мужчин с аксиальным СПА. У женщин и мужчин не выявлено различий по возрасту (у женщин он составил $41,63 \pm 12,04$ года, у мужчин — $41,94 \pm 12,76$ года), возрасту начала заболевания (соответственно $29,21 \pm 11,09$ и $27,10 \pm 11,6$ года), возрасту, в котором был установлен диагноз ($36,12 \pm 9,49$ и $35,48 \pm 12,04$ года); $p > 0,05$. Пациенты разного пола были сопоставимы по активности заболевания: индекс ASDAS у женщин — $3,38 \pm 1,24$, у мужчин — $2,97 \pm 0,97$, BASDAI — соответственно $4,5 \pm 2,99$ и $4,82 \pm 2,14$ ($p > 0,05$). У женщин показатели СРБ были выше, чем у мужчин: $11 \pm 10,9$ мг/л против $9,45 \pm 7,94$ мг/л, но различия статистически незначимы ($p > 0,05$). При сравнении подвижности позвоночника у мужчин и женщин не выявлено различий в значениях индекса BASMI: у женщин он составил $4,96 \pm 2,26$, у мужчин — $4,98 \pm 2,32$ ($p > 0,05$).

Энтезит имелся у 58 (63,74%) пациентов с аксиальным СПА: у 28 женщин и 30 мужчин; дактилит — у 24 (26,37%) пациентов (у 13 женщин и 11 мужчин). Псориаз выявлен в 21 (23,1%) случае (у 12 женщин и 9 мужчин). Отягощенный семейный анамнез наблюдался у 16 (17,6%) пациентов, среди которых было 6 женщин и 10 мужчин. Предшествующая кишечная инфекция отмечена в 4 (4,4%) случаях, мочеполовая инфекция — в 5 (5,5%). Увеит имелся у 23 (25,27%) пациентов (у 11 женщин и 12 мужчин).

Показатели активности и функционального состояния у лиц разного пола с длительностью аксиального СПА менее 10 лет, среди которых было 10 женщин и 15 мужчин, оказались сопоставимы. Получены следующие показатели соответственно у женщин и мужчин: ASDAS — $2,83 \pm 1,47$ и $2,81 \pm 1,78$, BASDAI — $3,31 \pm 3,2$ и $4,05 \pm 1,71$, СРБ — $11 \pm 10,9$ и $9,45 \pm 7,94$ мг/л, BASMI — $3,16 \pm 1,35$ и $3,46 \pm 1,88$ ($p > 0,05$; табл. 1). У женщин с длительностью заболевания менее 10 лет энтезит диагностирован в большем числе случаев, чем у мужчин (у 13 женщин и 8 мужчин). Частота увеита (у 3 женщин и 4 мужчин) и дактилита (у 4 женщин и 3 мужчин) у лиц разного пола с продолжительностью болезни до 10 лет не различалась.

При длительности аксиального СПА более 10 лет ($n=33$ для обеих групп) активность заболевания оказалась сопоставимой у женщин и мужчин по индексу ASDAS (у женщин — $3,64 \pm 1,08$, у мужчин — $3,04 \pm 0,97$), BASDAI (у женщин — $5,25 \pm 1,69$, у мужчин — $5,18 \pm 2,26$). Уровень СРБ у женщин был выше, ($12,44 \pm 11,08$ мг/л), чем у мужчин ($8,85 \pm 6,69$ мг/л); $p=0,06$ (табл. 2).

При длительности аксиального СПА более 10 лет у женщин по сравнению с мужчинами отмечалась тенденция к сохранению большей подвижности аксиального скелета. Так, индекс BASMI составил у женщин $5,07 \pm 2,25$ против $5,72 \pm 2,17$ у мужчин ($p=0,068$); расстояние козелок — стена — соответственно $14,66 \pm 4,52$ см против $17,89 \pm 6,92$ см ($p=0,056$); боковое сгибание поясничного отдела позвоночника —

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

Таблица 1. Показатели активности и функционального статуса у мужчин и женщин с длительностью СпА менее и более 10 лет

Группа обследованных	СРБ	BASDAI	ASDAS	BASMI
Длительность СпА <10 лет:				
женщины	11±10,9	3,31±3,2	2,83±1,47	3,16±1,35
мужчины	9,45±7,94	4,05±1,71	2,81±1,78	3,46±1,88
Длительность СпА ≥10 лет:				
женщины	12,44±11,08	5,25±1,69	3,64±1,08	5,07±2,25 *
мужчины	8,85±6,69	5,18±2,26	3,04±0,97	5,72±2,17*

* – p<0,05 при сопоставлении с показателями лиц другого пола с той же длительностью заболевания.

Таблица 2. Отдельные показатели подвижности аксиального скелета у мужчин и женщин с длительностью СпА более 10 лет

Пол	Экскурсия грудной клетки, см	Среднее расстояние козелок – стена, см	Ротация в шейном отделе позвоночника, °	Боковая подвижность в поясничном отделе позвоночника, см	Модифицированный тест Шобера, см	Расстояние между медиальными лодыжками
Женщины	2,31±1,42	14,66±4,52	35,21±21,74	9,36±6,05	3,05±2,56	77,61±26,87
Мужчины	2,38±1,78	17,89±6,92*	30,15±20,20	5,91±6,04*	2,37±2,07*	82,46±24,34

* – p<0,05 при сопоставлении показателей у женщин и мужчин.

9,36±6,05 см против 5,91±6,04 см (p=0,01); подвижность поясничного отдела во фронтальной плоскости (тест Шобера) – 3,05±2,56 см против 2,37±2,07 см (p=0,021). У мужчин и женщин были сопоставимы показатели экскурсии грудной клетки (у женщин – 2,31±1,42 см, у мужчин – 2,38±1,78 см), ротации в шейном отделе позвоночника (соответственно – 35,21±21,74 и 30,15±20,20°), расстояние между медиальными лодыжками (77,61±26,87 и 82,46±24,34 см); p>0,05 (см. табл. 1, 2). При длительности заболевания более 10 лет энтезит обнаружен у 22 мужчин и только у 15 женщин; увеит встречался одинаково часто у мужчин и у женщин (по 8 наблюдений), как и дактилит (у 8 женщин и 9 мужчин).

Обсуждение. Изучение особенностей аксиального СпА, ранее считавшегося типично «мужским» заболеванием, сегодня является весьма актуальным у женщин в связи с нарастанием у них частоты этой нозологической формы. Полученные нами данные о равной встречаемости аксиального СпА у лиц разного пола согласуются с данными зарубежных авторов [2, 9, 10], показавших, что АС поражает мужчин и женщин в соотношении 1:1.

Некоторые авторы отмечают более позднюю диагностику АС у женщин, чем у мужчин. Сложности диагностики заболевания у женщин, вероятно, обусловлены установкой врачей на выявление анкилоза позвоночника и ограничение его подвижности. У женщин по сравнению с мужчинами диагноз запаздывал в среднем на 4 года.

Полученные нами данные о меньших функциональных нарушениях аксиального скелета частично подтверждают высказанное нами выше предположение о причинах поздней диагностики АС у женщин. Появились работы, объясняющие

различия в функциональном статусе пациентов разного пола, длительно страдающих АС, различиями в прогрессировании повреждения позвоночника в ходе болезни. Показано, что формирование синдесмофитов у женщин происходит реже и медленнее, чем у мужчин, что авторы объясняют влиянием эстрогенов на костное ремоделирование. Знание особенностей аксиального СпА у женщин может способствовать улучшению его диагностики. Своевременная диагностика и ранее активное лечение аксиального СпА у женщин представляются особенно важными с учетом данных I.E. van der Horst-Bruinsma и соавт. [11], показавших, что несмотря на менее выраженное рентгенологическое прогрессирование, СпА у женщин протекает активнее, чем у мужчин, и отличается худшим ответом на терапию и более выраженным болевым синдромом.

Заключение. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) женщин госпитализируют с диагнозом аксиального СпА так же часто, как и мужчин;
- 2) возраст появления симптомов аксиального СпА, его длительность, возраст установления диагноза, показатели активности заболевания и частота увеита, дактилита и энтезита у мужчин и женщин сопоставимы;
- 3) отягощенный семейный анамнез по аксиальному СпА чаще наблюдается у мужчин;
- 4) изменения подвижности аксиального скелета сопоставимы у женщин и мужчин с длительностью СпА менее 10 лет. При длительности заболевания 10 лет и более у женщин определяется большая подвижность поясничного и шейного отделов позвоночника, чем у мужчин, при сопоставимой активности заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ., редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 72. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*

[Rheumatology: Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-media; 2009. P. 72].
2. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing

spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul;12(4):239–47.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landew OR, et al. The Assessment of SpondyloArthritis

- International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361–8.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665–73.
6. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286–91.
7. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1811–8. doi: 10.1136/ard.2008.100826. Epub 2008 Dec 5.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1–44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
9. Feldtkeller E, Lind-Albrecht G. Impact of gender on outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):e2. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204322. Epub 2013 Aug 14.
10. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):633–8. Epub 2006 Nov 24.
11. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1221–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431. Epub 2012 Dec 22.

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 коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения

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

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

Цель исследования — изучение частоты и структуры коморбидных состояний у двух групп больных ревматоидным артритом (РА) в разные годы наблюдения.

Материал и методы. Структура коморбидности изучена у больных РА, в разные годы находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов). В исследование включали пациентов, получавших терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в стабильной дозе в течение 3 мес и более. Проводили анкетирование, объективный осмотр больных, учитывали данные амбулаторной карты. 1-я группа включала 201 больного, обследованного в 2006–2007 гг., 2-я группа — 328 больных, обследованных в 2012–2013 гг.

Результаты. В 1-й группе наличие коморбидных заболеваний установлено у 67,2% пациентов, во 2-й группе — у 86,6%. Сочетание от 2 до 5 заболеваний чаще наблюдалось у обследованных в 2012–2013 гг. (66,9%), чем у обследованных в 2006–2007 гг. (57%). У пациентов обеих групп наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия — АГ (60 и 57,7% пациентов соответственно) и остеоартроз — ОА (71,1 и 50,7%). Из коморбидных заболеваний у больных РА наиболее часто встречались поражения желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (97,8 и 80,3% соответственно), инфекции мочевыводящих путей (22,4 и 19,7%).

Заключение. Частота коморбидной патологии у больных РА остается высокой. Среди коморбидных заболеваний преобладают АГ, заболевания ЖКТ и ОА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; коморбидные заболевания.

Контакты: Наталья Михайловна Никитина; nikina02@yandex.ru

Для ссылки: Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;(1):39–43.

Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years

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

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

Objective: to study the rate and pattern of comorbidities in two groups of patients with rheumatoid arthritis (RA) in different follow-up years.

Subjects and methods. The pattern of comorbidity was investigated in RA patients treated at the Rheumatology Unit, Saratov Regional Clinical Hospital, in different follow-up years. The investigation enrolled patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in a stable dose for 3 months or longer. The patients were interviewed and objectively examined and the data of their outpatient medical records were taken into consideration. Group included 201 patients examined in 2006–2007. Group 2 comprised 328 patients examined in 2012–2013.

Results. Comorbidities were ascertained in 67.2% of the patients in Group 1 and in 86.6% of those in Group 2. Two to five co-occurring diseases were more common in the examinees in 2012–2013 (66.9%) than in those in 2006–2007 (57%). The patients of both groups were most frequently found to have hypertension (60 and 57.7% of the patients, respectively) and osteoarthritis (OA) (71.1 and 50.7%). Out of the other diseases, the patients were most commonly found to have gastrointestinal tract (GIT) diseases (97.8 and 80.3%, respectively) and urinary tract infections (22.4% and 19.7%).

Conclusion. The rate of comorbidities remains high in patients with RA. Among the comorbid diseases, there is a preponderance of hypertension, GIT diseases, and OA.

Key words: rheumatoid arthritis; comorbidities.

Contact: Natalia Mikhailovna Nikitina; nikina02@yandex.ru

For reference: Nikitina NM, Afanasyev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;(1):39–43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-39-43>

Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, необходимо учитывать их взаимное влияние. В настоящее время изучение коморбидности выделено в отдельное научное направление. В литературе достаточно полно представлена точка зрения, в соответствии с которой комплекс заболеваний, имеющих у конкретного пациента, следует рассматривать с позиции коморбидности, или мультиморбидности [1, 2]. При изучении коморбидности какое-либо заболевание, имеющееся у определенной когорты пациентов, выделялось в качестве «основного», или «индексного», а другие заболевания рассценивались как «второстепенные», с позиций патогенетической связи с ним, т. е. как сопутствующие заболевания либо осложнения. В соответствии с новой парадигмой следует изучать весь комплекс заболеваний, имеющих у конкретного пациента, как равноправные состояния, хронологически и патогенетически взаимосвязанные и способные влиять на качество жизни и прогноз [2, 3].

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний суставов. Так, в 2011 г. в Российской Федерации зарегистрировано 279 991 больных РА [4]. В Саратовской области, по данным официальной статистики, в 2013 г. было 4303 больных РА, что составляет 2,7% всех зарегистрированных пациентов с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани.

В настоящее время возможности патогенетической терапии РА значительно расширились благодаря внедрению нового поколения лекарственных средств, цитостатических препаратов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако, по данным проспективных наблюдений [5, 6], существенного увеличения продолжительности жизни пациентов не произошло. Определенный вклад в эту ситуацию вносит наличие у большинства пациентов с РА коморбидных заболеваний. На 1-м месте по значимости среди коморбидных состояний находится патология сердечно-сосудистой системы. В то же время поражение любых других органов и систем способствует ухудшению качества жизни больных, созда-

ет трудности для подбора адекватной терапии РА. Так, эрозивное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки существенно ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) у больных РА. Хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей с частыми обострениями являются препятствием для проведения активной иммуносупрессивной терапии ГК и цитостатическими препаратами.

Хронические тяжелые заболевания печени, почек, злокачественные новообразования делают невозможным назначение ГИБП, ограничивают применение ГК и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) у больных, нуждающихся в проведении программной иммуносупрессивной терапии.

Наличие у пациента нескольких коморбидных заболеваний зачастую ведет к вынужденной полипрагмазии. При этом неизбежно нарастает риск развития и взаимного потенцирования нежелательных реакций (НР) из-за фармакологической несовместимости многих препаратов, что существенно ограничивает возможности терапии, увеличивает ее стоимость и снижает эффективность [7, 8].

Цель исследования — изучение частоты и особенностей коморбидных заболеваний, их сравнительная оценка у двух групп больных РА в разные годы наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено две группы больных РА (сплошные выборки), проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиника больницы» (Саратов) в разные годы. Характеристика больных двух групп представлена в табл. 1. В 1-ю группу вошел 201 пациент, обследованный в 2006–2007 гг., во 2-ю группу — 328 больных, проходивших обследование и лечение в 2012–2013 гг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу (женщины составляли 85,1 и 82,6% соответственно), продолжительности РА (в обеих группах преобладали пациенты с продолжительностью заболевания от 3 до 10 лет). На момент включения в исследование ран-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, обследованных в разные годы

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=201)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=328)	
	n	%	n	%
Женщины/мужчины	171/30	85,1/14,9	271/57	82,6/17,4
Возраст, годы:				
средний	52,6±11,1	—	54,6±12,6	—
19–40	26	12,9	39	11,9
41–50	56	27,9	60	18,3
51–60	72	35,8	120	36,6
>60	47	23,4	109	33,2
Продолжительность РА:				
средняя	8,8±8,2	—	10,4±9,8	—
<6 мес	10	4,9	17	5,2
6 мес–2 года	44	21,9	62	18,9
3–10 лет	82	40,8	132	40,2
>10 лет	65	33,3	117	35,7
Серопозитивный РА:				
по РФ	150 из 184	81,5	268 из 324	82,7
по anti-MCV	7 из 18	38,9	53 из 228	23,2
Внесуставные проявления РА	81	40,3	117	35,7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ная стадия РА имела у 26,8% пациентов 1-й группы и у 24,1% 2-й группы.

У 150 больных 1-й и 268 больных 2-й группы проводилось количественное определение уровня ревматоидного фактора (РФ) в плазме крови. Уровень антител к модифицированному цитруллинированному виментину (anti-MCV) исследован соответственно у 8,9 и 69,5% больных. Как в 2006–2007 гг., так и в 2012–2013 гг. большинство пациентов были серопозитивны по РФ (81,5 и 82,7% соответственно). Anti-MCV в повышенном титре имелись у 38,9 и 23,2% пациентов. Внесуставные проявления РА выявлены у 40,3% больных в 2006–2007 гг. и у 35,3% в 2012–2013 гг.

Обследование включало оценку активности заболевания с использованием индекса DAS28, рентгенографию пораженных суставов, общий и биохимический анализы крови, определение индекса Чарльсона для количественной оценки коморбидного статуса и 10-летней выживаемости [9].

В 2012–2013 гг. БПВП получали 95,1% больных, а ранее, в 2006–2007 гг., — лишь 64%. Основными БПВП были и остаются метотрексат (75 и 84,5% больных) и сульфасалазин (8 и 5,2%).

Большинство пациентов (60,9% больных 1-й группы и 67,9% 2-й группы) длительно принимали ГК в дозе >10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладной программы Microsoft Excel и Statistica 8.0. В исследование включали только пациентов, подписавших информированное согласие. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. В 2006–2007 гг. коморбидные заболевания были выявлены у 135 (67,2%) обследованных, причем 57% из них имели 2 и более заболеваний. В 2012–2013 гг. коморбидные заболевания отмечены у 284 (86,6%) пациентов, у 66,9% из которых наблюдалось сочетание нескольких коморбидных состояний.

В табл. 2 представлена частота отдельных коморбидных заболеваний у больных РА, обследованных в разные годы. Как в 2006–2007 гг., так и в 2012–2013 гг., ведущее место в структуре коморбидных заболеваний занимала кардиоваскулярная патология. Так, артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 60% пациентов в 2006–2007 гг. и у 57,7% больных в 2012–2013 гг. Встречаемость различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) была сопоставима в двух группах и составила 28,9 и 30,9% соответственно. У больных РА, обследованных в 2012–2013 гг., имеющих ИБС, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе встречался чаще, чем у обследованных в 2006–2007 гг. (12,6 и 2,9% соответственно; $p=0,05$). Это может объясняться большей продолжительностью ИБС у больных РА, включенных в исследование в 2012–2013 гг. Напротив, ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе реже встречался у обследованных в 2012–2013 гг., чем у обследованных в 2006–2007 гг. (1,2 и 5,9% больных соответственно; $p<0,05$).

На 2-м месте по частоте у больных РА стоит хроническая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 97,8% (2006–2007 гг.) и 80,3% (2012–2013 гг.). При этом частота различных заболеваний ЖКТ у больных РА двух групп была сопоставима: заболевания желудка или двенадцатиперстной кишки выявлены у 38,5 и 45,6% больных, хронический холецистит — у 37,8 и 27,1%, хронический колит — у 15,6 и 8,8%, хронический вирусный гепатит — у 5,9 и 5,1% соответственно.

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у больных РА, обследованных в разные годы

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=135)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=284)	
	n	%	n	%
Патология сердечно-сосудистой системы:				
ИБС,	39	28,9	88	30,9
в том числе:				
ИМ в анамнезе	4	2,9	12	12,6*
АГ	81	60,0	164	57,7
ИИ в анамнезе	8	5,9	2	1,2*
Патология пищеварительной системы	132	97,8	228	80,3
Другие заболевания суставов,	98	72,6	153	53,9
в том числе:				
генерализованный ОА	96	71,1	144	50,7
подагра	2	1,5	9	3,2*
Заболевания мочевыводящих путей	33	22,4	56	19,7
Эндокринная патология:				
СД	5	3,7	22	7,8*
аутоиммунный тиреоидит	14	10,4	32	11,3
Заболевания органов дыхания,	29	21,5	27	9,5
в том числе:				
ХОБЛ	24	17,8	14	4,9*
БА	5	3,7	6	2,1
Варикозная болезнь	16	11,8	34	11,8
Онкологическая патология	1	0,7	6	2,1*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p<0,05$ (при сравнении показателей в 1-й и 2-й группе).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Индекс Чарльсона у больных РА, имеющих сопутствующую патологию, в разные годы наблюдения

Показатель	1-я группа (2006–2007 гг.; n=201)		2-я группа (2012–2013 гг.; n=328)	
	n	%	n	%
0	18	8,9	32	9,8
1	38	18,9	38	11,6
2	60	29,9	68	20,7
3	51	25,4	75	22,9
4	28	13,9	58	17,7
5	4	1,9	37	11,3*
>5	2	0,9	18	5,5*

В обеих группах была довольно высока доля пациентов с генерализованным остеоартрозом (ОА) — 71,1 и 50,7% соответственно. При этом у больных молодого возраста (моложе 40 лет) ОА встречался крайне редко — в 2,2 и 1,8% случаев. Сочетание РА с подагрическим артритом наблюдалось относительно редко, при этом частота у одного больного воспалительного и метаболического заболевания суставов за последние годы увеличилась в 2 раза — с 1,5 до 3,2% ($p < 0,05$).

Частота заболеваний органов дыхания у обследованных в 2012–2013 гг. была несколько меньше, чем у обследованных в 2006–2007 гг. Так, если частота бронхиальной астмы (БА) у больных РА была сопоставима в обеих группах (3,7 и 2,1%, соответственно; $p > 0,05$), то частота хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние годы несколько снизилась (17,8 и 4,9%; $p < 0,05$), что может быть связано с более качественной диагностикой данной патологии с учетом существующих диагностических критериев.

В 2012–2013 гг. чаще выявлялась эндокринная патология, главным образом за счет нарастания удельного веса больных сахарным диабетом — СД (3,7 и 7,8%; $p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что 67,9% пациентов этой группы принимали ГК в низких дозах, тогда как среди обследованных в 2006–2007 гг. число получавших ГК было меньше (60,9%). Частота аутоиммунного тиреоидита у больных РА существенно не изменилась — 10,4 и 11,3% соответственно ($p > 0,05$).

Воспалительные заболевания мочевыводящих путей в 2006–2007 гг. и 2012–2013 гг. имели примерно одинаковый удельный вес в структуре коморбидности (24,4 и 19,7% соответственно; $p > 0,05$). Частота злокачественных новообразований была достоверно больше у больных 2-й группы (0,7% и 2,1; $p < 0,05$).

Средние показатели индекса Чарльсона, применяемого для расчета 10-летней выживаемости с учетом возраста и наличия коморбидной патологии, были сопоставимы у пациентов обеих групп: в 1-й группе этот индекс составил 1 [2;3], во 2-й — 2 [2;4] ($p > 0,05$; табл. 3).

Удельный вес больных с 10-летней выживаемостью $< 21\%$ (индекс Чарльсона ≥ 5) был существенно выше среди обследованных в 2012–2013 гг. по сравнению с обследованными в 2006–2007 гг. (2,8 и 16,8% соответственно; $p < 0,05$), что может быть связано с нарастанием числа больных, имеющих множественную коморбидную патологию. Значения

данного индекса в обеих группах коррелировали с возрастом пациентов ($r = 0,56$ в 1-й группе и $r = 0,81$ во 2-й; $p < 0,05$). Связи между величиной индекса Чарльсона и продолжительностью РА не выявлено ($r = 0,13$ и $r = 0,16$ соответственно).

Обсуждение. Несмотря на успехи, достигнутые за последние годы, лечение РА остается сложной задачей. Даже в условиях внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных БПВП и ГИБП, позволяющих существенно замедлить темпы прогрессирования поражения суставов, улучшить качество жизни больных удается не всегда. В ряде случаев именно тяжелое течение сопутствующей патологии является причиной инвалидизации или преждевременной смерти пациентов.

Согласно данным проведенного анализа, у больных РА частота сопутствующей патологии остается высокой: 67,2% у обследованных в 2006–2007 гг. и 86,6% у обследованных в 2012–2013 гг. Отмечено увеличение числа больных, имеющих сочетание нескольких коморбидных состояний, что создает дополнительные трудности при подборе терапии, увеличивая риск развития НР.

Известно, что хроническое воспаление при РА повышает вероятность развития кардиоваскулярной патологии [10–12]. В структуре коморбидных состояний у наших пациентов преобладала кардиоваскулярная патология, прежде всего АГ, что согласуется с результатами других исследований [3].

Т.В. Попковой и соавт. [12] показано, что частота развития клинических проявлений атеросклероза у пациентов с РА значительно выше, чем у лиц группы контроля. Известно, что риск возникновения ИМ (как фатального, так и нефатального) выше у больных РА по сравнению с общей популяцией (ОР 1,63; 95% ДИ 1,34–2,00). Напротив, не выявлено значительного повышения риска инсульта у больных РА (ОР 1,14; 95% ДИ 0,86–1,51) [13]. В нашем исследовании различные клинические формы ИБС отмечены у 28,9% (2006–2007 гг.) и 30,9% (2012–2013 гг.) больных РА, имеющих сопутствующую патологию. У обследованных в 2012–2013 гг., имеющих ИБС, ИМ в анамнезе, стенокардия высокого функционального класса встречалась чаще, чем у обследованных в 2006–2007 гг., в то время как больных с ИИ в анамнезе было меньше.

У больных РА на 2-м месте по частоте находится патология ЖКТ. Безусловно, наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно эрозивного или язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, является сдерживающим фактором при назначении НПВП таким пациентам.

На 3-м месте среди коморбидных состояний оказались другие заболевания суставов, прежде всего ОА. Сегодня существует достаточно данных, основанных на клиническом опыте и результатах научных исследований, свидетельствующих о частом сочетании ОА с различной соматической патологией [14].

Сочетание РА с подагрическим артритом наблюдалось относительно редко, что согласуется с данными литературы,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

указывающими на низкую распространенность подагры у больных РА по сравнению с общей популяцией [15]. При этом частота у одного больного воспалительного и метаболического заболевания суставов за последние годы увеличилась в 2 раза.

Известно, что у больных РА повышен риск инфекционных заболеваний [16]. Согласно полученным нами данным, хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей, обострение которых создает сложности при подборе базисной терапии, выявлялись у наших пациентов также достаточно часто.

В последние годы среди больных РА наблюдается нарастание доли пациентов с СД, что может быть связано с сохранением высокой частоты использования ГЛК.

Хронический вирусный гепатит имелся у 5,1 и 5,9% обследованных. У 0,7 и 2,1% пациентов отмечались злокачест-

венные новообразования различной локализации. Указанные состояния также имеют важное клиническое значение при ведении больных РА, поскольку в значительной мере определяют жизненный прогноз и создают препятствия для назначения ГИБП.

Наличие коморбидной патологии — значимый фактор, влияющий на прямые медицинские затраты при лечении больных РА, наряду с медицинскими расходами, медицинской страховкой, возрастом пациента и затратами на терапию БПВП [8].

Заключение. Таким образом, частота коморбидной патологии у больных РА остается высокой. В структуре коморбидных состояний по-прежнему преобладают АГ, заболевания ЖКТ и ОА. Наличие коморбидной патологии влияет на течение РА, затрудняя подбор базисной терапии и снижая ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС и др. Коморбидность. Вестник семейной медицины 2011;(3):40–7. [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS, et al. Comorbidity. *Vestnik semeinoi meditsiny* 2011;(3):40–7. (In Russ.)].
2. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5. [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–5. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-362-365>.
3. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(3):283–9. [Panafidina TA, Kondrat'eva LV, Gerasimova EV, et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):283–9. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-283-289>.
4. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;50(1):5–7. [Balabanova RM, Erdes ShF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;50(1):5–7. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-5-7>.
5. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1734–9. doi: 10.1002/art.20306
6. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study design? *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1467–9. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1467::AID-ART243>3.0.CO;2-6
7. Мясоедова ЕЕ. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите. Вестник Ивановской медицинской академии. 2013;18(1):57–64. [Myasoedova EE. The role of traditional risk factors, chronic autoimmune inflammation and pharmacotherapy in the development of cardiovascular disorders in rheumatoid arthritis. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii*. 2013;18(1):57–64. (In Russ.)]
8. Osiri M, Sattayasomboon Y. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 Dec;80(6):608–12. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.01.013. Epub 2013 Jul 1. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.01.013.
9. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
10. Sattar N, McCrory DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):2957–63.
11. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):722–32. doi: 10.1002/art.20878
12. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2008;10(11):128–35. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Aterotromboz at autoimmune diseases: current state of a problem. *Consilium medicum*. 2008; 10(11):128–35. (In Russ.)].
13. Levy I, Fautrel B, Barnetche T, Schaefferbeke T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul–Aug;26(4):673–9.
14. 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. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.007526>.
15. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *Int J Clin Rheumatol*. 2013 Aug;8(4):433–7.
16. 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. doi:10.1136/ard.2006.057265

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.

Склеромикседема в сочетании с дерматомиозитом и парапротеинемией (описание случая)

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой имелось по крайней мере три заболевания: склеромикседема, дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ) и парапротеинемия (моноклональная гаммапатия). Сочетание этих заболеваний обусловило атипизм клинической и морфологической картины и рефрактерность к проводимой терапии. Склеромикседема предшествовала развитию ДМ, в последующем выявлена парапротеинемия, что не исключает ее наличия в более ранний период, когда больная детально не обследовалась. Особенностью данного наблюдения является сочетание склеромикседемы с ДМ, который преобладал в клинической картине заболевания, определяя тяжесть состояния больной и необходимость лечения высокими дозами глюкокортикоидов в сочетании с иммунодепрессантами. Данных в пользу системной склеродермии, которая предполагалась у больной в связи со склеродермоподобным поражением кожи, не выявлено.

Авторы неоднократно отмечали сочетанный характер заболеваний склеродермической группы, что отражает близкие механизмы их развития и затрудняет идентификацию конкретных нозологий. В данном случае сочетание склеромикседемы и ДМ дополняет группу overlap-форм заболеваний, наблюдающихся в дерматологии и ревматологии.

Парапротеинемия, свойственная склеромикседеме, иногда встречается и при системных заболеваниях соединительной ткани. У больной имелась наиболее часто наблюдающаяся при склеромикседеме моноклональная гаммапатия. Признаков миеломы и опухолевых заболеваний не обнаружено. Классический паранеопластический ДМ/ПМ также не выявлен, что не исключает сходства механизма развития этого синдрома и заболевания у описанной пациентки.

Ключевые слова: склеромикседема; дерматомиозит/полимиозит; парапротеинемия; описание случая.

Контакты: Майя Николаевна Старовойтова; mayyastar@mail.ru

Для ссылки: Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гусева НГ. Склеромикседема в сочетании с дерматомиозитом и парапротеинемией (описание случая). Современная ревматология. 2015;(1):44–47.

Scleromyxedema concurrent with dermatomyositis and paraproteinemia: A case report

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Guseva N.G.

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

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The paper describes the case of a female patient who had at least three diseases: scleromyxedema, dermatomyositis/polymyositis (DM/PM), and paraproteinemia (monoclonal gammopathy). The concurrence of these diseases determines the atypism of their clinical and morphological patterns, as well as refractoriness to performed therapy. Scleromyxedema preceded DM followed by paraproteinemia, which does not rule out its presence in an earlier period when the patient was not carefully examined. The specific feature of this case is scleromyxedema concurrent with DM that was prevalent in the clinical picture of the disease, by determining the severity of the patient's status and the need to be treated with high-dose glucocorticoids in combination with immunosuppressive drugs. There was no evidence for scleroderma systematica that was supposed to be present in the patient who had scleroderma-like skin involvement.

The authors have repeatedly mentioned the concurrency pattern of scleroderma diseases, which reflects the close mechanisms of their development and hinders the identification of specific nosological entities. In this observation, the concurrence of scleromyxedema and DM complements a group of overlap diseases observed in dermatology and rheumatology.

Paraproteinemia characteristic of scleromyxedema is occasionally encountered in systemic connective tissue diseases. The patient had monoclonal gammopathy that is most common in scleromyxedema. No signs of myeloma and tumors were seen. Classical paraneoplastic DM/PM was not detected either, which does not rule out the fact that the mechanism responsible for the development of this syndrome and the disease is similar in the patient described.

Key words: scleromyxedema; dermatomyositis/polymyositis; paraproteinemia; case report.

Contact: Maya Nikolaevna Starovoitova; mayyastar@mail.ru

For reference: Starovoitova MN, Desinova OV, Guseva NG. Scleromyxedema concurrent with dermatomyositis and paraproteinemia: A case report. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):44–47.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-44-47>

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Склеромикседема — склеродермоподобное заболевание, характеризующееся диффузным уплотнением кожи, распространенными узелковыми, микропапулезными и лихеноидными изменениями, преимущественно в области лица, шеи, верхних отделов туловища и конечностей. При прогрессирующей индурации кожи развиваются своеобразная маскообразность, микростомия, дигитальные контрактуры, имеющие сходство с системной склеродермией, которая нередко диагностируется у этих больных, особенно при наличии висцеральной и общей патологии. У части пациентов со склеромикседемой выявляются также артропатия, миопатия, изменения пищевода (дисфагия), сердечно-сосудистые и неврологические заболевания (энцефалопатия, периферическая невропатия).

При морфологическом исследовании определяются отложения муцина в дерме, из-за этого заболевание иногда трактуют как «папулезный муциноз», или «миксематозный лихен». Кроме того, при биопсии кожи выявляются пролиферация фибробластов и коллагена с аккумуляцией кислых мукополисахаридов между коллагеновыми волокнами, воспалительная инфильтрация. Основным компонентом муциновой субстанции является гиалуроновая кислота.

Течение заболевания длительное, прогрессирующее. В клинической картине преобладает поражение кожи. Наличие висцеральных и неврологических осложнений ухудшает прогноз, вплоть до летального исхода у отдельных больных с острой церебральной патологией.

Особенностью склеромикседемы является частое (у 80% больных) сочетание с парапротеинемией, λ - или κ -гаммапатией.

Обсуждается возможная роль моноклональных протеинов в генезе заболевания, но убедительных доказательств этой гипотезы не получено. Нельзя, тем не менее, исключить возможность избыточного синтеза глюкозаминогликанов фибробластами, некоторую параллель с системной склеродермией (ССД), при которой фенотипической особенностью фибробластов является повышенный биосинтез коллагена и др.

Диагностика и дифференциальная диагностика заболевания основывается главным образом на особенностях поражения кожи, включая характерные плотные микропапулезные высыпания, данных морфологического исследования, имеющих существенные отличия от таковых при поражении кожи при ССД. Близкие по гистологической характеристике (наличие коллагеновых и муциновых депозитов в дерме) склередема Бушке и диабетическая склередема имеют другую клиническую картину, включая кожный синдром (индурация кожи без микропапулезных изменений). Для склередемы Бушке характерна каменистая плотность кожи в области лица, шеи, верхних отделов туловища и верхних конечностей. Нередка связь с предшествующей острой респираторной инфекцией. Диабетическая склередема развивается примерно у 10% больных с длительным, тяжелым инсулинрезистентным диабетом; поражение кожи имеет склеродермоподобный характер, но присущей ССД висцеральной патологии не наблюдается.

Лечение склеромикседемы ранее было неэффективным. Применяли мелфалан и талидомид (с учетом парапротеинемии), но в связи с вариабельностью ответа и токсическими осложнениями в настоящее время эти препараты используются редко и в сочетании с другими видами терапии.

В отдельных наблюдениях отмечено улучшение при лечении глюкокортикоидами (ГК, пульс-терапия) и иммуносупрессантами, в том числе циклофосфамидом и циклоспорином, в целом ГК и иммуносупрессивные препараты не дают существенного эффекта, они могут использоваться в комплексной терапии. Более эффективным оказалось внутривенное введение (в/в) иммуноглобулина: при его повторном в/в в дозе 2 г/кг в месяц отмечено клиническое улучшение, включая неврологические проявления заболевания. В последние годы описаны также случаи ремиссии заболевания после трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Парапротеинемия, различные виды гаммапатии и близкой патологии встречаются и при различных системных ревматических заболеваниях, иллюстрируя взаимосвязь отдельных патогенетических механизмов развития онкогематологической и ревматической патологии.

Мы наблюдали больную, у которой склеромикседема сочеталась с дерматомиозитом (ДМ) и парапротеинемией.

Больная П., 35 лет, с детства отмечала повышенную зябкость кистей. В январе 1998 г. без видимой причины возникло покраснение кожи лица, шеи, туловища (в области груди, живота, спины) и верхних конечностей, затем — ее уплотнение и появление мелкопапулезных высыпаний. Наблюдалась у дерматолога и аллерголога, принимала антигистаминные препараты (без эффекта). В 1999 г. — 3-я беременность, на фоне описанной симптоматики появились отеки, находилась под наблюдением гинеколога. В мае 2000 г. — роды (кесарево сечение в связи с отслойкой плаценты), повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст. В послеродовом периоде возникла и нарастала мышечная слабость (пациентка не могла войти в автобус, держать ребенка на руках). В анализах крови и мочи изменений не выявлено.

Консультирована гематологом, с диагнозом «системная склеродермия» направлена в НИИР им. В.А. Насоновой, куда впервые госпитализирована в ноябре 2000 г.

При поступлении в клинической картине заболевания преобладало поражение мышц конечностей (проксимальных отделов) с выраженной мышечной слабостью и ограничением движений наряду с поражением кожи: индурация и выраженная гиперпигментация лица, шеи, области спины, живота и рук; отмечались мелкопапулезные изменения в области лица, шеи, кистей и локтевых суставов, синдром Рейно. Внутренние органы без особенностей. АД 110/70 мм рт.ст.

Общие анализы крови и мочи в норме. При биохимическом исследовании определялось увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 913 (24–170 ед/л); при электрофорезе белков — М-градиент в гамма-зоне; дополнительное исследование выявило наличие G-(λ)-протеинемии. Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор (АНФ) 1/40 sp, остальные показатели в норме.

На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм 77 в минуту, дисфункция атриовентрикулярного узла.

При рентгенологическом исследовании определялись усиление и небольшая деформация легочного рисунка, плевральные спайки. Сердце несколько увеличено в поперечнике. Пищевод без особенностей. В суставах — отдельные остеофиты, субхондральный склероз.

На электромиограмме (ЭМГ) отмечалось снижение амплитуды произвольного сокращения мышц верхних и нижних конечностей; быстрое нарастание утомления мышц.

Биопсия кожи и мышц: гиперкератоз, умеренная гипотрофия эпидермиса. Дерма не утолщена, фрагментация

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

коллагеновых волокон. Сосуды дермы — умеренный, продуктивный, гистиолимфоцитарный васкулит. Умеренные дистрофические изменения мышечных волокон, атрофия отдельных из них; в перемизии — умеренная очаговая лимфоцитиоцитарная инфильтрация, очаги кровоизлияний. Заключение: морфологическая картина ДМ. Отложений амилоида и муцина не выявлено.

Консультация невропатолога: ДМ; полиневропатия. Компьютерная томография органов брюшной полости: незначительное увеличение печени. Увеличения лимфатических узлов и дополнительных образований не выявлено.

На основании клинических данных и результатов обследования диагностирован ДМ с преимущественным поражением кожи и мышц. Паранеопластический характер процесса был исключен. Опухолевых заболеваний не выявлено. Отмечена атипичность поражения кожи. В связи с наличием парапротеинемии пациентка неоднократно обследована гематологами. Исключены кожная лимфома, перичный амилоидоз, лимфома с вторичным поражением кожи, миелома. Выявленные при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи нарушения требовали наблюдения в динамике. Данных, свидетельствующих о предполагавшейся ранее ССД, не выявлено.

Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут, трентал, реополиглюкин в/в, ранитидин. На фоне терапии отмечена небольшая положительная клинико-лабораторная динамика. Больная выписана под наблюдение ревматолога и гематолога.

При повторной госпитализации в апреле 2001 г. состояние относительно удовлетворительное. Сохранялось поражение кожи с преобладанием уплотнения, гиперпигментации и микропапулезными, милеумподобными высыпаниями в области кистей, лица, зоны декольте, локтевых суставов. Мышечная слабость несколько уменьшилась, но оставалась достаточно выраженной (пациентка могла поднять ноги от постели на 10 см). Внутренние органы без особенностей. Общие анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме, включая КФК (136 ед/л). Сохранялся М-градиент в гамма-зоне при электрофорезе белков. Иммунологические показатели — АНФ, антицентромерные антитела, ревматоидный фактор, анти-ДНК, СРБ — в норме. При денситометрии и рентгенологическом исследовании выявлен остеопороз. На ЭКГ — умеренные изменения миокарда. При УЗИ наблюдались признаки мочекаменной болезни и неоднородная структура (узлы) щитовидной железы.

Консультация гинеколога: миома матки, дисфункция яичников, хронический аднексит.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки.

Проводилась терапия преднизолоном 60–50 мг/сут, сосудистыми препаратами, миокальциком и др. Рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона (по схеме) до 40–30 мг/сут, терапия циклофосфаном по 200 мг/нед.

При последующих госпитализациях (2001–2004 гг.) отмечалось волнообразное течение заболевания: незначительная положительная динамика (уменьшение слабости в мышцах рук, плотности и гиперпигментации кожи, нормализация уровня КФК) в 2001 г. сменялась ухудшением в 2002 г.: увеличение мышечной слабости, милеумподобных высыпаний на лице, в околушной области, на кистях, предплечьях и локтях.

При обследовании выявлено повышение уровня КФК (496 ед/л); сохранялся М-градиент в области иммуноглобулинов (моноклональная гаммапатия). Доза преднизолона в этот период составляла 20 мг/сут. Проведена пульс-терапия: дексавен

80 мг в/в капельно. Отмечены положительные клинические и лабораторные (уровень КФК снизился до 334–170 ед/л) сдвиги, но изменения на ЭМГ сохранялись.

В 2003 г. вновь отмечено ухудшение общего состояния, мышечной и кожной симптоматики; к терапии добавлен метотрексат 10 мг/нед, доза преднизолона увеличена до 30 мг/сут. Через 6 мес в связи с отсутствием эффекта рекомендовано проведение программной синхронной интенсивной терапии.

В 2004 г. на фоне нарастающей кожной и мышечной симптоматики появились дисфония, поперхивание, дисфагия, характерные для дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ), нарастало похудание. Назначено лечение: преднизолон 50 мг/сут, циклофосфан 800 мг/сут в/в, в последующем — пульс-терапия дексавеном и эндоксаном в/в (1 раз в 28 дней), метотрексат, «сосудистая» терапия и др. На фоне терапии наметилась положительная динамика мышечного синдрома. Больная продолжала лечение по месту жительства, наблюдалась ревматологом и гематологом.

Таким образом, у нашей пациентки было по крайней мере три заболевания: склеромикседема, ДМ/ПМ и парапротеинемия (моноклональная гаммапатия). Сочетание этих заболеваний обусловило атипизм клинической и морфологической картины и рефрактерность к проводимой терапии. Судя по клинической картине, можно предполагать, что склеромикседема предшествовала развитию ДМ, в последующем выявлена парапротеинемия, что не исключает ее наличия в более ранний период, когда больная детально не обследовалась. Как уже указывалось, парапротеинемия часто сочетается со склеромикседомой и даже входит, согласно данным отдельных авторов [1–4], в диагностические критерии заболевания. Особенностью нашего наблюдения является сочетание склеромикседомы с ДМ, который превалировал в клинической картине заболевания, определяя тяжесть состояния больной и необходимость лечения высокими дозами ГК в сочетании с иммунодепрессантами. Данных в пользу ССД, которая предполагалась у больной, очевидно, в связи со склеродермоподобным поражением кожи, не выявлено.

Сочетание склеромикседомы с ДМ не описано, хотя хорошо известны сочетанные или перекрестные формы ССД с ДМ/ПМ, которые являются характерным вариантом сочетанных системных заболеваний соединительной ткани [5, 6] и относятся к большой и разнообразной группе overlap-синдромов (перекрестных синдромов) в ревматологии.

Вместе с тем мы неоднократно отмечали сочетанный характер заболеваний склеродермической группы, что отражает близкие механизмы их развития и затрудняет идентификацию конкретных нозологий. Настоящее сочетание склеромикседомы и ДМ дополняет группу overlap-форм заболеваний, наблюдающихся в дерматологии и ревматологии.

Парапротеинемия, свойственная склеромикседоме, иногда встречается и при системных заболеваниях соединительной ткани. У больной имелась наиболее частая при склеромикседоме моноклональная гаммапатия. Признаков миеломы и опухолевых заболеваний не обнаружено. Классический паранеопластический ДМ/ПМ также не выявлен, но это не исключает сходства механизма развития этого синдрома и заболевания у нашей пациентки. Общие и близкие патогенетические факторы заболеваний, встречающихся в онкогематологии и ревматологии, неоднократно освещались в отечественных и зарубежных публикациях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fudman EJ, Golbus J, Ike RW. Scleromyxedema with systemic involvement mimics rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1986 Jul;29(7):913–7.
2. Pravata G, Noto G, Arico M, et al. Scleromyxedema with features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Oct;51(10):1159–61.
3. Pravata G, Noto G, Arico M. Scleromyxedema without paraproteinemia. *G Ital Dermatol Venereol.* 1989 Mar;124(3):85–8.
4. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med.* 2007 Jul-Aug;36(7–8):1135–40. Epub 2007 Feb 7.
5. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гусева НГ. Перекрестные формы системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):52–8. [Starovoitova MN, Desinova OV, Guseva NG. Cross-forms of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;(1):52–8. (In Russ.)].
6. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева НГ, Раденска-Лоповок СГ. Системная склеродермия в сочетании с полимиозитом (перекрестная форма). Научно-практическая ревматология. 2006;(3):94–6. [Desinova OV, Starovoitova MN, Guseva NG, Radenska-Lopovok SG. Systemic scleroderma in combination with polymyositis (cross-form). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;(3):94–6. (In Russ.)].

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.

Аутовоспалительные заболевания – ВЗГЛЯД ИММУНОЛОГА

Щербина А.Ю.

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Самора Машелы, 1

Аутовоспалительные синдромы (АВС) представляют собой разнородную группу генетически детерминированных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции механизмов воспаления. Несмотря на внешнее отличие у «традиционных» первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) и АВС прослеживается много параллелей: гиподиагностика, мультисистемность поражения, осложнения, вызванные хроническим воспалением, возможность консервативной терапии с использованием ингибиторов цитокинов и кардинального излечения с помощью трансплантации стволовых клеток и генной терапии.

Описано более 25 различных АВС, их общими проявлениями являются эпизоды лихорадки, сопровождающиеся лабораторной воспалительной активностью, полиморфная сыпь, лимфопролиферативный синдром и поражение различных органов.

В диагностике «традиционных» ПИДС и АВС важная роль отводится генетическому анализу. Это особенно актуально для АВС, которые нередко фенотипически очень схожи между собой. Кроме того, важно, что выявление причинного генетического дефекта нередко определяет тактику ведения больного.

Для лечения АВС имеется спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Однако по-прежнему существует проблема резистентности к стандартной терапии. Патогенетическая терапия АВС является пожизненной, дорогостоящей и нередко сопровождается серьезными нежелательными реакциями, что ухудшает качество жизни больных. Больные с АВС, как и больные с другими ПИДС, нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием различных специалистов. Такие пациенты должны наблюдаться в специализированных центрах, в которых проводится лечение в соответствии с международными алгоритмами. Так как ранняя диагностика ПИДС и АВС является ключом к успешному лечению, наиболее важной представляется осведомленность врачей первичного звена об этих редких заболеваниях.

Ключевые слова: первичные иммунодефицитные состояния; дефекты врожденного иммунитета; аутовоспалительные синдромы; хроническое воспаление.

Контакты: Анна Юрьевна Щербина; shcher26@hotmail.com

Для ссылки: Щербина АЮ. Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. Современная ревматология. 2015;(1):48–54.

Autoinflammatory diseases: An immunologist's view

Shcherbina A.Yu.

*Dmitry Rogachev Federal Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Samory Mashela St., Moscow 117997*

Autoinflammatory syndromes (AISs) are a heterogeneous group of genetically determined diseases, whose basis is the dysregulated mechanisms of inflammation. Despite the fact that traditional primary immunodeficiencies and AISs have an external dissimilarity, there are many parallels, such as hypodiagnosis, multisystem pattern of lesion, chronic inflammation-induced complications, possible medical therapy using cytokine inhibitors, and cardinal cure by stem cell transplantation and gene therapy.

There are more than 25 different AISs, their common manifestations are fever episodes accompanied by laboratory inflammatory activity, polymorphous eruption, lymphoproliferative syndrome, and injury to different organs.

Genetic analysis plays an important role in the diagnosis in traditional AISs and primary immunodeficiencies. This is particularly relevant to AISs that are not infrequently very closely allied phenotypically. Moreover, it is important that the detection of a causative genetic defect frequently determines management tactics for patients.

For AIS treatment, there is a spectrum of agents modulating these or those inflammatory components. However, there is a problem of resistance to standard therapy as before. Pathogenetic therapy for AISs is lifetime, expensive, and commonly responsible for serious adverse reactions, which worsens quality of life in patients. Patients with AISs, like those with other primary immunodeficiencies, need a multidisciplinary approach with the participation of various specialists. These patients should be followed up in specialized centers that perform treatments according to the international algorithms. Since the early diagnosis of primary immunodeficiencies and AISs is a key to their successful treatment; primary care physician's awareness of these rare diseases is of the most importance.

Key words: primary immunodeficiencies; defects in innate immunity; autoinflammatory syndromes; chronic inflammation.

Contact: Anna Yuryevna Shcherbina; shcher26@hotmail.com

For reference: Shcherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):48–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

История изучения иммунной системы исчисляется многими веками. Однако основной прорыв в базисной и клинической иммунологии приходится на вторую половину прошлого века [1]. Долгое время считалось, что функция иммунной системы — это защита организма от чужеродного влияния (микроорганизмы, аллогенные клетки, белковые вещества). Но в последнее время стало очевидно, что не менее важной функцией иммунной системы является контроль повреждения клеток и тканей. Именно поэтому иммунитет нередко не борется с бактериями и вирусами любой ценой, а позволяет сосуществовать в макроорганизме большому количеству условно-патогенных, да и подчас просто патогенных микроорганизмов. Примером может служить флора кишечника, слизистой оболочки носоглотки, кожи, а также пожизненное носительство герпес-вирусов и некоторых других патогенов. Именно поэтому в процессе филогенеза иммунной системы выработались сложные механизмы, регулирующие не только включение иммунных реакций, но и их своевременное выключение.

Воспаление является наиболее филогенетически древним иммунным механизмом. Оно необходимо для ограничения распространения патогена из очага первичной инфекции, привлечения в этот очаг иммунных клеток, а также, в случае массивной инфекции, для активизации системных механизмов для борьбы с ней. Однако на этом «задачи» воспаления не заканчиваются. Повреждение тканей в процессе аутоиммунных реакций (ревматоидный артрит — РА), метаболических нарушений (подагра), иммунного ответа на чужеродные белки (легочный протеиноз) также запускает воспаление [2]. Интересно, что механизмы воспаления включаются и в ситуациях, когда внутриклеточно белки оказываются вне своих физиологических органелл и/или в неправильной конформации («unfolded protein response» — ответ на «развернутый» белок) [3]. Таким образом, поддержание внутреннего гомеостаза тканей является немаловажной функцией иммунной системы.

Отсюда следует, что врожденные и приобретенные дефекты иммунной системы будут проявляться не только по-

вышенной склонностью к инфекциям и заболеваниями с нарушением распознавания своего и чужого (аутоиммунные и опухолевые заболевания), но и в каких-то случаях состояниями с нерегулируемым воспалением, что и подтверждают исследования в области клинической иммунологии [4]. Генетически обусловленные (врожденные) дефекты иммунной системы формируют группу первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС).

В настоящее время описано более 250 генетических форм ПИДС. Несмотря на распространенное мнение о редкости этих заболеваний, реальная частота ПИДС не так уж мала и составляет 1 случай на 10 тыс. населения. Это клинически разнородная группа заболеваний, классификация которой базируется на основном звене иммунитета, пораженном при том или ином ПИДС [5] (табл. 1).

К группе дефектов врожденного иммунитета ранее также относились аутовоспалительные синдромы (АВС), сейчас в связи с многочисленностью описанных заболеваний их выделяют в отдельную группу.

АВС — группа редких состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся полиморфной клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [6]. В основе АВС лежат генетические дефекты различных звеньев сложного механизма воспаления [7], в частности нарушение взаимодействия белков, отвечающих за нормальную работу инфламасом, в первую очередь NLRP3-инфламасомы. Инфламасомы представляют собой цитоплазматические белковые комплексы, распознающие типичные молекулярные маркеры (паттерны) патогенов, а также эндогенные «молекулы опасности» и обеспечивающие запуск механизмов врожденного иммунитета, в первую очередь воспаления. Основным провоспалительным цитокином является интерлейкин (ИЛ) 1, и неудивительно, что важнейшую роль в продукции активного ИЛ1 играет NLRP3-инфламасома [8].

В настоящее время описано более 25 различных АВС [9] (табл. 2). Общими проявлениями всей группы АВС являются эпизоды лихорадки, сопровождающиеся лабораторной воспалительной активностью, часто наблюдаются по-

Таблица 1. Классификация ПИДС

№ Группа ПИДС	Заболевание
1. Дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета	Агаммаглобулинемия
2. Комбинированные иммунодефицитные состояния (поражение клеточного и гуморального звена иммунитета)	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
3. Комбинированные иммунодефицитные состояния с синдромальными проявлениями	Синдром Вискотта — Олдрича
4. Дефекты иммунной дисрегуляции	Синдром IPЕХ (иммунодефицит, полиэндокринопатия, Х-сцепленный)
5. Количественные и качественные дефекты системы фагоцитоза	Хроническая гранулематозная болезнь
6. Дефекты системы комплемента	Ангioneвротический отек
7. Дефекты врожденного иммунитета	Дефекты звена ИФНγ/ИЛ12
8. АВС	Средиземноморская лихорадка
9. Фенокопии	Соматическая мутация гена <i>Fas</i>

Примечание. ИФН — интерферон.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Таблица 2. Классификация ABC

ABC	Примеры заболеваний	Ген	Белок	Тип наследования
Периодическая лихорадка	Средиземноморская лихорадка	<i>MEFV</i>	Пирин	Аутосомно-рецессивный
	Гипер-IgD-синдром TNF-рецептор-ассоциированный периодический синдром	<i>MVK</i> <i>TNFRS1A</i>	<i>MVK</i> <i>TNFR1</i>	То же Аутосомно-доминантный
NLRP3-ассоциированные заболевания	Криопирин-ассоциированный периодический синдром	<i>NLRP3</i>	Криопирин	То же
	Семейный криопирин-ассоциированный периодический синдром 2	<i>NLRP12</i>	NLRP12	« »
Гранулематозные заболевания	Синдром Блау	<i>CARD15/NOD2</i>	CARD15	« »
Протеосомные заболевания	JMP/CANDLE	<i>PSMB8</i>	PSMB8	« »
Пиогенные заболевания	PAPA	<i>PSTPIP</i>	PSTPIP	« »
	Majeed DIRA DITRA	<i>LPIN2</i> <i>IL1RN</i> <i>IL36RN</i>	<i>LPIN2</i> <i>IL1Ra</i> <i>IL36Ra</i>	Аутосомно-рецессивный То же Аутосомно-доминантный
Другие	Дефицит ADA2	<i>ADA2</i>	ADA2	То же

лиморфная сыпь, лимфопролиферативный синдром и поражение различных органов.

Казалось бы, ABC имеют мало общего с традиционными ПИДС. Действительно, к привычным проявлениям ПИДС принято относить частые инфекции с дефицитом иммунного ответа, склонность к аутоиммунным и опухолевым заболеваниям, в то время как ABC характеризуются редкими инфекциями, отсутствием аутоиммунного компонента (в соответствии с определением) и избыточным иммунным ответом. Однако, учитывая сложность и взаимосвязь всех компонентов иммунитета, такое противопоставление кажется неоправданным. Между этими группами заболеваний существует множество параллелей, и уроки, усвоенные при ведении больных как с традиционными ПИДС, так и с ABC, необходимо учитывать при изучении обеих групп нозологий.

С клинической точки зрения, традиционные ПИДС и ABC характеризуются ранним началом (как правило, в первые годы жизни) и огромным разнообразием проявлений, поражением различных органов и систем, нередко трудно отличимых от часто встречающихся приобретенных состояний. Так, поражение кожи может напоминать аллергические состояния — атопический дерматит или крапивницу (рис. 1, а, б, 2, а, б); поражение костей и суставов — типичный бактериальный остеомиелит или РА (рис. 3, а, б, 4, а, б).

Тяжелая неврологическая симптоматика, характерная для атипичной инфекции ЦНС при ПИДС и некоторых форм ABC (рис. 5, а, б), нередко напоминает симптомы детского церебрального паралича или приобретенных изолированных неврологических заболеваний. Массивная лимфопролиферация, встречающаяся при некоторых ПИДС и большинстве ABC (рис. 6, а, б), в первую очередь наводит на мысль о злокачественных новообразованиях. Учитывая такое разнообразие и мимикрию симптомов, а также редкость всех вариантов ПИДС и плохую осведом-

ленность о них врачей различных специальностей, можно констатировать, что гиподиагностика является общей чертой традиционных ПИДС и ABC. В настоящее время большинство этих состояний имеют варианты патогенетической и даже куративной (приводящей к полному выздоровлению) терапии (например, использование внутривенных иммуноглобулинов, ингибиторов и стимуляторов различных сигнальных путей, трансплантации стволовых клеток, генной терапии). Однако поздняя диагностика ПИДС и ABC приводит к развитию тяжелых осложнений, не совместимых с нормальной продолжительностью и качеством жизни. Поэтому настороженность врачей, в первую очередь педиатров, крайне важна для адекватной помощи таким больным.

Самым типичным проявлением ПИДС являются тяжелые рецидивирующие инфекции, часто вызванные условно-патогенной флорой. У больных же с ABC нередко отмечается малая частота вирусных и других инфекционных заболеваний. Однако, на наш взгляд, проблема тяжелых инфекций при ABC нуждается в более тщательном изучении. По данным разных авторов и нашим данным, у больных с ABC довольно часто встречаются тяжелые пневмонии (рис. 7), гнойные инфекции [10], а также отклонения в компонентах приобретенного иммунитета. Так, M. Sornsakrin и соавт. [11] наблюдали значительное снижение уровня В-лимфоцитов у двух братьев с гипер-IgD-синдромом. Кроме того, недавно появилось сообщение [12] об ABC с дефектом белка убиквитинации HOIL, совмещавшем в себе хроническое воспаление и повышенную склонность к инфекциям.

Отдельного изучения заслуживают влияние патогенетической терапии ABC на другие звенья иммунитета и распространенность инфекций у больных на фоне антицитокиновой терапии [13, 14].

Связь дефектов компонентов воспаления и опухолевых и аутоиммунных состояний — также малоизученный, но край-

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

не интересный вопрос. Так, есть сообщения о развитии аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки (СКВ), у больных с TNF-рецептор-ассоциированным периодическим синдромом (TRAPS). Интересно, что Н. Ida и соавт. [15] выявили мутацию T61I гена *TNFRSF1A* не только у больной с TRAPS и СКВ, но и у 5 из 60 пациентов с СКВ без TRAPS.

Несколько исследований было посвящено высокой частоте гетерозиготного носительства мутаций гена *MEFV* (средиземноморская лихорадка) у больных с миелодиспластическим синдромом, острым миелобластным и острым лимфобластным лейкозом [16].

В то же время хроническое воспаление является отличительной чертой многих традиционных ПИДС, например такого хорошо известного ПИДС, как хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ). Это заболевание вызвано генетическими дефектами компонентов комплекса НАДФ-оксидазы, необходимого для продукции активных радикалов кислорода [17]. Длительная лихорадка и поражение органов вследствие формирования гранул — частое осложнение ХГБ [18], которое успешно лечится невысокими дозами глюкокортикоидов [19] (рис. 8). Закономерно, N. Rieberg и соавт. [20] показали, что при стимуляции *in vitro* лейкоциты больных ХГБ экспрессировали повышенное количество провоспалительного цитокина ИЛ1β.

Осложнениями многих ПИДС являются неинфекционные воспалительные поражения кишечника и легких. В их патогенезе основную роль отводили нарушению соотношений и дисфункции различных субпопуляций лимфоцитов. Однако современные данные позволяют думать о вкладе дисрегуляции механизмов воспаления в патогенез этих осложнений, что важно для выбора патогенетической терапии поражений с использованием блокаторов провоспалительных цитокинов. В частности, в контексте ПИДС заслуживает внимания изучение стимуляции воспаления вышеупомянутым «unfolded protein response» (ответ на «развернутый» белок) [21]. Мутации генов, задействованных в работе иммунной системы, нередко приводят к накоплению в цитоплазме и эндоплазматическом ретикулуме белков с аномальной конформацией, что ведет не только к хроническому воспалению, но и к апоптозу популяций клеток и собственно



Рис. 1. Поражение кожи у больного с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью — синдромом Омен (а) и ABC DIRA (б)



Рис. 2. Сыпь у больных с семейным гемафагоцитарным гистиоцитозом (а) и с криопирин-ассоциированным ABC (б)

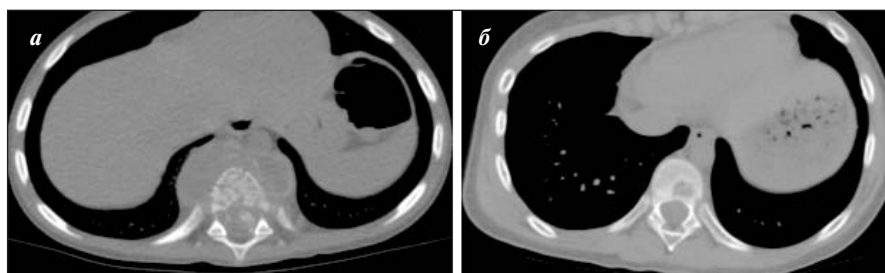


Рис. 3. КТ* грудной клетки у больных с первичным иммунодефицитом — дефектом звена ИФНγ, осложненным микобактериальным оститом (а), и ABC — хроническим мультифокальным остеомиелитом (б)



Рис. 4. Поражение суставов у больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией (а) и криопирин-ассоциированным ABC (б)

симптомам иммунодефицита [22, 23]. Исследования на экспериментальных моделях указывают на потенциаль-

*КТ — компьютерная томография.

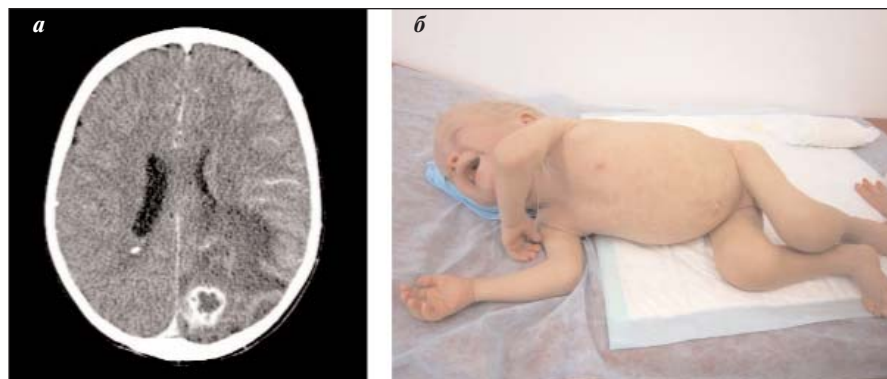


Рис. 5. Поражение ЦНС. КТ головного мозга у пациента с признаками аспергиллеза головного мозга. Первичный иммунодефицит — хроническая гранулематозная болезнь (а). Спастическое поражение у больного с ABC NOMID (б)

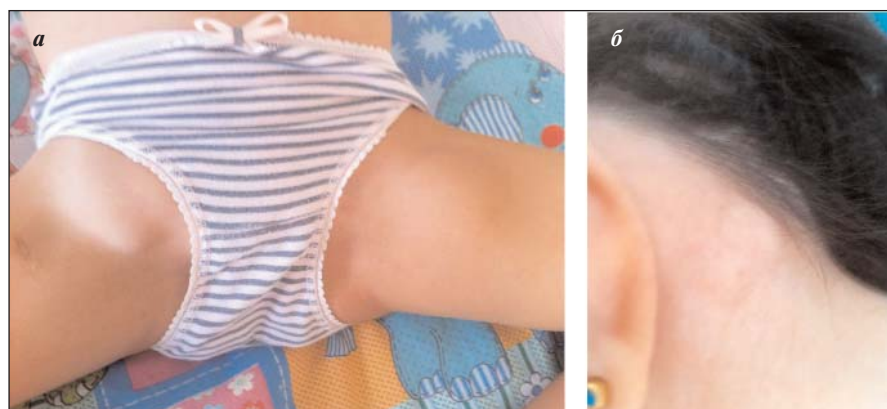


Рис. 6. Увеличение лимфатических узлов у больных с ПИДС — дефектом PI3Kd (а) и TRAPS (б)

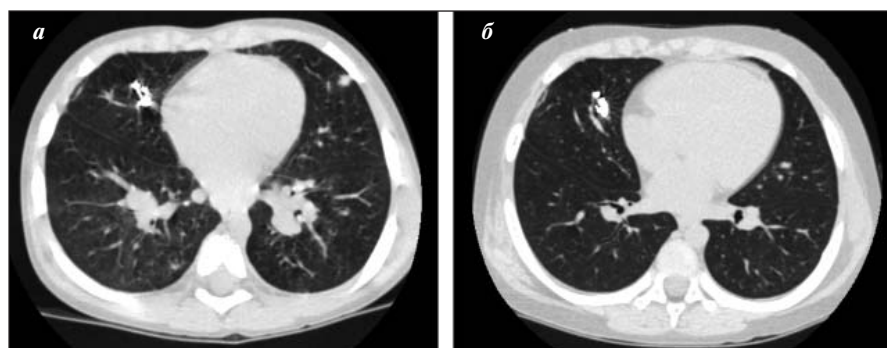


Рис. 8. КТ грудной клетки у больного с X-сцепленной гранулематозной болезнью на фоне противомикробной терапии (а) и противомикробной терапии + преднизолон 0,2 мг/кг (б)

ская диарея, кандидоз слизистых оболочек, пневмоцистная пневмония, генерализованная БЦЖ-инфекция) и значительным снижением уровня Т-лимфоцитов может иметь мутацию одного из причинных генов аутосомно-рецессивной или X-сцепленной ТКИН [25], но может и иметь делецию короткого плеча 22-й хромосомы (синдром Ди Джорджи) [26]. Если в первом случае больной нуждается в немедленной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), то во втором случае ТГСК, как правило, не является терапией выбора. У пациентов

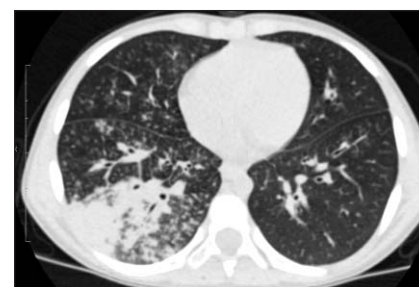


Рис. 7. КТ грудной клетки у больного с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. Тяжелая пневмония

первого года жизни с ПИДС и АВС, у которых весь репертуар симптомов еще не проявился и трудно оценить тяжесть течения заболевания в будущем, выявление вида мутации и ее локализации в гене нередко позволяет сделать более точный прогноз и определиться с агрессивностью терапии. Например, миссенс-мутации 1–2 экзонов гена *WASP*, как правило, сопровождаются легким течением синдрома Вискотта — Олдрича (иначе называемого X-сцепленной тромбоцитопенией). Таким больным не всегда требуется ТГСК, они могут получать консервативную терапию в отличие от больных с мутациями в других частях гена, которым необходима ТГСК в кратчайшие

сроки [27]. Другим примером является V198M дефект *NLRP3*, который ведет к мягкому воспалительному фенотипу, в то время как другие мутации этого гена вызывают такие серьезные заболевания, как синдром Макла — Уэльса и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание [28], требующие немедленной патогенетической терапии ингибиторами ИЛ1 для предотвращения необратимых осложнений.

И наконец, выявление причинной мутации позволяет провести консультирование всех членов семьи и при необходимости осуществить пренатальную или преимплантаци-

онную терапию. Таким образом, выявление мутации позволяет сделать более точный прогноз и определиться с агрессивностью терапии. Например, миссенс-мутации 1–2 экзонов гена *WASP*, как правило, сопровождаются легким течением синдрома Вискотта — Олдрича (иначе называемого X-сцепленной тромбоцитопенией). Таким больным не всегда требуется ТГСК, они могут получать консервативную терапию в отличие от больных с мутациями в других частях гена, которым необходима ТГСК в кратчайшие

сроки [27]. Другим примером является V198M дефект *NLRP3*, который ведет к мягкому воспалительному фенотипу, в то время как другие мутации этого гена вызывают такие серьезные заболевания, как синдром Макла — Уэльса и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание [28], требующие немедленной патогенетической терапии ингибиторами ИЛ1 для предотвращения необратимых осложнений.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

онную диагностику, и тем самым предотвратить рождение других больных детей в семье, или осуществить раннюю диагностику и начать терапию.

В настоящее время для лечения АВС имеется спектр препаратов, модулирующих те или иные звенья воспаления. Однако по-прежнему существует проблема резистентности к стандартной терапии. Кроме того, патогенетическая терапия АВС является пожизненной, дорогостоящей и нередко сопровождается серьезными нежелательными реакциями, что ухудшает качество жизни больных. В таких случаях логично обратиться к опыту куративной терапии традиционных ПИДС с применением клеточных технологий (ТГСК и генная терапия) [29]. Эти технологии пока не нашли широкого применения в терапии АВС, частично потому, что многие симптомы АВС связаны с активизацией механизмов воспаления в негематопоэтических клетках. В таких случаях эффективность ТГСК неоднозначна и требует серьезной доказательной базы. Однако

генная терапия врожденных заболеваний представляется терапией будущего, и это, безусловно, касается всех видов ПИДС, включая АВС.

Ну и наконец, возникает вопрос: кто должен наблюдать больных с АВС: ревматологи, иммунологи, врачи смежных специальностей? Конечно же, на начальном этапе такие больные должны быть направлены в центры, имеющие опыт диагностики и ведения больных с АВС. Больные с АВС, как нередко и больные с другими ПИДС, нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием различных специалистов. В этом случае, на наш взгляд, не так важна специализация основного врача, как коллективный опыт центра, а также использование международных алгоритмов лечения. Но наиболее существенным представляется осведомленность врачей первичного звена о наличии таких редких заболеваний, как ПИДС и АВС, поскольку ранняя диагностика этих состояний является ключом к успешному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting primary immunodeficiencies. *J Intern Med.* 2008 Aug;264(2):115–27. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01971.x. Epub 2008 Jun 9.
2. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ.* 2007 Jan;14(1):10–22. Epub 2006 Sep 15.
3. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDermott MF. Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012 Aug;26(4):505–33. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.009.
4. Щербина АЮ, Пашанов ЕД, редакторы. Иммунология детского возраста. Практическое руководство по детским болезням. Москва: Медпрактика-М; 2006. 432 с. [Shcherbina AYU, Pashanov ED, editors. *Immunologiya detskogo vozrasta. Prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam* [Immunology in children. A practical guide to childhood illnesses]. Moscow: Medpraktika-M; 2006. 432 p.]
5. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert committee for primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2014 Apr 22;5:162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162. eCollection 2014.
6. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782. Epub 2013 Oct 24.
7. Барабанова ОВ, Коноплева ЕА, Продус АП, Щербина АЮ. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007;(2):46–52. [Barabanova OV, Konopleva EA, Prodeus AP, Shcherbina AYU. Periodic syndromes. *Trudnyi patsient.* 2007;(2):46–52. (In Russ.)].
8. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med.* 2005 May 2;201(9):1355–9.
9. Giannelou A, Zhou Q, Kastner DL. When less is more: primary immunodeficiency with an autoinflammatory kick. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;14(6):491–500. doi: 10.1097/ACI.0000000000000117.
10. Stjernberg-Salmela S, Kivisaari A, Puolakkainen P, et al. Intra-abdominal abscess in a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *J Intern Med.* 2006 Feb;259(2):209–13.
11. Sornsakrin M, Wenner K, Ganschow R. B-cell cytopenia in two brothers with hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Pediatr.* 2009 Jul;168(7):825–31. doi: 10.1007/s00431-008-0843-6. Epub 2008 Oct 7.
12. Boisson B, Laplantine E, Prando C, et al. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol.* 2012 Dec;13(12):1178–86. doi: 10.1038/ni.2457. Epub 2012 Oct 28.
13. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):124–31. doi: 10.1093/rheumatology/keq242. Epub 2010 Jul 31.
14. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jul;50(7):1341–2. doi: 10.1093/rheumatology/ker146. Epub 2011 Apr 12.
15. Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, et al. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct;43(10):1292–9. Epub 2004 Jul 27.
16. Oktendi C, Celik S. High frequency of inherited variants of the MEFV gene in patients with hematological neoplasms: a genetic susceptibility? *Int J Hematol.* 2012 Apr;95(4):380–5. doi: 10.1007/s12185-012-1061-6. Epub 2012 Mar 28.
17. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):89–99, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2012.11.002. Epub 2012 Nov 22.
18. Щербина АЮ, Косачева ТГ, Румянцев АГ. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2010;9(2):23–31. [Shcherbina AYU, Kosacheva TG, Rumyantsev AG. Primary immunodeficiency states: the questions of diagnostics and treatment. *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii.* 2010;9(2):23–31. (In Russ.)].
19. Yamazaki-Nakashimada MA, Stiehm ER, Pietropaolo-Cienfuegos D, et al. Corticosteroid therapy for refractory infections in chronic granulomatous disease: case reports and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Aug;97(2):257–61.
20. Rieber N, Hector A, Kuijpers T, Roos D. Current concept of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012/252460. doi: 10.1155/2012/252460. Epub 2012 Aug 27.
21. Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, et al. ER stress-induced inflammation: does it aid

- or impede disease progression? *Trends Mol Med.* 2012 Oct;18(10):589–98. doi: 10.1016/j.molmed.2012.06.010. Epub 2012 Aug 8.
22. Meissner F, Seger RA, Moshous D, et al. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood.* 2010 Sep 2;116(9):1570–3. doi: 10.1182/blood-2010-01-264218. Epub 2010 May 21.
23. Xia J, Link DC. Severe congenital neutropenia and the unfolded protein response. *Curr Opin Hematol.* 2008 Jan;15(1):1–7.
24. Conti P, Panara MR, Fridas S, et al. Inhibition of granuloma formation induced by potassium permanganate in the mouse by a specific human recombinant receptor agonist for interleukin-1 (hrIL-1ra). *Cell Immunol.* 1993 Apr 1;147(2):446–57.
25. van der Burg M, Genery AR. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr.* 2011 May;170(5):561–71. doi: 10.1007/s00431-011-1452-3. Epub 2011 Apr 9.
26. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: DiGeorge Syndrome/Velocardiofacial Syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008 May;28(2):353–66. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.003.
27. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2008 Jan 1;111(1):439–45. Epub 2007 Sep 27.
28. Aksentijevich I, Putman D, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1273–85.
29. Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A. Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;14(6):527–34. doi: 10.1097/ACI.0000000000000114.

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

Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями

Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В., Снегирева Л.С., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Часнык В.Г.
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Синдром активации макрофаглов (САМ) — тяжелое, жизнеугрожаемое состояние, проявляющееся гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и ЦНС. Заболевание относится к группе гистиоцитарных расстройств. Основными триггерными факторами САМ являются ревматические заболевания, особенно системная форма ювенильного идиопатического артрита, инфекционные заболевания, иммунодефицит, лекарственные препараты. Описаны основные этапы патогенеза САМ, роль гиперцитокинемии. Представлена клиническая картина САМ и гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов. Рассмотрена эволюция диагностических подходов при САМ и родственных состояниях, таких как наследственный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Показано значение разработки диагностических критериев САМ у пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита. Изложены современные подходы к терапии САМ.

Ключевые слова: синдром активации макрофагов; семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; реактивный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; системная форма ювенильного идиопатического артрита; ферритин; интерлейкин 1.

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

Для ссылки: Костик ММ, Дубко МФ, Масалова ВВ и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология. 2015;(1):55–59.

Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases
Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V., Snegireva L.S., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G.
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia
2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100;

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe life-threatening complication presenting with hemophagocytosis, pancytopenia, coagulopathy, and liver and CNS dysfunctions. The disease belongs to a group of histiocytic disorders. The common triggers for MAS are rheumatic diseases, particularly systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), infectious diseases, immunodeficiency, and medication. The paper describes the main stages of the pathogenesis of MAS and the role of hypercytokinemia. It presents the clinical picture of MAS and hemophagocytic lymphohistiocytoses. The evolution of diagnostic approaches to diagnosing MAS and related conditions, such as hereditary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, is considered. It is shown that it is important to elaborate diagnostic criteria for patients with SJIA. Main current approaches to therapy for MAS are outlined.

Key words: macrophage activation syndrome; familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis; systemic juvenile idiopathic arthritis; ferritin; interleukin 1.

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

For reference: Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59>

Синдром активации макрофаглов — САМ (macrophage activation syndrome — MAS) — тяжелое, жизнеугрожающее состояние, проявляющееся гемофагоцитозом, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и ЦНС [1]. Заболевание имеет несколько синонимов, использующихся в отечественной или иностранной литературе: «macrophage activation syndrome», «реактивный гемофагоцитоз», «вторичный гистиоцитоз», «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз». Основные клинические и лаборатор-

ные симптомы, сопровождающие САМ, наиболее подробно описаны А. Ravelli и соавт. [2] и представлены в табл. 1.

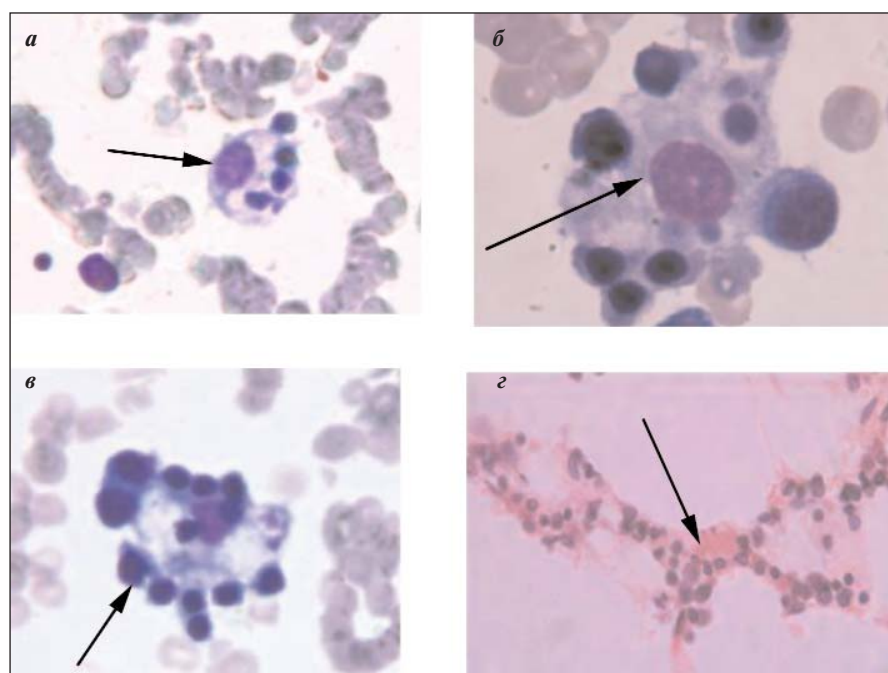
Пример гемофагоцитоза макрофагами клеток костного мозга (КМ) представлен на рисунке.

САМ относится к группе гистиоцитарных синдромов, но имеет свои патогенетические механизмы, способы диагностики и подходы к терапии. Среди близких и родственных состояний выделяют семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (familial hemophagocytic lymphohistiocytosis).

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Таблица 1. Основные клинические, лабораторные и патоморфологические проявления САМ

Клинические проявления	Лабораторные проявления
Постоянная лихорадка (неремиттирующая) Гепатомегалия Спленомегалия Лимфаденопатия Геморрагический синдром Дисфункция ЦНС	Цитопения Нарушение функции печени Коагулопатия Снижение СОЭ Гипертриглицеридемия Гипонатриемия Гипоальбуминемия Гиперферритинемия Повышение уровня sCD25 и sCD163
Патогистологические проявления Гемофагоцитоз макрофагами клеток КМ Повышенная экспрессия CD163 макрофагами КМ	



Фагоцитоз гемопоэтических клеток в КМ*. Гемофагоцитирующие макрофаги в КМ (стрелки). а – в: фагоцитоз нормобластов (аспират КМ); г – фагоцитоз эритроцитов (трепанобиопсия). х40 (а, г), х100 (б, в)

tosis – FHLN), вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – SHLN) и непосредственно САМ [3, 4]. Несмотря на близость состояний, они имеют ряд различий в патогенезе и подходах к терапии [5–8]:

- FHLN – наследственное заболевание с молекулярными дефектами, имеются критерии диагностики (HLN-1991, HLN-2004), разработаны терапевтические протоколы (HLN-1994, HLN-2004), часто требуется трансплантации костного мозга (ТКМ) в связи неэффективностью химиотерапии;

- SHLN – развивается на фоне инфекций, заболеваний, приема лекарственных средств. Для диагностики подходят упомянутые выше критерии (HLN-1991, HLN-2004), требуется лечение основного заболевания и иммуносупрессии (глюкокортикоиды – ГК, ингибиторы кальциневрина, внутривенное введение иммуноглобулинов);

- САМ – состояние, осложняющее течение системной формы ювенильного идиопатического артрита (СЮИА) и других ревматических заболеваний (системная красная волчанка, системные васкулиты, аутовоспалительные заболевания). Диагностические критерии, разработанные для FHLN и SHLN, не подходят из-за низкой чувствительности, так как не учитывают особенностей клинико-лабораторных проявлений ревматического заболевания. Как правило, не требуется ТКМ. Терапия в большей степени основана на применении высоких доз ГК и блокаде интерлейкина (ИЛ) 1 (анакинра).

Диагностические критерии HLH-2004 представлены в табл. 2 [9].

В литературе описано множество триггерных факторов, приводящих к развитию САМ, однако роль некоторых из них неоднозначна:

- инфекция (герпес-вирусы, цитомегаловирус, вирус Эбштейна–Барр, лейшмании, парвовирус В19, сальмонелла, ВИЧ, энтеровирус, вирус ветряной оспы, пневмоциста, энтерококк);

- иммунодефицитные состояния (синдром Грисцелли тип 2, синдром Чедиака–Хигаси и др.);

- лейкозы и лимфопролиферативные заболевания;

- ревматические заболевания: системный артрит, системная красная волчанка, болезнь Kawasaki, аутовоспалительные заболевания;

- лекарственные средства – нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, напроксен); D-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, генно-инженерные иммунобиологические препараты (этанерцепт, инфликсимаб, ритуксимаб, блокаторы ИЛ1), иммуносупрессивные и цитостатические препараты;

- аутологичная трансплантация стволовых клеток.

Механизм развития САМ связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне снижения цитотоксической функции NK-клеток и Т-лимфоцитов вследствие мутаций в генах, контролирующих цитолитическую функцию. Цитотоксические клетки выделяют цитолитические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы. Перфорин образует межклеточный канал, по которому в таргетную клетку поступает гранзим В, активирующий процессы апоптоза. Мутации в белках MUNC 13-4, Syntaxin 11, Syntaxin-binding protein 2 (SBP2/MUNC 18-2), ответственных за транспортировку гранул к клеточной мембране, их перемещение в таргетную клетку, также приводят к снижению цитолитической функции (количество перфорина в норме) [10–15].

* Собственное наблюдение.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Кроме того, в патогенезе САМ ведущая роль принадлежит цитокинам. Наиболее важной является избыточная продукция интерферона γ , связанная с постоянной активацией TLR-9. Она возникает при наличии мутации в гене *IFR5* (*interferon regulatory factor 5*) и описана у пациентов с СЮИА, у которых развился САМ. Показано, что постоянная активация TLR-9 вместе с блокадой рецептора ИЛ10 (ИЛ10р) приводит к фульминантному САМ. Полиморфизм гена ИЛ10р, вызывающий снижение продукции ИЛ10, что может быть причиной САМ, наблюдается при СЮИА. В противоположность этому более высокая продукция ИЛ10 может способствовать развитию скрытого/хронического маломанифестного САМ. В ряде исследований показана роль и других цитокинов: ИЛ1, 4, 6, 12, 16, 18, фактора некроза опухоли (ФНО) α , sCD25, sCD163, s100 [16–20].

Диагностика САМ — сложная задача, так как это неспецифический синдром, осложняющий и видоизменяющий клинико-лабораторные характеристики основного заболевания. САМ напоминает сепсис, генерализованное течение инфекции. Очень сложной является диагностика ранних стадий САМ. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать адекватное лечение, что существенно влияет на объем и исходы терапии [21, 22]. До недавнего времени практически не существовало критериев, позволяющих в ранние сроки диагностировать САМ у пациентов с СЮИА [23]. Несмотря на родство HLH и САМ, часто применяемые в клинической практике диагностические критерии HLH, разработанные для наследственных форм HLH, не подходят для диагностики САМ у пациентов с СЮИА [9]. Выраженное воспаление, нейтрофильный гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, типичные для СЮИА, требует более высоких отрезных (cut-off) значений указанных параметров для диагностики САМ у пациентов с СЮИА. Ключевой симптом практически всех критериев — лихорадка, которая одинаково часто встречается при СЮИА независимо от наличия САМ. Однако при развитии САМ характер лихорадки меняется, и она превращается из ремиттирующей в постоянную [24]. Даже критерии, разработанные группой A. Ravelli [25] в 2005 г., хотя и были ориентированы на пациентов с СЮИА, не являлись ранними, так как преимущественно основывались на клинических, а не на лабораторных изменениях. Эти диагностические критерии представлены в табл. 3.

Однако представленные критерии имеют ряд ограничений, о которых не стоит забывать. Критерии относятся только к пациентам с СЮИА, а диагностические значения лабораторных параметров были рассчитаны лишь для конкретной выборки. Также следует обращать внимание на комментарии авторов к предварительным критериям. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что клинические симптомы не являются ран-

Таблица 2. Диагностические критерии HLH-2004

- Молекулярное подтверждение HLH либо
- Диагностические критерии HLH (≥ 5 из 8):
 - (a) лихорадка;
 - (b) спленомегалия;
 - (c) цитопения, вовлекающая ≥ 2 ростка периферической крови:
 - гемоглобин < 90 г/л (до 4 нед < 100 г/л)
 - нейтрофилы $< 1,0 \cdot 10^9$ /л
 - тромбоциты $< 100 \cdot 10^9$ /л;
 - (d) гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (ТГ натощак $\geq 3,0$ ммоль/л, фибриноген $\leq 1,5$ г/л);
 - (e) гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, ЦСЖ. Исключение онкологических заболеваний;
 - (f) снижение или отсутствие активности NK-клеток;
 - (g) повышение уровня ферритина < 500 мг/мл;
 - (h) повышение уровня CD25 (растворимый ИЛ2р) > 2400 U/L

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ИЛ2р — рецептор ИЛ2; NK-клетки — натуральные киллеры.

ними, тогда как лабораторные критерии более чувствительны и специфичны [25, 26].

Перечисленные диагностические трудности побудили нас к разработке критериев ранней диагностики САМ у пациентов с СЮИА [27]. За основу были взяты только лабораторные критерии как наиболее чувствительные и специфичные. Эти диагностические критерии представлены в табл. 4.

В 2014 г. в Генуе (Италия) состоялась MAS consensus Conference, на которой были подведены итоги 5-летней работы большого числа международных центров и экспертов. Результатом этой работы явилось создание финальных критериев САМ у пациентов с СЮИА [28]. Данные критерии представлены в табл. 5.

Таблица 3. Предварительные диагностические критерии САМ у пациентов с СЮИА

Лабораторные критерии	Клинические критерии
1. Снижение уровня тромбоцитов $\leq 262 \cdot 10^9$ /л 2. Повышение уровня АСТ > 59 Ед/л 3. Снижение уровня лейкоцитов $\leq 4,0 \cdot 10^9$ /л 4. Гипофибриногенемия $\leq 2,5$ г/л	1. Дисфункция ЦНС (дезориентация, раздражительность, летаргия, головная боль, судороги, кома) 2. Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость, пурпура, кровотечение из слизистых оболочек) 3. Гепатомегалия (≥ 3 см из подреберья)

Гистопатологические критерии

Доказательство гемофагоцитоза макрофагами в аспирате КМ

Диагностическое правило: для диагностики САМ требуется не менее 2 лабораторных или ≥ 2 –3 клинических и/или лабораторных критериев. Исследование КМ (гемофагоцитоз) рекомендовано только в сомнительных случаях.

Комментарии. 1. Клинические критерии, возможно, более полезны как классификационные, чем как диагностические критерии, поскольку чаще встречаются в поздних стадиях САМ и могут иметь весьма ограниченное значение для ранней диагностики и при подозрении на начинающийся САМ.

2. Другие клинические симптомы, встречающиеся при СЮИА-ассоциированном САМ и не указанные в качестве критериев: постоянная (неремиттирующая) лихорадка, спленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, парадоксальное (ложное) улучшение синдрома.

3. Другие лабораторные симптомы, встречающиеся при СЮИА-ассоциированном САМ и не указанные в качестве критериев: анемия, снижение СОЭ, повышение уровня АЛТ, повышение уровня билирубина, наличие продуктов деградации фибрина, повышение уровня ЛДГ, гипертриглицеридемия, гипонатриемия, гипоальбуминемия, гиперферритинемия.

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Таблица 4. Предварительные лабораторные критерии ранней диагностики САМ у пациентов с СЮИА

1. Уменьшение числа тромбоцитов $\leq 211 \cdot 10^9/\text{л}$
2. Уменьшение числа лейкоцитов $\leq 9,9 \cdot 10^9/\text{л}$
3. Повышение уровня АСТ $> 59,7$ Ед/л
4. Повышение уровня ЛДГ > 882 Ед/л
5. Снижение уровня альбумина ≤ 29 г/л
6. Повышение уровня ферритина > 400 нг/л
7. Гипофибриногенемия $\leq 1,8$ г/л
8. Наличие протеинурии $< 1,0$ г/24 ч

Наличие ≥ 3 критериев позволяет диагностировать ранний САМ со 100% специфичностью и чувствительностью (диагностическое ОШ 2997,0; 95% ДИ 57,2–156962,8)

Таблица 5. Финальные критерии САМ у пациентов с СЮИА

Лихорадка и гиперферритинемия > 684 нг/л в сочетании как минимум с 2/4 критериями:

1. Снижение уровня тромбоцитов $< 181 \cdot 10^9/\text{л}$
2. Повышение уровня АСТ > 50 Ед/л
3. Повышение уровня триглицеридов > 160 мг/дл ($> 1,75$ ммоль/л)
4. Снижение уровня фибриногена ≤ 360 мг/мл (3,6 г/л)

Таблица 6. Рекомендации ACR-2013 по лечению пациентов с СЮИА с симптомами САМ

Стартовая терапия	Уровень доказательности
Анакинра	C
Ингибиторы кальциневрина	C
ГК перорально, внутривенно	C
Монотерапия ГК ≥ 2 нед непереносима	D
Непереносимая/неопределенная терапия: абатацепт, канакинумаб, внутривенный иммуноглобулин, метотрексат, лефлуномид, рилонацепт, ритуксимаб, блокаторы ФНО α , тоцилизумаб	D

Диагностически наиболее значимыми оказались изменение числа тромбоцитов, уровня ферритина и АСТ. Если посмотреть на все диагностические критерии, то наиболее часто упоминаемым лабораторным маркером САМ является ферритин — основной внутриклеточный белок, ответственный за аккумуляцию железа в клетке. При САМ его уровень повышается и служит маркером системной воспалительной реакции. В норме в сыворотке ферритин на 60–80% представлен гликозилированной фракцией. Внутриклеточный ферритин — негликозилированный. Для САМ типично снижение доли гликозилированного ферритина $< 20\%$, так как при разрушении клеток высвобождается большое количество негликозилированной фракции, изменяя соотношение между фракциями в сторону по-

свещенной. В разных исследованиях по-разному интерпретировалось пороговое значение ферритина, используемое в качестве диагностического — от 400 до 10 000 нг/л.

Трудности диагностики САМ связаны с его неизвестной частотой, наличием субклинических форм, пролонгированных (хронических) форм, схожестью клинических проявлений с сепсисом, а также нередкой ассоциацией с сепсисом. Диагностические критерии HLH подходят для FHLH и SHLH, но не для САМ, данные критерии хорошо описывают развернутую стадию САМ.

Терапия САМ основана на подавлении гиперцитокинемии и коррекции осложнений, вызванных системной воспалительной реакцией. Высокие дозы ГК в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон до 30 мг/кг) с последующим применением пероральных ГК (преднизолон из расчета 1–2 мг/кг) оказывают купирующий эффект у 30–50% пациентов, как правило, с незначительными проявлениями САМ. При недостаточной эффективности к терапии добавляют ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А в дозе 4–5 мг/кг в сутки), внутривенный иммуноглобулин (1 г/кг), а также блокаторы ИЛ1 (анакинра). При отсутствии эффекта обсуждается применение химиотерапевтического протокола HLH-2004, а при его неэффективности решается вопрос о проведении процедуры ТКМ. Важной составной частью лечения САМ явля-

ется сопроводительная терапия, включающая применение антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых и противовирусных препаратов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой, альбумином, использование гемотрансфузий, тромбоконцентрата, искусственной вентиляции легких, противосудорожных средств.

Попытка унификации терапевтических подходов нашла отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов-2013 (ACR-2013) по лечению СЮИА (табл. 6) [29]. Однако данные рекомендации не затрагивают случаи терапии тяжелых пациентов, которым требуется проведение интенсивной терапии, также, по мнению авторов, варианты терапии не являются однозначными, возможна комбинированная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prieur AM, Stephan JL. Macrophage activation syndrome in rheumatic diseases in children. *Rev Rhum Ed Fr.* 1994 Jun;61(6):447–51.
2. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012 Jun;13(4):289–98. doi: 10.1038/gene.2012.3. Epub 2012 Mar 15.
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;127–31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
4. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on

- Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Sep;29(3):157–66.
5. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodriguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol*. 2003 Aug;9(4):253–8.
6. Miettinen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):417–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq218. Epub 2010 Aug 7.
7. Bruck N, Suttrop M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jan;17(1):23–7. doi: 10.1097/RHU.0b013e318205092d.
8. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Nov;4(11):615–20. doi: 10.1038/ncprheum0919. Epub 2008 Sep 30.
9. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
10. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5794–8. doi: 10.1182/blood-2011-07-370148. Epub 2011 Aug 31.
11. Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):465–8.
12. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003 Nov 14;115(4):461–73.
13. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1957–9.
14. zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet*. 2009 Oct;85(4):482–92. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.09.005.
15. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 15;14(6):827–34. Epub 2005 Feb 9.
16. Brown DE, McCoy MW, Pilonieta MC, et al. Chronic murine typhoid fever is a natural model of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*. 2010 Feb 26;5(2):e9441. doi: 10.1371/journal.pone.0009441.
17. Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):769–74. doi: 10.3899/jrheum.100655. Epub 2011 Jan 15.
18. Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2264–77. doi: 10.1172/JCI43157. Epub 2011 May 16.
19. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R148.
20. Moller JC, Paul D, Ganser G, et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):912–8. Epub 2011 Jan 4.
21. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1133–8. Epub 2007 Mar 1.
22. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):965–71.
23. Kelly A., Ramanan A.V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Sep;19(5):477–81.
24. Stephan J-L, Kone'-Paut I, Galanbrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders: a retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1285–92.
25. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):598–604.
26. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al.; MAS Study Group. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):764–8. doi: 10.3899/jrheum.100996. Epub 2011 Feb 1.
27. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Feb;44(4):417–22. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004. Epub 2014 Sep 11.
28. Minoia F, Davi S, Bovis F, et al. Development of new classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology 2014*, 12(Suppl 1):O1.
29. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499–512. doi: 10.1002/art.38092.

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.

Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции

Федоров Е.С.¹, Салугина С.О.¹, Соболева М.К.²

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Классическим аутовоспалительным синдромом (ABC) является TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome). Представлено наблюдение повторных случаев TRAPS в русской семье. При молекулярно-генетическом обследовании ребенка 9 лет, его матери и бабушки во 2-м экзоне гена TNFRSF1A выявлена мутация c151C>T в гетерозиготном состоянии, которая приводит к замене аминокислоты в последовательности белка pHis51Tyr. Интересно, что данная мутация описана в северо-американской популяции больных, а в европейском регистре пациентов с TRAPS (EuroTRAPS) встретилась только у 2%. Данное наблюдение указывает на наличие в российской популяции семей с TRAPS, которые могут иметь «нетипичные» мутации гена TNFRSF1A. Любопытно, что диагноз у матери и бабушки был поставлен только после того, как TRAPS был выявлен у их 9-летнего внука (т. е. через 34 и 45 лет с момента начала заболевания соответственно). При этом в анализах крови у матери пациента перманентно отмечалось значительное повышение острофазовых показателей воспаления, на что врачи по месту жительства не обратили внимания. С каждым последующим поколением в семье наблюдались все более ранний дебют TRAPS и все более тяжелое его течение с увеличением времени атак. Но если у матери и бабушки имелись симптомы в виде центробежно распространяющейся эритемы, фасциита, миалгий и преходящих контрактур суставов, что является отличительным признаком данного синдрома, то у ребенка проявления болезни носили более неспецифический характер. У матери пациента указанные характерные симптомы TRAPS возникли не в начале заболевания, а уже в подростковом возрасте. Не исключено, что при отсутствии адекватного лечения и у сына со временем также развились бы эти симптомы. Интересно, что у ребенка отмечались клинические проявления геморрагического васкулита — состояния, ассоциированного с рядом ABC, в первую очередь с семейной средиземноморской лихорадкой. При этом у ребенка все проявления заболевания, включая геморрагический васкулит, полностью купировались на фоне терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы; TRAPS; семейный случай; русская популяция.

Контакты: Евгений Станиславович Федоров; evg2103@mail.ru

Для ссылки: Федоров ЕС, Салугина СО, Соболева МК. Семейный случай TRAPS-синдрома в российской популяции. Современная ревматология. 2015;(1):60–65.

A familial case of TRAPS in a Russian population

Fedorov E.S.¹, Salugina S.O.¹, Soboleva M.K.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091

Tumor necrosis factor (TNF) receptor-1-associated periodic syndrome (TRAPS) is a classical autoinflammatory syndrome (AIS). The paper describes repeated cases of TRAPS in an ethnic Russian family. Molecular genetic examination of a 9-year-old boy, his mother and his grandmother has revealed the heterozygous mutation of c151C>T in exon 2 of the TNFRSF1A gene, which gives rise to amino acid substitution in pHis51Tyr protein sequencing. It is interesting that this mutation has been described in a North American population, but it has been encountered in only 2% of the patients with TRAPS in the European Registry (EuroTRAPS). This case alludes to the fact that in the Russian population there are families with TRAPS, which may have atypical mutations in the TNFRSF1A gene. Curiously, his mother and his grandmother were diagnosed with TRAPS only after its identification in the child (i. e. 34 and 45 years after the onset of the disease, respectively). Moreover, maternal blood tests permanently showed a pronounced increase in the acute-phase inflammatory markers missed by their local doctors. With each further generation, the family has exhibited an early onset of TRAPS and its progressively severer course with more time taken for its attacks. But if his mother and his grandmother had symptoms as erythema centrifugum, fasciitis, myalgias, and transient joint contractures, which are a distinguishing feature of this syndrome, the manifestations of the disease in the child were more non-specific. In the patient's mother, the abovementioned characteristic symptoms of TRAPS occurred not at the onset of the disease, but just in adolescence. It is not inconceivable that if her son had not been adequately treated, he could also develop these symptoms with time. It is intriguing that the child was observed to have clinical hemorrhagic vasculitis, a condition associated with a number of AISs, primarily with familial Mediterranean fever. In this case, all the manifestations of the disease, including hemorrhagic vasculitis, were completely abolished in the child treated with the interleukin 1 inhibitor canakinumab.

Key words: autoinflammatory syndromes; TRAPS; familial case; Russian population.

Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov; evg2103@mail.ru

For reference: Fedorov ES, Salugina SO, Soboleva MK. A familial case of TRAPS in a Russian population. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;(1):60–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-60-65>

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Бурное развитие медицинской науки, прежде всего генетики, реализация программы «Геном человека» привели в конце XX в. к созданию концепции аутовоспалительной патологии. Аутовоспалительными заболеваниями, или синдромами (ABC), называют гетерогенную группу редких, генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [1]. Большинство ABC имеют моногенную природу, т. е. обусловлены мутацией одного гена, и подчиняются менделевским законам наследования, а общими признаками этой группы заболеваний являются периодически повторяющиеся эпизоды лихорадки, полисистемность и повышение уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ и др.). Для большинства ABC характерен дебют в детском возрасте, чаще на первом году и даже в первые недели жизни. «Классическим» представителем ABC является периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли (ФНО) — TRAPS (TNF-receptor-associated periodic syndrome), который впервые описан в 1982 г. у членов большой ирландской семьи [2]. Примечательно, что концепция аутовоспаления была впервые сформулирована выдающимся американским исследователем D.L. Kastner и соавт. именно на примере TRAPS [3].

TRAPS — моногенное заболевание (MIM 142680), вызванное мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече хромосомы 12 (12p13) [3]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, т. е. для его развития достаточно наличия одного мутантного гена на одной из двух парных хромосом, а вероятность рождения ребенка, страдающего TRAPS, в семье, в которой у одного из родителей имеется TRAPS (или он является носителем мутантного гена), составляет 50%. Ген *TNFRSF1A* кодирует рецептор I типа с молекулярной массой 55 кДа для ФНО α (важнейший провоспалительный цитокин, продуцируемый главным образом моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, NK-клетками, полиморфно-ядерными лейкоцитами) [4–6]. Гиперпродукция ФНО α играет ведущую роль при многих воспалительных заболеваниях, включая ревматические (ревматоидный артрит, группа серонегативных спондилоартритов, ювенильный артрит и др.). Эффекты ФНО α осуществляются посредством соединения с рецепторами I типа с массой 55 кДа и II типа с массой 75 кДа. В результате взаимодействия с рецепторами запускается серия внутриклеточных процессов передачи сигнала, что приводит либо к активации фактора NF κ B и экспрессии генов медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов), либо к индукции апоптоза [4, 5, 7].

На сегодняшний день известно более 70 мутаций гена *TNFRSF1A*, ассоциированных с развитием TRAPS. Все мутации располагаются в тех участках гена, которые кодируют внеклеточную часть молекулы рецептора. Подавляющее большинство мутаций расположено в экзонах 2, 3, 4, кодирующих первые два N-терминально расположенных цистеин-обогащенных домена (CRD1 и CRD2) молекулы рецептора 55 кДа. CRD1 — прелиганд-связывающий домен, обеспечивает самосборку молекулы рецептора при взаимодействии с лигандом, которая делает возможной эффективную рецепцию и передачу сигнала. CRD2 осуще-

ствяет непосредственную связь с молекулой ФНО α . 94% известных мутаций являются миссенс-мутациями, т. е. приводят к замене аминокислот в структуре белковой молекулы [7]. При TRAPS отмечается выраженная (но не абсолютная) генотип-фенотипическая корреляция [7, 8]. Около 50% известных мутаций вызывают замену остатков цистеина — аминокислоты, которая, образуя цистеин-цистеиновые мостики, играет решающую роль в формировании третичной структуры белковой молекулы и обеспечении реализации ее биологических свойств [7, 8]. Самое грозное осложнение TRAPS — амилоидоз почек — отмечается у 24% пациентов с мутациями, затрагивающими цистеиновые остатки, и только у 2% больных с иным типом мутаций. Далее по частоте идут мутации, приводящие к замене или появлению в структуре остатков пролина, которые имеют важное значение для формирования конформации белковой молекулы за счет водородных связей. Существует две мутации с низкой пенетрантностью: R92Q и P46L, особенностью которых является более частое позднее начало заболевания (в подростковом и взрослом возрасте) и мягкое благоприятное течение. Клинические проявления развиваются далеко не у всех носителей данных мутаций, частота их в европейской популяции составляет 1–5%, часто эти мутации рассматриваются как полиморфизмы [7].

Механизмы патогенеза TRAPS раскрыты неполностью. Предложенная ранее концепция, в соответствии с которой мутация гена рецептора I типа приводит к его длительной избыточной активации в результате либо нарушения слущивания, либо усиления аффинности к лиганду, сегодня представляет лишь исторический интерес и полностью отвергнута [7]. Ведущими являются следующие гипотезы. Одна из них заключается в том, что мутации приводят к нарушению металлопротеиназ-зависимого расщепления молекулы рецептора, и как следствие — ее слущивания с поверхности клетки, результатом чего становится снижение содержания растворимого рецептора ФНО, являющегося естественным антагонистом молекулы лиганда, в биологических жидкостях, в первую очередь в сыворотке крови. Именно такой механизм экспериментально продемонстрирован для мутаций S33Y, T50M, C52F [7, 8]. Другими установленными механизмами патогенеза являются снижение ФНО α -индуцированного апоптоза нейтрофилов и фибробластов, что показано для мутаций, затрагивающих цистеиновые остатки молекулы рецептора, а также нарушение движения молекулы рецепторов I из цитоплазмы к клеточной поверхности. [7, 9]. Последняя гипотеза начинает преобладать. Продемонстрировано, что мутантная молекула рФНО55 с измененной укладкой пептидной цепи накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, воспринимается как внутренний фактор повреждения и, являясь провоспалительным стимулом, приводит к снижению порога чувствительности к внешним стимулам естественного иммунитета, например липополисахариду грамотрицательных бактерий, результатом чего становятся гиперпродукция других провоспалительных цитокинов, а также нарушение функции митохондрий с усилением продукции активных форм кислорода [10, 11].

При изучении цитокинового профиля сыворотки крови у пациентов с TRAPS, имевших «классическую» мутацию

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

СЗЗУ, отмечено возрастание уровня интерлейкина (ИЛ) 6 и 8, но уровень ИЛ1 β и ФНО α достоверно не отличался от контрольного. Более того, при лечении пациентов с TRAPS ингибитором ФНО этанерцептом (ЭТЦ, рекомбинантные растворимые рецепторы к ФНО II типа, р75 кДа) на фоне клинического улучшения наблюдалось парадоксальное нарастание уровня ФНО α [12]. Это еще раз свидетельствует о том, что сывороточный уровень цитокинов, многие из которых характеризуются «близкодействием» (т. е. действуют там, где вырабатываются), не всегда отражает значение того или иного цитокина при конкретной нозологии.

Возраст начала заболевания варьирует от 2 нед до 53 лет (в среднем 3 года), нередко случаи развития заболевания у взрослых пациентов, что отличает TRAPS от большинства других ABC.

Атаки заболевания характеризуются фебрильной лихорадкой, сохраняющейся продолжительное время — от 1–3 до 5–6 нед, средний промежуток между атаками — 21 день, но он может варьировать в широких пределах, описаны случаи коротких интервалов — 2–3 дня [4–7]. Среди типичных признаков TRAPS — сыпь (эритематозная, макулопапулезная, кольцевидная, уртикарная), конъюнктивит, периорбитальная эритема с отеком (часто односторонние), иногда увеит, миалгии, артралгии, боль в животе. В редких случаях может отмечаться неэрозивный артрит, затрагивающий, как правило, крупные суставы. Одно из характерных клинических проявлений TRAPS, позволяющее отличить его от других ABC, — центробежные миалгии, морфологической основой которых является фасциит (может быть выявлен с помощью магнитно-резонансной томографии). Очень часто над зоной миалгий располагается распространяющаяся центробежно эритема [5, 7, 13].

До начала эры генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с TRAPS для купирования приступов использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) в дозе >20 мг/сут [4–6]. Этот подход приемлем и в настоящее время при легком течении заболевания, редких атаках и наличии мутации, не затрагивающей цистеиновые остатки в молекуле белка, когда риск развития амилоидоза невелик. Однако необходимо помнить, что указанный подход является симптоматическим и не влияет на прогноз заболевания. Эффект колхицина при TRAPS значительно ниже, чем при семейной средиземноморской лихорадке. При использовании этого препарата у пациентов с TRAPS отмечается значительное количество терапевтических неудач, но в то же время существуют данные об эффективности колхицина у ряда пациентов [6, 14]. Первыми ГИБП, которые начали применять для лечения TRAPS, были ингибиторы ФНО α . Препараты, представляющие собой моноклональные антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб), продемонстрировали неудовлетворительную эффективность и даже вызывали обострение заболевания. Применение препарата на основе рекомбинантных рецепторов (ЭТЦ) было значительно более успешным, приводило к улучшению состояния или ремиссии у большей части пациентов, но в процессе терапии в среднем через 3,3 года развивалась вторичная неэффективность [15, 16]. Наиболее эффективными ГИБП у пациентов с TRAPS оказались ингибиторы ИЛ1 [17]. В мире накоплен наибольший опыт применения препарата анакинры (рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ1). Боль-

шинство пациентов с исходно успешной терапией ЭТЦ в последующем, в силу вторичной неэффективности этого препарата, были переведены на ингибитор ИЛ1 анакинру. Неэффективность или вторичная неэффективность у пациентов с TRAPS крайне редко является причиной отмены анакинры. В настоящее время получен опыт успешного применения моноклональных антител к ИЛ1 β — канакинумаба. Одним из преимуществ этого препарата является применение 1 раз в 8 нед (в отличие от ежедневных инъекций при использовании анакинры) [15, 17].

Первоначально TRAPS был описан на примере большой ирландской семьи и получил название семейной ирландской лихорадки, по аналогии с семейной средиземноморской лихорадкой (периодической болезнью). В последующем случаи TRAPS были выявлены в самых разных как европейских, так и неевропейских (афроамериканцы, пуэрториканцы, арабы) этнических группах [4–6]. Мы хотели бы поделиться наблюдением повторных случаев TRAPS в русской семье.

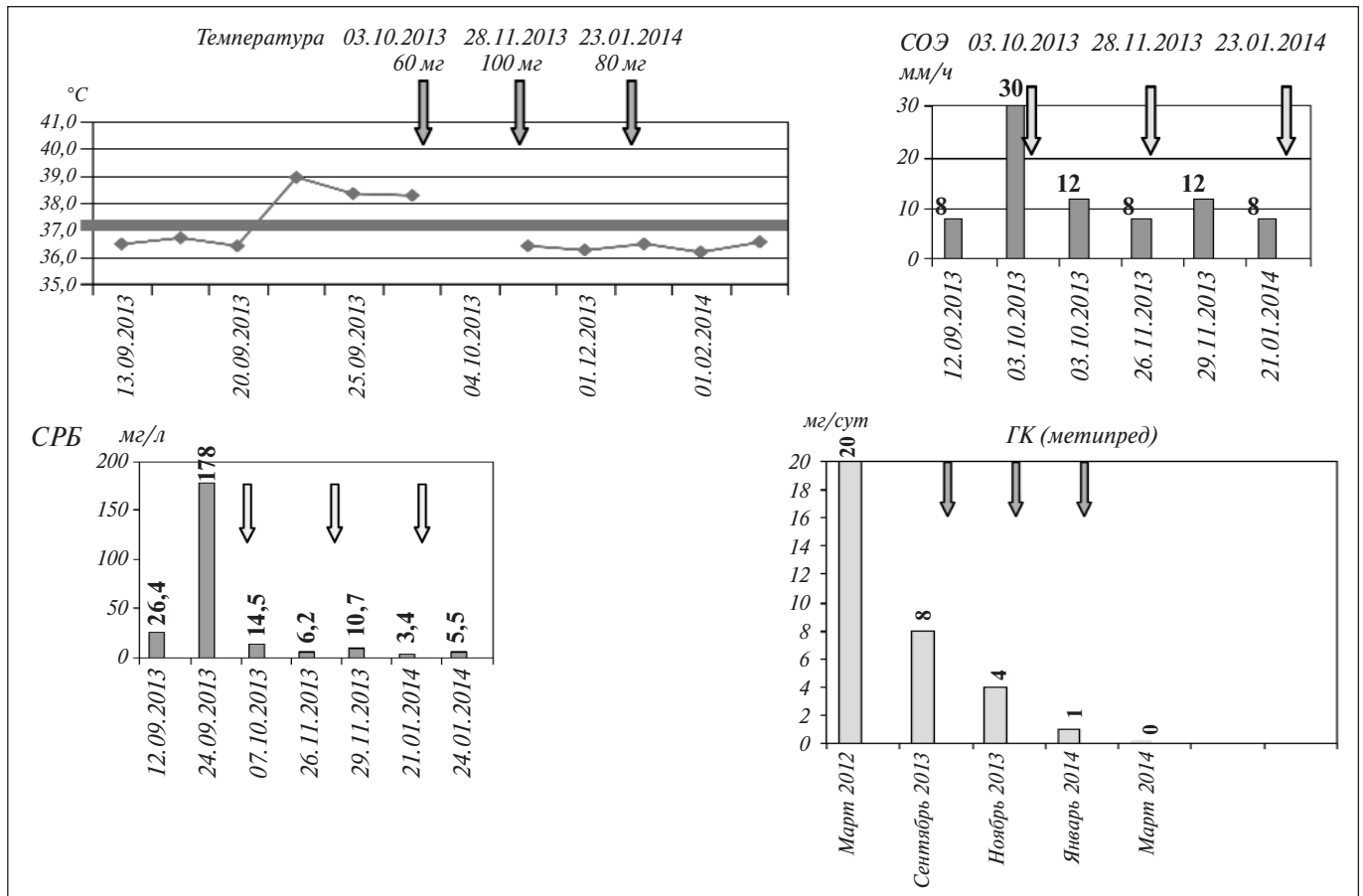
Пациент Д.В., 2003 года рождения, родился от первой нормально протекавшей беременности, роды путем планового кесарева сечения. В возрасте 1 мес перенес гнойный парапроктит, в дальнейшем — хронический тонзиллит, нечастые острые респираторные заболевания.

TRAPS развился в 6 мес, в июне 2004 г., после перенесенного в мае острого гнойного перфоративного отита, когда возник рецидив лихорадки до 38,0 °С. С этого времени эпизоды лихорадки приняли регулярный периодический характер: продолжались 7–10 дней с интервалами в 3–4 нед; температура повышалась ступенчато с субфебрильных цифр в первые 3 дня до фебрильных (39–39,5 °С) в последующем, иногда возникала интенсивная, но кратковременная боль в животе. Температура и боль в животе хорошо купировались НПВП (ибупрофен), но период снижения температуры под влиянием препарата был нестойким. На эхокардиограммах, выполненных во время атак, выявлялись невыраженные признаки перикардита (незначительный выпот в перикарде). Указанные эпизоды сопровождались значительным повышением уровня острофазовых маркеров воспаления: л. 12–13 · 10⁹/л, СОЭ до 43 мм/ч (в течение 7–9 дней СОЭ могла снизиться до 5–13 мм/ч); анемией (Hb 88–105 г/л). Неоднократно проводились курсы антибиотикотерапии, однако без эффекта.

В августе 2010 г. появились сильная боль в животе, повторная рвота «кофейной гущей». Выполнена лапаротомия, обнаружена спаечная болезнь.

В феврале 2012 г. на фоне лихорадки возникли геморрагическая сыпь с начальной локализацией над голеностопными суставами, постепенно распространившаяся вверх по нижним конечностям, интенсивная боль в животе, суставах нижних конечностей. Заболевание расценено как геморрагический васкулит. С марта 2012 г. назначен преднизолон в стартовой дозе 20 мг/сут. На фоне снижения дозы ГК отмечались рецидивы геморрагической сыпи. В мае 2012 г. выявлена микрогематурия (200 тыс. эритроцитов в 1 мл в анализе мочи по Нечипоренко), которую удалось быстро купировать ГК, антикоагулянтами и антиагрегантами. Посевы крови на стерильность на пике лихорадки отрицательные. С мая по август 2012 г. на фоне приема преднизолона наблюдались рецидивы геморрагической сыпи и гематурии. Попытка снижения дозы ГК приводила к рецидиву лихорадки. В 2012 г. впервые высказано предположение об ABC и в сентябре начата программная пульс-терапия цикло-

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА



Динамика клинических и лабораторных показателей у пациента Д.В., 2004 года рождения, страдающего TRAPS, на фоне лечения канакинумабом (инъекции препарата отмечены стрелкой)

фосфаном внутривенно, которую ребенок получал до января 2013 г. Кожные высыпания рецидивировали, но персистировало повышение уровня острофазовых маркеров.

Диагноз TRAPS поставлен в НИИР им. В.А. Насоновой в марте 2013 г. (на 9-м году заболевания). Первая госпитализация в отделение ревматических заболеваний детского возраста - сентябрь-октябрь 2013 г. В этот период отмечались признаки медикаментозного синдрома Кушинга, фебрильная лихорадка, увеличение печени. Выявлено повышение уровня острофазовых маркеров: л. $19,4-20,5 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 30 мм/ч, СРБ 178 мг/л (норма до 5 мг/л); анемия (Hb 103 г/л), микрогематурия (эритроциты в моче 2500 в 1 мл при норме до 1000). Осмотрен офтальмологом, патологии не выявлено. С учетом достоверности диагноза TRAPS и серьезности прогноза, наличия данных о высокой и устойчивой эффективности ингибиторов ИЛ1 при этом заболевании принято решение начать терапию канакинумабом (единственным ингибитором ИЛ1, зарегистрированным и доступным в России) в дозе 2,5 мг/кг 1 раз в 8 нед (1-я инъекция канакинумаба - 03.10.2013 г.). На фоне этой терапии отмечались полное купирование симптомов, исчезновение микрогематурии, нормализация лабораторных маркеров активности воспаления. Динамика основных клинических и лабораторных проявлений заболевания отражена на рисунке. В феврале 2014 г. полностью отменены ГК. На фоне первых трех инъекций канакинумаба у пациента наблюдался рецидивирующий фурункулез, расцененный как неблагоприятная реакция на терапию. Проведено стандартное лечение фурунку-

леза, который в дальнейшем не рецидивировал. В начале терапии канакинумабом обращено внимание на появление у пациента некоторой эйфоричности и расторможенности. В течение первых 4 мес лечения канакинумабом отмечались также эпизоды легких артралгий в суставах нижних конечностей без внешних изменений суставов, которые в дальнейшем регрессировали. К январю 2015 г. пациент получил 9 инъекций канакинумаба, достигнута полная ремиссия, которая сохранялась более 1,5 лет, исчезли явления синдрома Кушинга.

При изучении семейного анамнеза ребенка выяснилось, что у его матери (Ю.В., 1977 г. рождения) с 4 лет отмечаются повторяющиеся подъемы температуры до $40,0^\circ\text{C}$, сопровождающиеся сильной болью в животе, в околопупочной области, отеком и легким покраснением вокруг глаз, увеличением уровня острофазовых показателей. Продолжительность атак - до 5-7 дней. В детстве отмечалось 3-4 таких эпизода в год, которые трактовались врачами как пиелонефрит. Лечение антибиотиками эффекта не давало. В 11 лет перенесла тонзиллэктомию, после чего эти эпизоды возникали существенно реже.

В 14 лет один из подобных эпизодов расценен как проявление острого аппендицита, произведена аппендэктомия. Пациентка была выписана из стационара с температурой около $40,0^\circ\text{C}$, приступы боли в животе после операции не прекратились.

В 16 лет после физической нагрузки в левой аксиллярной области и над левым плечом появилось покраснение кожи с уп-

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Наиболее типичные проявления TRAPS у представителей одной семьи

Симптом	Ребенок ранний детский (6 мес)	Мать возраст начала болезни детский (4 года)	Бабушка подростковый (13–14 лет)
Затяжная периодическая фебрильная лихорадка	+	+	+
Центробежная эритема	—	+	+
Другие варианты сыпи	+	+	+
Параорбитальный отек	—	+	—
Центробежные миалгии, фасциит	—	+	+
Конъюнктивит	—	—	—
Интенсивная абдоминальная боль	+	+	—
Тошнота, рвота	+	+	—
Боль в груди, поражение серозных оболочек грудной полости (плеврит, перикардит)	+	—	—
Артралгии	+	+	+
Преходящие болевые контрактуры суставов	—	+	+
Артрит	—	—	— (?)

лотнением, которое увеличилось и распространилось на левое плечо и предплечье, до уровня лучезапястного сустава, развилась болевая разгибательная контрактура на стороне поражения, повысилась температура до 38,0 °C, державшаяся 3–5 дней, данная симптоматика сопровождалась болью в животе и горле. Атака продолжалась около 3 нед. До 2014 г. подобные атаки регулярно рецидивировали (2 раза в год).

Постоянно отмечались повышение лабораторных маркеров активности воспаления (л. 11,7·10⁹/л, СОЭ 58 мм/ч, СРБ 62 мг/л), анемия (Hb 100 г/л). С весны 2014 г. пациентка получает терапию колхицином, на фоне которой рецидивов заболевания нет, но сохраняется повышение уровня острофазовых маркеров.

Бабушка пациента по материнской линии с 14 лет страдает повторяющимися атаками лихорадки до 39,0 °C, продолжительностью 3–4 нед, сопровождающимися появлением красных растущих по периферии пятен, акнеподобной сыпи, боли в горле и суставах с развитием преходящих болевых контрактур и повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ 55–60 мм/ч). В молодом возрасте число атак доходило до 5–6 в год. С возрастом они стали реже (1–2 в год).

Основные симптомы TRAPS, имевшие место у представителей этой семьи, отражены в таблице.

При молекулярно-генетическом обследовании пациента, его матери и бабушки во 2-м экзоне гена *TNFRSF1A* выявлена мутация c151C>T в гетерозиготном состоянии, которая приводит к замене аминокислоты в последовательности белка pHis51Tyr (замена гистидина на тирозин в 151-й позиции аминокислотной последовательности белка). Данная мутация зафиксирована в международной электронной базе данных INFEVERS, в которой аккумулируются сведения о мутациях генов, ассоциированных с развитием ABC [18]. Интересно, что данная мутация описана в северо-американской популяции больных, а в евро-

пейском регистре пациентов с TRAPS (EuroTRAPS) встречалась только у 2% [19, 20].

Таким образом, данное наблюдение указывает на наличие в российской популяции семей с TRAPS, которые могут иметь «нетипичные» мутации гена *TNFRSF1A*. Любопытно, что диагноз у матери и бабушки был поставлен только после того, как TRAPS был выявлен у ребенка (через 34 и 45 лет с момента начала заболевания соответственно). При этом в анализах крови у матери пациента перманентно отмечалось значительное повышение острофазовых показателей, которое врачами по месту жительства никак не интерпретировалось. Обращает на себя внимание и то, что с каждым последующим поколением в семье наблюдались все более ранний дебют TRAPS и все более тяжелое его течение с увеличением времени атак. Но если у матери и бабушки имелись симптомы в виде центробежно распространяющейся эритемы, фасциита, миалгий и преходящих контрактур суставов, что является отличительным признаком данного синдрома, то у ребенка проявления болезни носили более неспецифический характер. В то же время у матери пациента указанные характерные симптомы TRAPS возникли не в начале заболевания, а уже в подростковом возрасте. Не исключено, что при отсутствии адекватного лечения и у сына со временем также развились бы эти симптомы. Интересно, что у ребенка отмечались клинические проявления геморрагического васкулита — состояния, ассоциированного с рядом ABC, в первую очередь с семейной средиземноморской лихорадкой. При этом у нашего пациента все проявления заболевания, включая геморрагический васкулит, полностью купировались на фоне терапии ингибитором ИЛ1 канакинумабом.

Таким образом, наше исследование демонстрирует наличие в российской популяции семей с TRAPS, полиморфизм

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

клинических проявлений у представителей одной семьи, их динамику по мере увеличения длительности болезни, а также

терапевтические возможности, которые открывает применение ингибитора ИЛ1 канакинумаба у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92–9.
2. Williamson LM, Hull D, Mehta R. et al. Familial Hibernian fever. *Q J Med.* 1982;51(204):469–80.
3. Galon J, Aksentijevich I, Mc Dermott F, et al. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol.* 2000 Aug;12(4):479–86.
4. Кузьмина НН Федоров ЕС, Мовсисян ГР, Салугина СО. Аутовоспалительные заболевания – современный взгляд на проблему. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):63–75. [Kuz'mina NN Fedorov ES, Movsisyan GR, Salugina SO. Autoinflammatory diseases – modern view on the problem. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;(1):63–75. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-144>
5. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. Учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Educational-methodical manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
6. Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;345(24):1748–57.
7. Cantarini L, Lucherini OM, Muscari I, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated syndrome (TRAPS): State of the art and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):38–43. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.020. Epub 2012 Aug 2.
8. Aganna E, Hammond L, Hawkins PN, et al. Heterogeneity among patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome phenotypes. *Arthritis Rheum.* 2003 Sep;48(9):2632–44.
9. Lobito AA1, Kimberley FC, Muppidi JR, et al. Abnormal disulphid-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR-1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1320–7. Epub 2006 May 9.
10. Simon A, Park H, Maddipati R, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptor 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010 May 25;107(21):9801–6. doi: 10.1073/pnas.0914118107. Epub 2010 May 10.
11. Bulua AC, Simon A, Maddipati R, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR 1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med.* 2011 Mar 14;208(3):519–33. doi: 10.1084/jem.20102049. Epub 2011 Jan 31.
12. Nowlan ML, Drewe E, Bulsara H, et al. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involved a C33Y mutation in TNFRSF1A. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):31–7. Epub 2005 Nov 15.
13. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55–64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2014;(13):55–64. (In Russ.).]
14. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorders. *Medicine (Baltimore).* 2002 Sep;81(5):349–68.
15. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of Etanercept in the Tumor Necrosis Factor Receptor – Associated Periodic Syndrome: A Prospective Open-Label, Dose-Escalation Study. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):908–13. doi: 10.1002/art.33416.
16. Caorsi R, Federici S, Gattorno M. Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* 2012 Nov;12(1):81–6. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.027. Epub 2012 Aug 2.
17. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Treatment of autoinflammatory disease: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis.* 2013 May;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
18. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/index.php>
19. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet.* 2001 Aug;69(2):301–14. Epub 2001 Jul 6.
20. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2160–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184. Epub 2013 Aug 21.

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.

Семейный случай синдрома Muckle–Wells в российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом

Салугина С.О.¹, Федоров Е.С.¹, Захарова Е.Ю.², Евсикова М.Д.¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

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

Синдром Muckle–Wells (MWS) — аутовоспалительное заболевание, относящееся к группе криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome — CAPS). MWS считается одним из промежуточных по степени тяжести среди CAPS и занимает место между самым тяжелым CAPS — хроническим младенческим нервно-кожно-артикулярным синдромом/младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) и наиболее легким — семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome — FCAS). MWS, как и все криопиринопатии, обусловлен мутацией гена NLRP3 (CIAS1), тип наследования — аутомно-доминантный. В зарубежной литературе описаны семейные случаи MWS, в России такие примеры единичны. Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует семейный, генетически подтвержденный, случай MWS у матери и дочери в российской популяции и показывает, как долго (иногда на протяжении десятка лет и более) может формироваться полный симптомокомплекс заболевания. Отражены также результаты лечения у обеих пациенток ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Показана высокая эффективность препарата в отношении клинических проявлений MWS, острофазовых маркеров, его хорошая переносимость.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; криопирин-ассоциированный периодический синдром; синдром Muckle–Wells; семейный случай; ингибиторы интерлейкина 1; канакинумаб; лечение.

Контакты: Светлана Олеговна Салугина; pafon1@yandex.ru

Для ссылки: Салугина СО, Федоров ЕС, Захарова ЕЮ, Евсикова МД. Семейный случай синдрома Muckle–Wells в Российской популяции: первые успехи терапии ингибитором интерлейкина 1 канакинумабом. Современная ревматология. 2015;(1):66–71.

A familial case of Muckle–Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab

Salugina S.O.¹, Fedorov E.S.¹, Zakharova E.Yu.², Evsikova M.D.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

²1, Moskvorechye St., Moscow 115478

Muckle–Wells syndrome (MWS) is an autoinflammatory disease belonging to a group of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). It is considered to be one of the intermediately severe conditions among CAPSs and to be intermediate between the severest syndrome — Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (CINCA/NOMID) and the mildest syndrome — Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS). MWS, like all cryopyrinopathies, is caused by a mutation in the NLRP3 (CIAS1) gene; it shows an autosomal inheritance pattern. There are reports on familial MWS cases in the foreign literature; such examples are sporadic in Russia. The given clinical observation clearly demonstrates a genetically verified familial case of MWS in a mother and her daughter in a Russian population and shows how long (occasionally during tens of years or more) the complete complex of the disease may be formed. The results of treatment with the interleukin-1 inhibitor canakinumab in both patients are also given. The high good tolerability and high efficacy of the drug against the clinical manifestations of MWS and acute-phase markers are shown.

Key words: autoinflammatory diseases; cryopyrin-associated periodic syndrome; Muckle–Wells syndrome; familial case; interleukin-1 inhibitors; canakinumab; treatment.

Contact: Svetlana Olegovna Salugina; pafon1@yandex.ru

For reference: Salugina SO, Fedorov ES, Zakharova EYu, Evsikova MD. A familial case of Muckle–Wells syndrome in a Russian population: The first successes of therapy with the interleukin 1 inhibitor canakinumab. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;(1):66–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-66-71>

Синдром Muckle–Wells (MWS — OMIM 191900) — типичное аутовоспалительное заболевание (или синдром, ABC), относящееся к группе криопирин-ассоциированных периоди-

ческих синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome — CAPS). По степени тяжести MWS занимает промежуточную позицию между самым тяжелым CAPS — хроническим мла-

денческим нервно-кожно-артикулярным синдромом/младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) и наиболее легким — семейной холодовой крапивницей (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome — FCAS) [1]. MWS, как и все криопиринопатии, обусловлен мутацией гена *NLRP3* (*CIAS1*), расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин [2–4]. Его мутация приводит к нарушению функционирования инфламмосомы, гиперактивации системы интерлейкина (ИЛ) 1, избыточной продукции ИЛ1 β и развитию системного воспаления. Заболевание является наследственно обусловленным, тип наследования — аутомнодоминантный. Однако встречаются и спорадические случаи [5]. Генетическая мутация открыта в 2001 г. [2]. Такие мутации обнаруживаются у 50–70% пациентов.

Первое сообщение о MWS появилось в 1962 г., когда T.J. Muckle и M. Wells на примере 9 взрослых пациентов описали характерную для этого заболевания триаду симптомов: уртикарную сыпь, глухоту и амилоидоз [6, 7]. Сообщалось о 18 больных членах английской семьи в 5 поколениях, 9 из которых имели признаки заболевания с детства или юности [8]. Спектр возможных проявлений MWS в дальнейшем расширился и в настоящее время включает такие признаки, как лихорадка, утомляемость, конъюнктивит, иногда увеит, артралгии/артриты, миалгии, раздражительность, головная и абдоминальная боль, афты на слизистой оболочке полости рта, перикардит [1, 5, 7, 9–11]. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи, ассоциированными с суставными и глазными проявлениями, однако лихорадка присутствует не всегда. Сыпь иногда не исчезает длительное время. Воспалительные атаки могут провоцироваться холодом или, наоборот, воздействием высоких температур, а также стрессом, интенсивной физической нагрузкой, но возникают и без причины. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Заболевание протекает в виде повторяющихся атак, которые продолжаются от 1 до 3 дней, однако нередко длительно персистирует. Очаговая неврологическая симптоматика при MWS не описана. Нейросенсорная глухота развивается в 50–70% случаев и является одним из кардинальных диагностических признаков заболевания [12–14]. Частым осложнением MWS (20–40%), развивающимся вследствие хронического воспаления, является АА-амилоидоз [1, 5, 8, 14]. Обычно он манифестирует протеинурией, в дальнейшем приводит к почечной недостаточности. Концентрация белков острой фазы воспаления возрастает во время эпизодов лихорадки и снижается или остается несколько повышенной во время бессимптомных интервалов.



Рис. 1. Кожные проявления MWS (а–д) у больной М.Т. (дочь)

Дебют заболевания возможен как в детском возрасте, так и у взрослых. В 2/3 случаев MWS развивается у детей старшего возраста или подростков, а также у молодых взрослых. Диагностических критериев нет, поэтому диагноз основывается на клинических признаках и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием.

MWS — редкая патология, например в США зарегистрировано лишь несколько пациентов, в то время как в Европе — несколько десятков. Во Франции частота MWS составляет 1:360 000 [11, 14]. В России официальной статистики нет. В нашем центре мы диагностировали MWS у 10 пациентов, в том числе семейный случай, который представлен ниже.

Больная М.Т. (дочь), 18 лет, наблюдалась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2004 г.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, 1-х родов путем кесарева сечения. Раннее развитие соответствовало возрасту. Аллергический и лекарственный анамнез не отягощен. У матери, бабушки и тети периодически отмечаются лихорадка, сыпь, артралгии, миалгии, стоматит, конъюнктивит разной степени выраженности, лабораторные показатели воспалительной активности.

Больна с 10-месячного возраста. Заболевание дебютировало лихорадкой, уртикарной и пятнисто-папулезной сыпью (рис. 1, а–д), которые носили повторяющийся характер. В последующем присоединились мигрирующие артралгии и артрит, миалгии, боль в горле, животе, рецидивирующий афтозный стоматит (рис. 2, а), повышение уровня острофазовых маркеров в крови (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз). Заболевание протекало волнообразно со светлыми промежутками без лечения.

В НИИР им. В.А. Насоновой наблюдается с 2004 г. (8 лет), когда была впервые госпитализирована. С этого времени присоединился рецидивирующий конъюнктивит, в 2006 г.

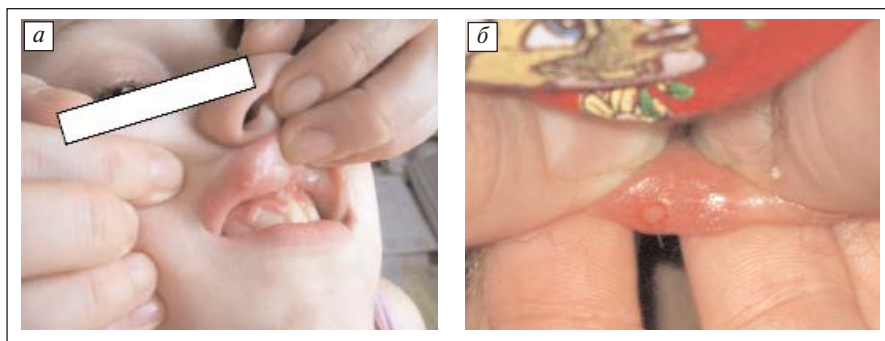


Рис. 2. Афты на слизистой оболочке полости рта и гениталий (а, б) у больной М.Т. (дочь)



Рис. 3. Кожные проявления MWS (а, б) у больной М.В. (мать)

(в 10 лет) диагностирован вялотекущий передний увеит OS, который впоследствии не рецидивировал, наблюдались эпизоды узловатой эритемы, язв гениталий (однократно; рис. 2, б), постоянное повышение уровня острофазовых маркеров. В качестве рабочих диагнозов рассматривались: синдром Висслера—Фанкони, системный ювенильный артрит, системный васкулит, синдром TRAPS, болезнь Бехчета. Предпринимались попытки назначения различных терапевтических схем, включая глюкокортикостероиды (ГК) внутрь, плаквенил, азатиоприн, циклоспорин А, применение которых не давало эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы препаратов отмечались рецидивы. В 2011 г. (в 15 лет) — тонзилэктомия, после чего артралгии купировались. В 2013 г. выполнена аудиограмма, патологии не выявлено.

Жалобы при осмотре в 17 лет: рецидивирующие уртикарные высыпания, эпизоды подъемов температуры до субфебрильных цифр, артралгии, рецидивирующие болезненные афты слизистой оболочки полости рта (1 раз в 3 мес), конъюнктивит, повышение уровня острофазовых маркеров в крови. Рост — 163 см, масса тела — 62,5 кг. Состояние удовлетворительное. На коже голеней — отечные эритематозные элементы, местами сливные, на фоне отека подкожной жировой клетчат-



Рис. 4. Афты на слизистой оболочке полости рта у больной М.В. (мать)

ки, без зуда, пятнисто-папулезные высыпания на бедрах, единичные высыпания на плечах. При осмотре слизистой оболочки полости рта выявлена единичная афта на нижней губе. Лимфаденопатия не выражена. Все суставы внешне и функционально сохранены, артрита нет. Внутренние органы без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме. В анализах крови — СРБ 22,8 мг/л (норма 0—5,0), СОЭ 18 мм/ч. Аудиограмма в норме. Получала лечение метипредом по 1 таблетке в день.

Больная М.В. (мать), 41 года, находилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой с 2000 г., неоднократно госпитализировалась. Болея с 7 лет. В дебюте заболевания отмечались мигрирующие рецидивирующие полиартралгии, артрит коленных, голеностопных, лучезапястных суставов. В течение 3 мес получала ГК. С 7 до 14 лет проводилась сезонная бициллинопрофилактика. В 17 лет (1990 г.) появились рецидивирующая сыпь по типу крапивницы, преимущественно на конечностях (рис. 3, а, б), рецидивирующая фебрильная лихорадка, выраженная слабость, утомляемость, боль в горле, афтозный стоматит (рис. 4), узловатая эритема, афты гениталий и анальной области. Атаки сопровождалась значительным повышением уровня острофазовых маркеров. В 1995 г. — 1-я беременность, крапивница по всему телу. Родоразрешение кесаревым сечением. В 1996 г. стали беспокоить боль внизу живота, нарушение стула. В 1999 г. развилось выраженное обострение в виде рецидива афт на слизистой оболочке полости рта, носа, конъюнктивит, кожные высыпания, отмечались выпадение волос, эмоциональные нарушения. С 2000 г. (в 27 лет) присоединились рецидивирующий конъюнктивит, повышение СОЭ до 60 мм/ч. Стала отмечать снижение слуха

вплоть до полной его потери и потребности в слухопротезировании. В 2006 г. — 2-я беременность и роды. В это время наблюдались стоматит, афты гениталий, прямой кишки, узловатая эритема. В процессе течения заболевания выдвигались разные диагнозы: острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Стилла взрослых, болезнь Бехчета (антиген HLA-B5 не выявлен). Предпринимались попытки назначения различных медикаментозных средств: бициллинопрофилактика в течение 7 лет, ГК внутрь, плаквенил, азатиоприн, колхицин, метотрексат, применение которых не давало эффекта, либо эффект был нестойкий (ГК), на фоне снижения дозы препаратов отмечались рецидивы, сохранялось повышение уровня остро-

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

фазовых маркеров: СОЭ до 31 мм/ч, СРБ до 23,5 мг/л, в моче периодически определялась протеинурия до 1,5 г. Постоянно принимала метипред 1,5 таблетки в день.

При осмотре предъявляла жалобы на рецидивирующую сыпь, эпизоды лихорадки, артрит правого коленного сустава, конъюнктивит, значительное снижение слуха (носит слуховой аппарат), отеки нижних конечностей, повышение уровня острофазовых маркеров в крови. Рост — 162 см, масса тела — 64 кг. Состояние удовлетворительное. На коже голеней — отечные эритематозные элементы, местами сливные, на фоне отека подкожной жировой клетчатки, без зуда, пятнисто-папулезные высыпания на бедрах. Слизистая оболочка полости рта чистая. Лимфаденопатия не выражена. Все суставы внешне и функционально сохранены, артрита нет. Внутренние органы без видимой патологии. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

В 2013 г. при молекулярно-генетическом исследовании 3-го экзона гена *NLRP3* у матери и дочери выявлена мутация с.1043С>Т (р.348Thr>Met) в гетерозиготном положении. На основании этой находки, данных анамнеза и клинической картины диагностирован криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) — MWS.

Данное наблюдение, наглядно демонстрирующее семейный, генетически подтвержденный, случай MWS в российской популяции, показывает, как долго (иногда на протяжении десятилетия и более) может формироваться полный симптомокомплекс заболевания. В литературе имеются описания семейных случаев MWS [4, 8, 11]. Так, L. Cuisset и соавт. [4] провели 8-летнее исследование 800 пациентов с подозрением на ABC, которых обследовали на наличие мутации гена *NLRP3*. Эта мутация была обнаружена у 135 пациентов: выявлено 22 (16%) спорадических и 113 (84%) семейных (33 семьи) случаев. При этом в 12 семьях признаки заболевания отмечались более чем у 8 членов. Как показало исследование, наиболее частой мутацией (20%) во Франции была р.Thr348Met, которая выявлена и у наших 2 пациентов. Напротив, в исследовании J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11] данная мутация имела лишь у 1 пациента, в то время как чаще выявлялись мутации R260W и E311K. О частоте выявленных мутаций гена *NLRP3* в нашей стране преждевременно делать какие-либо выводы, поскольку известно немного таких пациентов и описаны лишь единичные семейные случаи [8].

J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11] наблюдали 31 семейный случай MWS, что составило большую часть (91%) включенных в исследование пациентов. В сравнительном аспекте оказалось, что такой признак, как нейросенсорная тугоухость, диагностировался у взрослых пациентов значительно чаще (52%), чем у детей (15%). Кроме того, у взрослых чаще отмечались мышечно-скелетные проявления, утомляемость, а у детей — боль в животе, раздражительность, эпизоды лихорадки. Это подтверждают и наши клинические наблюдения. В отношении других проявлений значительной разницы между группами не было. Диагностика заболевания у взрослых оказалась более сложной, чем у детей. Так, по данным J.B. Kuemmerle-Deschner и соавт. [11], из 34 пациентов с MWS у 21 заболевание диагностировано во взрослом возрасте, время запаздывания диагноза в отличие от детского возраста (3 года) составило в среднем 33 года (максимально — 65 лет). Классическая триада, выделенная T.J. Muckle и M. Wells (уртикарная сыпь, глухота и

амилоидоз), не обнаружена ни у одного пациента, 2 из 3 критериев имели 2/3 взрослых и лишь 15% детей. У половины детей и трети взрослых отмечались рецидивы лихорадки, в то время как P.L. Hawkins и соавт. [12], наблюдавшие семейный случай MWS, указали на наличие лихорадки у всех 3 членов семьи. L. Cuisset и соавт. [4] описали отсутствие лихорадки у 34% среди 85 пациентов с MWS.

Данные, полученные при изучении клинической картины у пациентов с MWS, позволили условно выделить два фенотипа заболевания: 1) детский фенотип MWS, или «системный воспалительный фенотип», с превалированием общевоспалительных системных признаков; 2) MWS-взрослый фенотип, или «органное заболевание», для которого более характерны органные нарушения [11]. Наши наблюдения наглядно отражают целесообразность такого разделения.

Лечение пациентов с MWS ранее представляло определенные трудности ввиду малой эффективности традиционных противоаллергических, противовоспалительных и противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, ГК, базисных противовоспалительных препаратов). Появление биологической терапии создало возможности для успешного ведения таких пациентов и предотвращения осложнений. В настоящее время терапия CAPS, в том числе MWS, разработана, с успехом применяется и основана на проведении ряда клинических исследований. Главной мишенью является ИЛ1 β , ключевой провоспалительный цитокин, лежащий в основе развития системного воспаления, поэтому центральное место в лечении занимают ингибиторы ИЛ1: анакинра (растворимые антагонисты рецепторов ИЛ1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора, соединенный с добавочным белком рецептора к ИЛ1 и IgG к ИЛ1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1 β). Основными задачами применения ИЛ1-ингибиторов являются: 1) купирование основных симптомов заболевания (лихорадки, сыпи, артралгий и др.); 2) нормализация уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, SAA); 3) предотвращение развития органных повреждений (глухота, амилоидоз и др.) [15]. Существует мировой опыт терапии анакинрой и рилонацептом [15–19], однако в России применение анакинры ограничивается единичными пациентами и отсутствует опыт использования рилонацепта, поскольку эти препараты в нашей стране не зарегистрированы. В России единственным возможным препаратом для официального назначения пациентам с CAPS является канакинумаб. В 2009 г. он зарегистрирован FDA для лечения FCAS и MWS и EMEA для лечения CAPS. В России регистрация канакинумаба при CAPS состоялась в 2011 г. Препарат вводится подкожно 1 раз в 8 нед. У детей в возрасте от 2 лет до 4 лет с массой тела >7,5 кг доза препарата составляет 4 мг/кг, у детей в возрасте старше 4 лет с массой тела ≥ 15 кг и ≤ 40 кг — 2 мг/кг, при массе тела $\geq 7,5$ кг и <15 кг — 4 мг/кг. У пациентов с массой тела ≥ 40 кг препарат вводят подкожно в дозе 150 мг.

H. Lachmann и соавт. [20] опубликовали результаты многоцентрового 48-недельного двойного слепого рандомизированного исследования 3-й фазы, посвященного оценке эффективности канакинумаба у пациентов с CAPS, в том числе у ранее получавших анакинру (40% больных) или рилонацепт. Исследование состояло из трех этапов. В 1-й открытой фазе в исследование было включено 35 па-

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

циентов (среди них 33 пациента с фенотипом MWS) в возрасте от 4 до 75 лет с массой тела от 15 до 100 кг; больные с массой тела >40 кг получали препарат в дозе 150 мг (или 2 мг/кг), больные с массой тела ≤40 кг — путем одной подкожной инъекции. Эффект оценивали на 15-й день и через 8 нед, после чего больных включали в следующую фазу исследования, в которой они получали канакинумаб 150 мг (n=15) или плацебо — ПЛ (n=16) каждые 8 нед до 24 нед. После завершения 2-й фазы или при обострении пациенты (n=31) в 3-й открытой фазе получали вдвое большую дозу препарата, чем в 1-й фазе.

У всех пациентов в 1-й открытой фазе были купированы все симптомы заболевания в течение 24 ч, у 97% пациентов отмечался полный ответ к 15-му дню после инъекции. 31 пациент был рандомизирован и вошел во 2-ю фазу. У всех 15 больных, получавших канакинумаб, зафиксирована клинико-лабораторная ремиссия. У 13 из 16 пациентов из группы ПЛ в течение 100 дней развилось обострение, регистрировалось нарастание уровня маркеров воспаления. К концу исследования у 30 из 31 пациента признаки активности отсутствовали или были минимальны. Сыпь исчезла у 93. Антител к канакинумабу не обнаружено.

Эти положительные результаты были подтверждены в последующем 24-месячном исследовании 3-й фазы, в котором проводилась модификация схем лечения посредством повышения дозы и уменьшения интервалов между введениями в зависимости от тяжести фенотипа CAPS [21]. Полный клинический ответ, нормализация уровня СРБ достигнуты у 78% пациентов, 90% не имели обострений. Среди включенных в исследование пациентов больше всего было больных с MWS (n=103). Побочные эффекты отмечены у 10,8%. Данные регистра EUROFEVER свидетельствуют о полном или частичном ответе на терапию канакинумабом у 75 и 25% соответственно [22]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [15, 23–25]. Эффективность канакинумаба в отношении нарушения слуха была оценена у 63 пациентов [13]. Улучшение отмечено у 13 больных, отсутствие дальнейшего снижения слуха — у 29, в период наблюдения ни у кого из пациентов не было жалоб на снижение слуха.

MWS является орфанным заболеванием генетической природы с аутовоспалительным механизмом развития и крайне неблагоприятным прогнозом без лечения. Длительное наблюдение (более 10 лет) за нашими пациентками показало, что заболевание носит рецидивирующий характер с персистирующей воспалительной активностью. У старшей пациентки уже имеются симптомы, с высокой вероятностью указывающие на развитие амилоидоза почек, прогрессирующая глухота. Поскольку наиболее эффективными средствами лечения, способными купировать симптоматику и предупредить прогрессирование заболевания, являются ингибиторы ИЛ1, единственно правильным было назначить нашим пациенткам канакинумаб, зарегистрированный в России. На консилиуме в НИИР им. В.А. Насоновой было принято решение о проведении такой терапии. С июля 2014 г. начато введение канакинумаба по 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед. К настоящему времени выполнено 4 инъекции препарата у дочери (32 нед наблюдения) и 5 у матери (40 нед наблюдения), получен выраженный положительный эффект. У обеих больных исчезли эпизоды лихорадки, кожные высыпания, артралгии, конъюнктивит, которые ранее носили изнуряющий характер. Все острофазовые маркеры (СОЭ, СРБ, лейкоциты) нормализовались. У матери субъективно улучшился слух, однако аудиограмма положительную динамику не подтвердила, что свидетельствует о более медленном и, возможно, не столь эффективном воздействии препарата на тяжелые проявления и осложнения болезни. Уменьшилась протеинурия до 0,3 г/сут, биопсия двенадцатиперстной кишки не выявила наличия амилоидоза. У дочери отменены ГК. Доза ГК у матери снижена до минимальной поддерживающей (метипред 4 мг по 1/2 таблетки в день). Переносимость канакинумаба хорошая, нежелательных реакций не выявлено. Дочь успешно учится в вузе, мать работает.

Таким образом, накопление знаний о редких заболеваниях, способствующих более раннему распознаванию болезни, учет семейного анамнеза, своевременное проведение молекулярно-генетического тестирования, а также ранняя терапия помогут избежать серьезных, угрожающих жизни осложнений и существенно улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов с орфанными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: учебно-методическое пособие. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 104 с. [Kuz'mina NN, Salugina SO, Fedorov ES. *Autovospalitel'nye zabolevaniya i sindromy u detei: uchebno-metodicheskoe posobie* [Autoinflammatory diseases and syndromes in children: educational-methodical manual]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 104 p.]
- Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrine-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nat Genet.* 2001 Nov;29(3):301–5.
- Neven B, Callebaut I, Prieure AM, et al. Molecular basis of the spectral expression of CIAS1 mutations associated with phagocytic cell-mediated autoinflammatory disorders CINCA/NOMID, MWS and FCU. *Blood.* 2004 Apr 1;103(7):2809–15. Epub 2003 Nov 20.
- Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al., and the French CAPS study group. Mutation in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):495–9. doi: 10.1136/ard.2010.138420. Epub 2010 Nov 24.
- Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases in: Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy JT, et al., editors. 6th ed., Elsevier Saunders; 2011. P. 642–660.
- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *Q J Med.* 1962 Apr;31:235–48.
- Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Pediatric Rheumatology in clinical practice. Springer; 2007. P. 123–136.
- Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Янушкевич ТН и др. АА-амилоидоз при синдроме Макла–Уэллса. *Терапевтический архив.* 2002;(6):69–72. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Yanushkevich TN. AA-amiloidoz in Muckle–Wells syndrome. *Terapevicheskiy arkhiv.* 2002;(6):69–72. (In Russ.).]
- Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Feb;11(1):12–20. doi: 10.1007/s11882-010-0160-9.
- Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром (ре-принт). Вопросы современной педиатрии 2013;12(1). [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome (reprint). *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2013;12(1). (In Russ.).]

11. Kuemmerle-Deschner JB, Samba SD, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle–Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):765–72. doi: 10.1002/acr.22206.
12. Hawkins PL, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle–Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):607–12.
13. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle–Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):824–31. doi: 10.1002/art.37810.
14. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):315–29. doi: 10.1177/1759720X13502629.
15. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 Blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223–44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
16. Hawkins PL, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1 receptor antagonist in the Muckle–Wells syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2583–4.
17. Kuemmerle-Deschner GB, Fizaribaciev N. Muckle–Wells syndrome effective treatment with anakinra. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):290.
18. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2443–52. doi: 10.1002/art.23687.
19. Federici S., Martini A., Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
20. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al. for the Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
21. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2095–102. doi: 10.1136/ard.2011.152728. Epub 2011 Aug 21.
22. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268. Epub 2012 Jun 29.
23. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H. 2013 Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin associated periodic syndromes as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar–Apr;31(2):302–9. Epub 2013 Feb 1.
24. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics*. 2010 May 25;4:131–8.
25. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН, Захарова ЕЮ. Ингибитор интерлейкина 1 канакинумаб в лечении криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS). Клинический опыт. Современная ревматология. 2014;(4):17–24. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN, Zakharova EYu. The interleukin 1 inhibitor canakinumab in the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): clinical experience. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):17–24. (in Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-17-24>.

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

Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения)

Смирнов А.В., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Обобщены данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 3-й фазы GO-RAISE, в котором оценивали эффективность, безопасность и рентгенологическое прогрессирование изменений в осевом скелете у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), получающих две разные дозы (50 и 100 мг) голимумаба (ГЛМ). Терапия ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Переносимость длительного лечения ГЛМ в целом соответствует профилю безопасности всего класса ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

Данные GO-RAISE еще раз подтвердили ранее установленный факт, что исходно высокий уровень СРБ и наличие синдесмофитов являются предикторами более высокой скорости рентгенологического прогрессирования. В то же время результаты исследования позволяют усомниться в высказанных недавно предположениях, что подавление ФНО α может оказывать стимулирующий эффект на образование новой костной ткани с течением времени. В ходе дальнейших исследований предстоит определить, имеется ли связь между наличием синдесмофитов и повышением уровня СРБ, оказывают ли они сочетанный эффект на рентгенологическое прогрессирование, и если это так, то можно ли с помощью ингибиторов ФНО α предотвратить развитие структурных изменений путем назначения их в более ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; структурные изменения; рентгенологическое прогрессирование; голимумаб.

Контакты: Александр Викторович Смирнов; smirale@mail.ru

Для ссылки: Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;(1):72–77.

Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up)

Smirnov A.V., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

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

The paper summarizes the data of a randomized placebo-controlled phase 3 GO-RAISE trial of spondylitis (AS) patients receiving two different doses (50 and 100 mg) of golimumab (GLM), which evaluates its efficiency and safety and X-ray progression of changes in the axial skeleton. In AS patients, GLM therapy leads to a rapid long-lasting clinical and radiological response. The tolerability of long-term therapy with GLM generally complies with the safety profile of the entire class of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors.

The data of the GO-RAISE trial has substantiated once again the established fact that the high baseline level of C-reactive protein (CRP) and the presence of syndesmophytes are predictors for a rapid X-ray progression. At the same time, the results of the trial may question the recent assumptions that TNF- α suppression can exert a stimulating effect on the formation of new bone tissue with time. Further studies are to determine whether there is an association between the presence of syndesmophytes and elevated CRP levels and whether they have a combined effect on X-ray progression, and if so, whether the development of structural changes may be prevented with TNF- α inhibitors to be used at the earlier stages of the disease.

Key words: ankylosing spondylitis; structural changes; X-ray progression; golimumab.

Contact: Aleksandr Viktorovich Smirnov; smirale@mail.ru

For reference: Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up). *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;(1):72–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-72-77>

Последние десятилетия в ревматологии ознаменовались активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Появление этого вида терапии не только расширило возможности лечения, но и в значи-

тельной степени способствовало пересмотру тактики ведения больных с анкилозирующим спондилитом (АС). В 2014 г. была представлена международная программа «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T), в которой сформулированы современные принципы ведения больных спондилоартритом, включая АС [1]. Эта программа нацеле-

на на улучшение помощи, оказываемой данной категории пациентов. Согласно общим принципам Т2Т, основной целью лечения являются максимально продолжительное сохранение качества жизни, связанного со здоровьем, предупреждение прогрессирования структурных повреждений, сохранение/нормализация двигательной функции и социального статуса. Важнейший способ достижения этой цели — своевременное и эффективное подавление воспаления. Следует отметить, что, несмотря на существование общих подходов к тактике лечения АС, врачи часто сталкиваются с трудностями при выборе медикаментозной терапии, связанными с индивидуальными особенностями течения заболевания и переносимости лекарственных препаратов. В связи с этим все чаще поднимается вопрос о персонализированном подходе к выбору тактики лечения с учетом клинических проявлений заболевания, их выраженности, факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояний, а также предпочтений и ожиданий больного [2]. Разработка и внедрение новых лекарственных препаратов расширяет возможности подбора оптимальной стратегии лечения.

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) является основным провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе АС и отвечающим за прогрессирование тканевого повреждения [2]. Прогресс в изучении роли ФНО α в развитии хронического воспаления ознаменовался разработкой принципиально новых противовоспалительных препаратов, объединенных общим названием «ингибиторы ФНО α » [3]. В настоящее время синтезировано 5 ГИБП, блокирующих ФНО α . Четыре из них представляют собой моноклональные антитела (инфликсимаб — ИНФ), адалимумаб — АДА, голимумаб — ГЛМ, цертолизумаба пегол) и один — растворимый рецептор ФНО α (этанерцепт — ЭТЦ). Все перечисленные препараты различаются по аффинности, стабильности структуры, растворимости и иммуногенности, что влияет на их эффективность, путь и частоту введения [4]. В России накоплен достаточный опыт применения ИНФ, АДА и ЭТЦ для лечения АС. ГЛМ в нашей стране зарегистрирован сравнительно недавно, поэтому интерес к нему постоянно растет. Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО [5]. Молекула ГЛМ, характеризуется высокой стабильностью и аффинностью к ФНО, чем объясняется продолжительность биологического действия, поэтому инъекции ГЛМ в отличие от других подкожных форм ингибиторов ФНО проводятся реже — раз в месяц. Высокая стабильность молекулы позволяет хранить ГЛМ в жидком виде при температуре 5 °C не менее 1,5 лет в виде высококонцентрированного раствора — 50 мг на 0,5 мл, помещенного в шприцы и шприц-ручки для самостоятельных инъекций (автоинжекторы) [4].

В данном обзоре приведены результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого проспективного исследования ГЛМ у больных АС.

Исследование ГЛМ при АС

Эффективность и переносимость ГЛМ у больных АС была оценена в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis — Многоцентровое двойное слепое

плацебоконтролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным АС) [4]. К настоящему времени обобщены и проанализированы данные 5-летнего наблюдения [6].

В исследование включали больных с диагнозом АС, установленным по модифицированным Нью-Йоркским критериям не менее чем за 3 мес до его начала, имевших высокую активность заболевания (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — BASDAI ≥ 4), у которых терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Из исследования исключали больных с абсолютными противопоказаниями к назначению ГЛМ и с полным анкилозом позвоночника. Разрешалось использовать метотрексат (МТ), сульфасалазин, гидроксихлорохин, глюкокортикоиды и НПВП в дозах, получаемых до включения в исследование [4, 7].

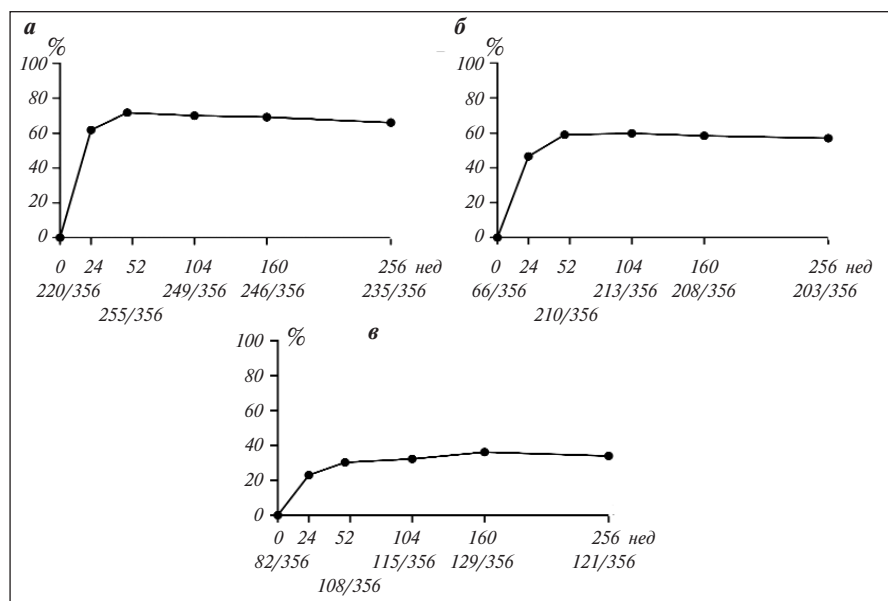
В исследование было рандомизировано 356 больных, из которых 355 получили лечение. Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от проводимого лечения: 1-я группа (n=78) — плацебо (ПЛ), 2-я группа (n=138) — ГЛМ 50 мг и 3-я группа (n=140) — ГЛМ 100 мг подкожно каждые 4 нед. После 14 нед улучшения по ASAS20 в 1-й группе достигли 21,8% больных, во 2-й — 59,4%, а в 3-й — 60,0% (p<0,001). На 16-й неделе исследования пациенты 1-й (ПЛ) и 2-й (ГЛМ 50 мг) групп, не достигшие 20% улучшения в отношении боли в спине и утренней скованности по сравнению с исходными показателями, начали получать ГЛМ в дозе 50 и 100 мг/мес соответственно. У пациентов 3-й группы доза препарата не менялись. На 24-й неделе все пациенты группы ПЛ были переведены на терапию ГЛМ 50 мг/мес. Остальные продолжали получать препарат в прежней дозе. На 104-й неделе слепая стадия исследования была прекращена, и началась открытая фаза долгосрочного наблюдения [4, 6]. Через 252 нед после начала исследования лечение продолжали 71,5% больных. Из 101 пациента, выбывшего из исследования, у 51,0% отмечено 20% улучшение при визите, предшествовавшем выбытию. Только 15,0% больных были исключены из исследования из-за неудовлетворительного терапевтического эффекта.

Результаты изучения эффективности ГЛМ при АС, основанные на анализе «intent-to-treat», показали, что через 256 нед терапии улучшение по ASAS20 сохранялось у 235 (66,0%) больных из 356 рандомизированных в исследование, по ASAS40 — у 203 (57,0%), а по ASAS частичная ремиссия — у 121 (34,0%; см. рисунок).

В исследовании GO-RAISE большое внимание было уделено изучению широкого круга биомаркеров (более 90) как предикторов клинического ответа [4]. В более ранних работах было показано, что повышение концентрации ФНО, межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке больных АС коррелирует с уровнем СРБ и активностью заболевания, а увеличение уровня матриксной металлопротеиназы (MMP) 3 может рассматриваться как независимый предиктор структурных повреждений [8].

По данным исследования GO-RAISE, в общей группе пациентов, леченных ГЛМ, через 4 нед терапии было отмечено снижение уровня 16 биомаркеров (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид P, ICAM1, VEGF и др.). Анализ

ОБЗОРЫ



Количество пациентов (в %), достигших улучшения по ASAS20 (а), ASAS40 (б) и критериям ASAS частичная ремиссия (в) через 256 нед после начала исследования

данных на 14-й неделе показал, что исходный уровень P1NP (фактор костного метаболизма) и инсулина является наиболее сильным предиктором ответа по ASAS20, а исходный уровень лептина, IgM и VEGF — 50,0% улучшения BASDAI. Исходный уровень тканевого ингибитора ММП1 и P1NP лучше прогнозирует ответ функционального улучшения, оцениваемого по индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [4, 8].

В этой же части работы показано, что антитела к ГЛМ регистрировались у 4,1% пациентов, ни один из которых не получал сопутствующую терапию МТ. Наличие антител к ГЛМ практически не оказывало влияния на клиническую эффективность и безопасность лечения [4].

Предупреждение прогрессирования структурных повреждений — одна из основных целей терапии АС [1]. До настоящего времени стандартная рентгенография остается базовым методом инструментальной диагностики АС. Однако хорошо известно, что при АС рентгенологически выявляемые изменения костной ткани могут определяться через 5 лет и более после появления первых симптомов заболевания, тогда как активное воспаление, визуализируемое с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), — уже на самых ранних стадиях [9]. В ряде работ было показано, что МРТ является надежным инструментом для выявления активного и хронического спондилита у больных АС [10]. Обнаруженная корреля-

ция между определяемыми при МРТ воспалительными изменениями (ВИ) осевого скелета и активностью заболевания, а также их динамикой на фоне терапии ингибиторами ФНО, позволила более широко использовать МРТ для оценки эффективности терапии [11]. В исследование GO-RAISE было оценено влияние ГЛМ на прогрессирование рентгенологических и выявляемых при МРТ ВИ в осевом скелете у больных АС. Количественная оценка рентгенологических изменений в позвоночнике проводилась с помощью модифицированной шкалы mSASSS (Stroke AS Spine Score). При подсчете mSASSS используется балльная оценка рентгенологических симптомов поражения передних углов тел позвонков в шейном и поясничном отделах позвоночника. Учитывается наличие остеосклероза, эрозий и синдесмофитов. Общий счет баллов составляет от 0 до 72 [12].

В исследовании GO-RAISE рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выполняли в начале исследования, на 104-й и 208-й неделе. Количественная оценка рентгенологических изменений проводилась двумя независимыми исследователями. Ежегодная скорость прогрессирования высчитывалась как отношение изменения оценки mSASSS на 104-й неделе или методом линейной статистической экстраполяции (на 208-й неделе) по сравнению с исходными данными ко времени, прошедшему за период наблюдения (табл. 1).

При анализе полученных данных к 104-й неделе исследования средние значения ($\pm$ SD — стандартное отклонение) рентгенологических изменений по шкале mSASSS по сравнению с исходной оценкой составили в группе ПЛ — $1,6 \pm 4,6$, в группе ГЛМ 50 мг — $0,9 \pm 2,7$ и в группе ГЛМ 100 мг — $0,9 \pm 3,9$. К 204-й неделе соответственно — $2,1 \pm 5,2$; $1,3 \pm 4,1$ и $2,0 \pm 5,6$. Не обнаружено достоверных различий в изменениях счета mSASSS к 208-й неделе по сравнению с исходными показателями между пациентами 2-й (ГЛМ 50 мг) и 3-й (ГЛМ 100 мг) групп (табл. 2, 3).

При проведении сравнительного анализа оказалось, что менее выраженное рентгенологическое прогрессирование на 104-й и 208-й неделе исследования наблюдалось у пациентов, у которых исходный уровень СРБ составил $\leq 1,5$ мг/дл (mSASSS — $0,5 \pm 2,7$ и $0,9 \pm 3,2$ соответственно). Тогда как у больных с исходным уровнем СРБ $> 1,5$ мг/дл счет mSASSS в эти же сроки был достоверно выше — $1,7 \pm 4,6$ ($p=0,0109$) и $2,9 \pm 6,3$ ($p=0,0004$). Похожие результаты получены при сравнении структурных изменений у пациентов с отсутствием и наличием синдесмофитов на момент начала терапии ГЛМ. Оказалось, что у больных, не имевших синдесмофитов, счет mSASSS на 104-й и 208-й неделе исследования был ниже, чем у тех, у кого они выявлялись исходно. Средняя годовая скорость рентгенологического прогресси-

Таблица 1. Исходные данные рентгенологических изменений ($m \pm SD$)

Показатель	ПЛ (n=78)	ГЛМ 50 мг (n=138)	ГЛМ 100 мг (n=140)
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS	$16,1 \pm 18,7$	$11,7 \pm 16,4$	$13,5 \pm 18,9$
Количество пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (60,6)	68 (61,3)	71 (58,2)

Примечание. В скобках — показатели в процентах.

ОБЗОРЫ

рования равнялась 0,4–0,5 балла (см. табл. 2, 3).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных, получавших ГЛМ 50 и 100 мг подкожно каждые 4 нед, рентгенологическое прогрессирование в целом оставалось на прежнем уровне через 2 и 4 года наблюдения. Как и ожидалось, полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований, в которых были оценены структурные изменения осевого скелета при лечении другими ингибиторами ФНО – АДА, ЭТЦ и ИНФ [13–16]. Данные о количестве больных с изменениями счета mSASSS >2 через 208 нед наблюдения в исследовании GO-RAISE не отличались от результатов исследований ЭТЦ и ИНФ [17]. Тем не менее любое сравнение абсолютных показателей, полученных в этих исследованиях, сопряжено с риском систематической ошибки и должно интерпретироваться с осторожностью. Необходимо отметить, что прямое статистическое сравнение скорости прогрессирования в двух временных периодах в настоящем исследовании нецелесообразно в связи с использованием разных аналитических методов на 104-й неделе (включение только реальных данных) и на 208-й неделе (линейная экстраполяция пропущенных результатов).

Влияние ГЛМ на определяемые при МРТ ВИ в осевом скелете оценено у 98 больных АС (1-я группа – 23 пациента, 2-я группа – 37, 3-я группа – 38) [4, 18]. Оценка результатов проводилась методом подсчета ВИ ASspMRI-a (AS spine MRI-activity). Общий счет ВИ по этому методу составляет от 0 до 138 баллов [19]. Было показано, что на фоне терапии ГЛМ МРТ ВИ значительно уменьшались уже к 14-й неделе лечения. Через 104 нед наблюдения количество ВИ сократилось на 43,0% от исходного уровня. Положительная динамика счета ASspMRI-a коррелировала с изменением активности заболевания, оцениваемой по индексу ASDAS, и уровнем СРБ. Достоверной связи между МРТ-счетом и индексами BASDAI и BASFI, а также интенсивностью боли в спине и длительностью утренней скованности не обнаружено.

Интересными представляются данные сравнительной оценки активных (ASspMRI-a) и хронических (ASspMRI-c – AS spine MRI-chronic) МРТ-изменений в шейном и поясничном отделах позвоночника с функциональными нарушениями, определяемыми с помощью отдельных параметров индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) для этих отделов позвоночника (ротация в шейном отделе, расстояние козелок – стена, боковые сгибания в поясничном отделе). Было выявлено, что активные и хронические ВИ

Таблица 2. Изменение mSASSS к 104-й неделе исследования ($m \pm SD$)

Показатель	ПЛ	ГЛМ 50 мг	ГЛМ 100 мг
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS	1,6±4,6	0,9±2,7	0,9±3,9
mSASSS у пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (2,6±5,8)	68 (1,4±3,3)	71 (1,3±4,8)
mSASSS у пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов	24 (0,1±0,4)	42 (-0,0±0,7)	45 (0,3±1,2)
mSASSS у всех пациентов, исходно имевших синдесмофиты		179 (1,6±4,6)	
mSASSS у всех пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов		111 (0,1±0,9)	

Таблица 3. Изменение mSASSS к 208-й неделе исследования ($m \pm SD$)

Показатель	ПЛ	ГЛМ 50 мг	ГЛМ 100 мг
Количество пациентов, у которых оценены рентгенограммы	66	111	122
mSASSS у пациентов, исходно имевших синдесмофиты	40 (3,6±6,2)	68 (2,1±5,0)	71 (2,9±6,5)
mSASSS у пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов	24 (-0,1±0,5)	42 (0,1±0,9)	45 (0,4±1,6)
Изменения счета mSASSS по отношению к исходным показателям при сравнении пациентов 2-й и 3-й групп		177 (1,6±4,5)	122 (2,0±5,6)
mSASSS >2,	19 (28,8)*	29 (26,1)*	35 (28,7)*
mSASSS у всех пациентов, исходно имевших синдесмофиты		179 (2,8±5,9)	
mSASSS у всех пациентов с исходным отсутствием синдесмофитов		111 (0,2±1,2)	
mSASSS – ежегодный уровень прогрессирования	0,5±1,3	0,4±1,7	0,5±1,4

* – в скобках – процент больных.

оказывают негативное влияние на подвижность оцениваемых отделов позвоночника. При этом оказалось, что у пациентов младше 40 лет на функциональные возможности большее влияние оказывали активные ВИ (счет ASspMRI-a), а у больных старше 40 лет – структурные (хронические) изменения (счет ASspMRI-c). Уменьшение количества ВИ на фоне терапии ГЛМ достоверно улучшало подвижность в шейном и поясничном отделах позвоночника [20].

Частота серьезных нежелательных реакций (НР) к 268-й неделе исследования во всех группах была практически одинаковой и составляла соответственно в 1-й группе 17,1%, во 2-й – 24,7%, в 3-й – 22,0%. Общее количество пациентов, прекративших исследование из-за развития НР, составило 9,1%. Важно отметить, что в ходе длительного наблюдения профиль безопасности ГЛМ не менялся, т. е. не отмечено увеличения частоты серьезных НР, новообразова-

ОБЗОРЫ

ний, серьезных инфекций. Обобщая данные о безопасности ГЛМ, можно отметить, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. А переносимость ГЛМ 50 мг соответствовала таковой всего класса ингибиторов ФНО [4, 6].

В настоящем исследовании впервые было оценено влияние двух доз ГЛМ на динамику рентгенологических изменений. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явных различий в изменении оценок mSASS в группах, получавших ГЛМ в дозе 50 и 100 мг/мес. Данные GO-RAISE еще раз подтвердили ранее установленный факт, что исходно высокий уровень СРБ и наличие синдесмофитов являют-

ся предикторами более высокой скорости рентгенологического прогрессирования [21]. В то же время результаты исследования позволяют усомниться в высказанных недавно предположениях, что подавление ФНО может оказывать стимулирующий эффект на образование новой костной ткани с течением времени [22]. В ходе дальнейших исследований предстоит определить, имеется ли связь между наличием синдесмофитов и повышением уровня СРБ, оказывают ли они сочетанный эффект на рентгенологическое прогрессирование, и если это так, то можно ли с помощью ингибиторов ФНО предотвратить развитие структурных изменений путем назначения их в более ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
- Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686–95. [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterev's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686–95. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-686-95>.
- Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите. Русский Медицинский Журнал. 2008;(24):1602–609. [Nasonov EL. The efficacy and safety of inhibitors of tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;(24):1602–609. (In Russ.).]
- Эрдес ШФ. Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2014;(3):77–81. [Erdes ShF. The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):77–81. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-77-81>
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):757–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205862. Epub 2014 Nov 11.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402–12. doi: 10.1002/art.23969.
- Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):674–80. doi: 10.1136/ard.2010.148890. Epub 2011 Oct 28.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365–67. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):365–67. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1245>
- Baraliakos X, Hermann KG, Landewer R, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1141–4. Epub 2005 Jan 13. doi: 10.1136/ard.2004.031609.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1126–36.
- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127–9. Epub 2004 Mar 29.
- van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al.; for the Canadian (M03-606) study group and the ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R127. doi: 10.1186/ar2794. Epub 2009 Aug 24.
- van der Heijde D, Landewer R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1324–31. doi: 10.1002/art.23471.
- van der Heijde D, Landewer R, Baraliakos X, et al.; the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063–70. doi: 10.1002/art.23901.
- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF- antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1450–3. Epub 2007 Jul 10.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):910–5. Epub 2007 Feb 28.
- Смирнов АВ. Показатели рентгенологического прогрессирования и выраженности воспаления по результатам магнитно-резонансной томографии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом под влиянием терапии голимумабом. Современная ревматология. 2013;(2):75–82. [Smirnov AV. Golimumab therapy-induced indicators of X-ray inflammation progression and magnitude according to magnetic resonance imaging evidence in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, or psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(2):75–82. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2387>
- Тюхова ЕЮ. Магнитно-резонансная томография позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;51(2):106–11. [Tyukhova EYu. Magnetic resonance imaging of the spine and sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science*

and Practice. 2012;51(2):106–11. (In Russ.)]
DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1282>

20. Baraliakos X, Hermann KG, Xu S, et al. Spinal mobility in the cervical and the lumbar spine correlates with magnetic resonance imaging findings in patients with ankylosing spondylitis – more results from the GO-

RAISE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl2):730.

21. Haroon N, Maksymowych WP, Rahman P, et al. Radiographic severity of ankylosing spondylitis is associated with polymorphism of the large multifunctional peptidase 2 gene in the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Cohort. *Arthritis*

Rheum. 2012 Apr; 64(4):1119–26. doi: 10.1002/art.33430.

22. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Oct 18; 7(12):700–7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156.

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.

Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В клинической практике внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) широко применяются при хронических воспалительных заболеваниях суставов, остеоартрозе (ОА) и поражении внесуставных мягких тканей. Использование ГК у больных хроническим артритом позволяет быстро подавить воспалительные изменения суставов и обеспечивает существенное клиническое улучшение задолго до того как будет получен эффект от назначенных базисных противовоспалительных препаратов. При этом в зависимости от особенностей клинической картины заболевания в каждом конкретном случае ГК могут быть использованы для системного или локального лечения, а у некоторых пациентов возможно сочетание этих двух видов терапии. У больных ОА эффект внутрисуставных инъекций ГК бывает менее продолжительным, чем при воспалительных заболеваниях суставов, и сохраняется в среднем около 3 нед. Вероятно, более перспективным методом лечения ОА может быть внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Она также обеспечивала значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. При этом максимальный эффект отмечался между 5-й и 13-й неделей после инъекции, но улучшение сохранялось также через 14–26 нед, а в ряде случаев и дольше.

Ключевые слова: ревматические заболевания; внутрисуставные инъекции; глюкокортикоиды; гиалуроновая кислота (гилан G-F20).

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;(1):78–83.

Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases

Olyunin Yu.A.

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

In clinical practice, intra-articular injections of glucocorticoids (GC) are widely used to treat chronic joint inflammatory diseases, osteoarthritis (OA), and extra-articular soft tissue involvement. GCs given to patients with chronic arthritis may rapidly suppress joint inflammatory changes and ensure significant clinical improvements well before there is a benefit of prescribed disease-modifying antirheumatic drugs. According to the clinical features of disease, GCs may be used for systemic or local treatment in each specific case and a combination of these two treatments may be performed in some patients. In OA patients, the effect of intra-articular GC injections is less sustained than in those with joint inflammatory diseases and it persists for an average of about 3 weeks. Intra-articular hyaluronic acid is likely to be a more promising treatment for OA. It may also relieve pain considerably and improve joint functions. At the same time the highest effect was noted between weeks 5 and 13 after injection, but improvement also persisted after 14–26 weeks or longer in a number of cases.

Key words: rheumatic diseases; intra-articular injections; glucocorticoids; hyaluronic acid (Hylan G-F20).

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):78–83.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-78-83>

Лечение ревматических заболеваний (РЗ) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Хронические РЗ поражают значительную часть населения, и распространенность этой патологии в настоящее время имеет отчетливую тенденцию к увеличению [1]. Характерное для болезней данной группы поражение опорно-двигательного аппарата приводит к развитию серьезных функциональных нарушений, снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни больных [2–3]. Снижение вследствие РЗ производительности труда и необходимость прове-

дения современной дорогостоящей медикаментозной терапии связаны со значительными финансовыми потерями как для общества в целом, так и для самих пациентов [4, 5].

Характерный для РЗ хронический воспалительный процесс сопровождается развитием ряда системных и локальных нарушений, обуславливающих высокую резистентность к противоревматической терапии [6]. Эта устойчивость диктует необходимость проведения комплексной терапии, включающей патогенетические и симптоматические средства, а также немедикаментозные методы лечения [7, 8]. Осно-

вой современного лечебного комплекса при РЗ являются патогенетические методы воздействия. Такая терапия позволяет эффективно сдерживать прогрессирование болезни и предотвращать развитие функциональной недостаточности [9]. Однако для получения эффекта обычно требуется продолжительное время, а достигнутое улучшение не всегда бывает достаточным. Поэтому при заболеваниях суставов широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они могут быстро уменьшать боль, но длительное применение этих медикаментов зачастую приводит к возникновению неблагоприятных реакций.

Значительный интерес может представлять введение лекарственных препаратов в полость пораженного сустава, что позволяет существенно ограничить нежелательное системное влияние и резко увеличить интенсивность воздействия непосредственно на очаг поражения. Первые сообщения о применении данного метода появились в начале XX в. после разработки техники стерильной пункции суставов. В тот период для внутрисуставного введения пытались использовать формалин с глицерином, липиодол, молочную кислоту, вазелин, жидкое масло, приготовленное из подкожной жировой клетчатки больного.

Однако реальный клинический эффект от применения данной процедуры был получен только после внедрения в клиническую практику глюкокортикоидов (ГК). В 1951 г. J.L. Hollander и соавт. [10], наблюдавшие благоприятные результаты после локального применения ГК при воспалительных изменениях глаз, впервые использовали кортизон для внутрисуставных инъекций при ревматоидном артрите (РА). После введения препарата в коленные суставы отмечалось кратковременное улучшение. Гораздо более ощутимые результаты авторы наблюдали после применения гидрокортизона ацетата, который в отличие от кортизона представляет собой не раствор, а суспензию микрорекристаллов, содержащих ГК в виде плохо растворимой соли. Такое соединение может длительное время депонироваться в полости сустава и обеспечивать постоянное поступление активного препарата непосредственно в очаг воспаления. Позднее были разработаны препараты ГК, обладающие меньшей растворимостью, чем гидрокортизона ацетат и, соответственно, способные более длительно депонироваться в полости сустава.

В настоящее время в клинической практике для локальной терапии заболеваний суставов и околоуставных мягких тканей наиболее широко применяются метилпреднизолон ацетат (МПА), триамцинолона гексациетонид (ТГА), триамцинолона ацетонид (ТА), бетаметазона ацетат/бетаметазона натрия фосфат, бетаметазона дипропионат/бетаметазона натрия фосфат [11]. В 2014 г. 45% членов Американской коллегии ревматологов при проведении локальной терапии ГК использовали МПА, 26% — ТА, 22% — ТГА. Другие препараты применялись довольно редко [12].

Современные препараты ГК для локальной терапии после введения в полость сустава полностью растворяются через 2–3 нед [13]. В течение этого времени активная форма постоянно поступает в воспаленную синовиальную оболочку. Это приводит к уменьшению воспалительной клеточной инфильтрации за счет снижения числа Т-лимфоцитов. В то же время количество макрофагов существенно не меняется. Уменьшение числа клеток в инфильтратах сопровождается снижением экспрессии провоспалительных соединений, индуцирующих развитие синовита, таких как фактор нек-

роза опухоли α , интерлейкин 1β , сосудистый эндотелиальный фактор роста [14].

После введения ГК в коленные суставы в синовиальной оболочке уменьшается выработка цитруллинированных белков, участвующих в поддержании хронического воспаления при РА. Внутрисуставное введение ГК обеспечивает также подавление синовиальной экспрессии RANKL, опосредующего развитие остеопороза и процессы деструкции кости. После проведения локальной терапии ГК отмечалось также уменьшение выработки матриксной металлопротеиназы 3, индуцирующей деструкцию тканей сустава [15]. Вероятно, эти эффекты могут способствовать замедлению прогрессирования деструктивных изменений суставов. После введения МПА в мелкие суставы кистей больных ранним РА, получавших метотрексат (МТ), выраженность околоуставного остеопороза у них была меньше, чем у пациентов, которым не проводилась локальная терапия [16].

В клинической практике внутрисуставные инъекции ГК широко применяются при хронических воспалительных заболеваниях суставов, остеоартрозе (ОА) и поражении внесуставных мягких тканей. Использование ГК у больных хроническим артритом позволяет быстро подавить воспалительные изменения суставов и обеспечивает существенное клиническое улучшение задолго до того как будет получен эффект базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При этом в зависимости от особенностей клинической картины заболевания в каждом конкретном случае ГК могут быть использованы для системного или локального лечения, а у некоторых пациентов возможно сочетание этих двух видов терапии.

В настоящее время не существует четких рекомендаций по выбору способа применения ГК. Но традиционно считалось, что локальную терапию лучше применять при наличии небольшого числа воспаленных суставов. Так, H. Marzo-Ortega и соавт. [17] использовали внутрисуставные инъекции МПА для лечения больных ранним артритом при наличии не более 4 воспаленных суставов. Пациенты получали также НПВП, при недостаточной эффективности к лечению добавляли сульфасалазин. Внутрисуставные инъекции МПА выполняли во все воспаленные суставы в начале наблюдения и при необходимости повторяли через 4 и 12 нед. При этом допускалось одномоментное введение до 160 мг МПА. Через год у 81% больных этой группы отмечалось полное отсутствие признаков синовита. У пациентов, которым не проводилась локальная терапия МПА, результаты лечения были менее благоприятны.

Авторы из Нидерландов анализировали результаты локальной терапии у больных ранним РА, которым проводилась терапия с использованием БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по принципу лечения до достижения цели [18]. У 60 из 508 больных, включенных в данное исследование, помимо системной терапии, осуществляли внутрисуставное введение ГК. Всего проведено лечение 93 суставов (32 коленных, 29 плечевых, 19 лучезапястных, 7 голеностопных, 5 локтевых и 1 тазобедренного). При этом в 52% случаев использовался ТА, в 35% — ТГА и в 13% — МПА. В 17 суставов ГК вводили дважды и в 5 — трижды. Через 3 мес после 1-й инъекции исчезновение припухлости суставов было зафиксировано в 50% случаев, исчезновение болезненности при пальпации — в 58%. За время наблюдения больные, получавшие и не получавшие ГК внутрисус-

тавно, не различались по уровню активности РА и выраженности функциональных нарушений.

Наличие полиартрита является признаком более выраженной воспалительной активности, обычно в таких случаях рассматривается вопрос о системном лечении ГК. Однако некоторые авторы считают, что внутрисуставные инъекции ГК могут использоваться при полиартрите в качестве альтернативы системной гормональной терапии. Так, R.N. Furtado и соавт. [19] наблюдали больных РА, имевших по 6–12 припухших суставов. Пациенты были разделены на две группы: в одной каждому больному в 6–8 припухших суставов вводили ТГА, в другой выполняли внутримышечные инъекции ТА в эквивалентных дозах. Больных наблюдали в течение 24 нед, и в этот период локальное применение ГК обеспечивало достоверно более благоприятные результаты, чем системная гормональная терапия.

Датские ревматологи в двух исследованиях для лечения больных ранним РА вместо назначения ГК внутрь использовали внутрисуставные инъекции ГК. В первой из этих работ у 160 больных сравнивалась эффективность монотерапии МТ и комбинации МТ с циклоспорином А [20]. Больных обследовали на момент включения, через 2, 4, 6, 8 нед и затем ежемесячно до 24 мес. При каждом визите во все припухшие суставы вводили бетаметазон максимально до 28 мг (7 мг/мл, 4 ампулы по 1 мл). К концу 1-го года ремиссия по DAS28 на фоне монотерапии была достигнута у 34%, на фоне комбинированного лечения — у 43% больных.

Всего за 2 года бетаметазон был введен в 1373 сустава (голеностопных, коленных, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых). В 531 сустав препарат вводили дважды и в 262 — трижды. При этом кумулятивная доза введенного внутрисуставно бетаметазона соответствовала приему менее 1 мг преднизолона в день. К концу 2-го года наблюдения эффект первой инъекции сохранялся в 56%, второй — в 43%, третьей — в 31% случаев. Наличие выраженного синовита мелких суставов кистей и отсутствие антител к циклическому цитруллинированному пептиду ассоциировалось с менее благоприятными результатами локальной терапии.

В следующей работе эти авторы сравнили эффективность монотерапии МТ и комбинации МТ с адалимумабом (АДА) [21]. Больных обследовали на момент включения в исследование и затем через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 мес. Во время каждого визита во все припухшие суставы вводили ТГА по 0,5–2 мл на сустав (40 мг/мл), максимально до 4 мл. Кумулятивная доза ТГА у пациентов, получавших комбинированную терапию и монотерапию, существенно не различалась. Медиана кумулятивной дозы в группе комбинированной терапии через 3 мес лечения составляла 5 [1,8; 13] мл, через 1 год — 5,4 [1,8; 17,4] мл, в группе монотерапии — соответственно 5,5 [2; 12] мл и 7 [2; 18,8] мл. Внутрисуставные инъекции выполняли 79 из 89 больных в группе МТ + АДА и 74 из 91 больного в группе МТ. У больных, получавших МТ + АДА, ремиссия по DAS28-СРБ была достигнута в 74%, на фоне монотерапии МТ — в 49% случаев.

Авторы отмечают, что, в отличие от предыдущего исследования, в данной работе использовался не бетаметазон, а ТГА и эта замена сопровождалась увеличением частоты ремиссий в группе, получавшей монотерапию МТ. При этом они подчеркивают, что не могут с уверенностью связать повышение эффективности с заменой ГК, но указыва-

ют, что в других исследованиях ТГА обеспечивал более продолжительное улучшение, чем бетаметазон.

У больных ОА ГК чаще применяют для лечения коленных суставов. В целом эффект внутрисуставных инъекций ГК при ОА бывает менее продолжительным, чем при воспалительных заболеваниях суставов, и сохраняется в среднем около 3 нед. Однако результаты лечения могут существенно варьировать в зависимости от выбранного препарата, предварительной подготовки сустава, точности введения ГК. D. Руне и соавт. [22] сопоставляли эффективность внутрисуставных инъекций МПА и ТГА. Препараты вводили в коленные суставы 57 больных ОА при наличии экссудативных изменений. Перед введением ГК экссудат удаляли. Через 3 нед после инъекции оба препарата обеспечивали достоверное уменьшение боли, которое было более выраженным при использовании ТГА. Однако через 8 нед после лечения значительная положительная динамика сохранялась только у больных, получавших МПА.

U. Yavuz и соавт. [23] также зафиксировали преимущество локальной терапии МПА. Они сопоставляли результаты применения МПА, ТА и бетаметазона у 120 больных ОА коленных суставов. Больных обследовали через 1, 3, 6 и 12 нед. Все три препарата обеспечивали существенное уменьшение боли и улучшение функции суставов. В течение первых 6 нед наблюдения достоверно более благоприятные результаты были получены при использовании МПА. После 12 нед достигнутый эффект отчасти утрачивался. Существенное повышение эффективности локальной терапии ГК у больных ОА отмечалось при промывании коленных суставов перед введением препарата [24].

При необходимости внутрисуставные инъекции ГК при ОА могут выполняться повторно, и такое лечение не связано со значительным риском неблагоприятных последствий. J.P. Raynaud и соавт. [25] в двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставляли эффективность и безопасность повторных инъекций ТГА в дозе 40 мг и плацебо в коленные суставы у 68 больных ОА. Инъекции выполняли каждые 3 мес на протяжении 2 лет. Локальная терапия ТГА обеспечивала существенное уменьшение боли и скованности в суставах. При этом прогрессирование рентгенологических изменений в обеих группах было одинаковым.

Таким образом, локальная терапия ГК при ОА сопровождается существенным симптоматическим улучшением и является достаточно безопасной. Однако особый интерес для данной категории больных может представлять внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК). В 1934 г. К. Мейер выделил из стекловидного тела глаза быка неизвестный гликозаминогликан, который получил название «гиалуроновая кислота» (от *hyaloid* — стекловидный и *уроновая кислота*). Изначально соединение, синтезированное *in vivo*, принято было называть «гиалуронан», а при описании исследований, выполнявшихся *in vitro*, — «гиалуроновая кислота». Однако в настоящее время эти два термина используются как синонимы. Кроме того, в некоторых работах ГНК обозначается как гиалуронат.

ГНК представляет собой природный полимер, состоящий из чередующихся дисахаридных единиц, содержащих 1,4-глюкуроновую кислоту и 1,3-N-ацетилглюкозамин. Количество таких единиц в молекулах ГНК может варьировать в очень широких пределах, что обуславливает значительные различия их молекулярной массы и биологических свойств.

ОБЗОРЫ

ГНК широко распространена в организме и содержится главным образом в экстрацеллюлярном матриксе и биологических жидкостях. Присутствие ГНК определяет вязко-эластические свойства жидкости и эластичность соединительной ткани. Благодаря наличию ГНК нормальная синовиальная жидкость обеспечивает свободное скольжение суставных поверхностей и амортизирует нагрузку, которая действует на сустав. ГНК также оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Она способна влиять на функцию клеток за счет взаимодействия с CD44-клеточным рецептором. Связываясь с CD44, ГНК подавляет разрушение протеогликанов и апоптоз хондроцитов, а также синтез матриксных металлопротеиназ, опосредующих дегградацию суставного хряща. Она также стимулирует синтез компонентов хрящевого матрикса [26].

Высокомолекулярная ГНК для медицинского применения впервые была получена в 60-е годы прошлого века и использовалась при проведении хирургического лечения в офтальмологии. Вскоре ее начали применять для внутрисуставных инъекций при посттравматическом ОА у лошадей. Полученные при этом благоприятные результаты послужили основанием для применения ГНК у людей, страдающих ОА. Появление нового метода лечения ОА было встречено с большим интересом, его изучению посвящены многие научные исследования. Авторы, анализировавшие результаты этих работ, сообщают, что внутрисуставное введение ГНК больным ОА обеспечивало значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов [27]. При этом максимальный эффект отмечался между 5-й и 13-й неделей после инъекции, но улучшение сохранялось также через 14–26 нед, а в ряде случаев и дольше.

Авторы метаанализа, изучавшие результаты исследований, в которых сопоставлялась эффективность внутрисуставных инъекций ГК и ГНК у больных ОА, сообщают, что в первые 4 нед после лечения ГК обеспечивали значительно более выраженное клиническое улучшение, однако через 4–26 нед препараты ГНК существенно превосходили по эффективности ГК [28].

Препараты ГНК для внутрисуставного введения подразделяют на высокомолекулярные и низкомолекулярные. Низкомолекулярные соединения имеют молекулярную массу от 500 до 3600 кДа и не отличаются по структуре от эндогенной ГНК. Высокомолекулярные продукты содержат перекрестные связи, которые позволяют довести молекулярную массу до 6000 кДа и более. Большая молекулярная масса обеспечивает большую вязкость ГНК и способствует более длительному ее депонированию в полости сустава [29].

Одним из наиболее изученных препаратов является гилан G-F20 (синвиск). Он представляет собой высокомоле-

кулярное соединение ГНК с молекулярной массой 6000 кДа. В клинических исследованиях введение гилана в суставы больных ОА сопровождалось значительным уменьшением артралгий и отчетливой позитивной динамикой функционального статуса. При этом наличие в полости сустава экссудата, требующего аспирации, не оказывало негативного влияния на результат лечения [30]. Длительное пребывание гилана в суставе, связанное с его структурными особенностями, вероятно, может обуславливать наблюдавшуюся в ряде исследований значительно более высокую эффективность лечения, чем при использовании низкомолекулярных соединений [31, 32].

Применение внутрисуставных инъекций гилана в комплексном лечении ОА повышало его эффективность более чем на 20%. По данным проспективного исследования, с использованием артроскопии и магнитно-резонансной томографии, введение гилана в коленные суставы больных ОА позволяло существенно сдерживать прогрессирование болезни [33]. Использование гилана в лечении пациентов с IV стадией гонартроза в 75% случаев позволяло отсрочить проведение хирургического лечения более чем на 7 лет [34].

Гилан выпускается в шприцах по 2 мл (16 мг). В коленные суставы он обычно вводится в дозе 2 мл трижды с интервалом в 1 нед. При наличии в полости сустава экссудата он должен быть удален перед введением гилана. Возможно также однократное введение гилана в дозе 6 мл. С этой целью выпускаются шприцы, содержащие по 6 мл гилана. Однократное введение 6 мл гилана, как и стандартный курс из 3 инъекций по 2 мл, может обеспечивать продолжительное клиническое улучшение, сохраняющееся более 6 мес [35]. G.C. de Campos и соавт. [36] сообщают, что однократное внутрисуставное введение гилана в дозе 6 мл в сочетании с ТГА позволяет получить выраженное клиническое улучшение уже на 1-й неделе после инъекции. В более поздние сроки результаты комбинированной локальной терапии гиланом + ТГА и монотерапии гиланом существенно не различались.

В настоящее время, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику ГИБП, раннее и агрессивное применение традиционных БПВП, локальная гормональная терапия продолжает играть заметную роль в комплексном лечении РА, причем прослеживается тенденция к более активному использованию локальных инъекций ГК в качестве альтернативы их системному применению. Локальная гормональная терапия с успехом используется и в лечении ОА. Однако для этих пациентов более перспективными могут оказаться внутрисуставные инъекции препаратов ГНК, которые способны не только обеспечивать существенное клиническое улучшение, но и подавлять процессы, опосредующие прогрессирование болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;(3):10–2. [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;(3):10–2 (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-3>
2. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующе-го спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513–9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology*

- Science and Practice*. 2014;52(5):513-9. 2 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-513-519>
3. Амирджанова ВН. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. Научно-практическая ревматология. 2008; (приложение 1):15–20. [Amirdzhanova VN. The quality of life of patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;s1:15–20. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2008-3>
4. Вакуленко ОЮ, Горячев ДВ, Кричевская ОА, Эрдес ШФ. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):671–9. [Vakulenko OYu, Goryachev DV, Krichevskaya OA, Erdes ShF. Evaluation of a decrease in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):671–9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-671-9>
5. Зинчук ИЮ, Амирджанова ВН. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):331–5. [Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331–5. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–7. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
8. Орлова ЕВ, Каратеев ДЕ, Кочетков АВ. Комплексная реабилитация больных ранним ревматоидным артритом: результаты 6-месячной программы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):398–406. [Orlova EV, Karateev DE, Kochetkov AV. Comprehensive rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis: results of 6-month program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):398–406. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1252>
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA TRIAL): Results of 12-month Treatment in 130 Patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
10. Hollander JL, Browen EM Jr, Jessar RA, Brown CY. Comparative effects of Compound F (17-hydroxycorticosterone) and cortisone injected locally into the rheumatoid arthritic joint. *Ann Rheum Dis*. 1951 Dec;10(4):473–6.
11. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M. Local effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):347–56. doi: 10.1007/s10067-009-1357-y. Epub 2010 Jan 26.
12. Lazaro D, Alon L, Ramessar N, et al. Intra-articular, bursa, and tendon sheath injections: a survey of practice patterns among members of the American College of Rheumatology. *J Clin Rheumatol*. 2014 Mar;20(2):91–3. doi: 10.1097/RHU.0000000000000080.
13. Derendorf H, Mölmann H, Grüner A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986 Mar;39(3):313–7.
14. af Klint E, Grundtman C, Engström M, et al. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3880–9
15. Makrygiannakis D, af Klint E, Catrina SB, et al. Intraarticular corticosteroids decrease synovial RANKL expression in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1463–72.
16. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):184–7. doi: 10.1136/ard.2009.128124. Epub 2010 Aug 30.
17. Marzo-Ortega H, Green MJ, Keenan AM, et al. A randomized controlled trial of early intervention with intraarticular corticosteroids followed by sulfasalazine versus conservative treatment in early oligoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):154–60.
18. Gvozdenovic E, Dirven L, van den Broek M, et al. Intra articular injection with corticosteroids in patients with recent onset rheumatoid arthritis: subanalyses from the BeSt study. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):263–7. doi: 10.1007/s10067-013-2465-2. Epub 2014 Jan 3.
19. Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroid injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1691–8.
20. Hetland ML, Ostergaard M, Ejbjerg B, et al.; CIMESTRA study group. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):851–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200632. Epub 2012 Feb 1.
21. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al.; OPERA Study-Group. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):654–61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202735. Epub 2013 Feb 23.
22. Pyne D, Ioannou Y, Mootoo R, Bhanji A. Intra-articular steroids in knee osteoarthritis: a comparative study of triamcinolone hexacetonide and methylprednisolone acetate. *Clin Rheumatol*. 2004 Apr;23(2):116–20. Epub 2004 Feb 24.
23. Yavuz U, Sökcü S, Albayrak A, Öztürk K. Efficacy comparisons of the intraarticular steroidal agents in the patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3391–6. doi: 10.1007/s00296-011-2188-0. Epub 2011 Nov 5.
24. Parmigiani L, Furtado RN, Lopes RV, et al. Joint lavage associated with triamcinolone hexacetonide injection in knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled study. *Clin Rheumatol*. 2010 Nov;29(11):1311–5. doi: 10.1007/s10067-010-1529-9. Epub 2010 Jul 11.
25. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb;48(2):370–7.
26. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Примене-

- ние 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1257>
27. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2014;(3):73–6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):73–6. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-73-76>
28. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1704–11. doi: 10.1002/art.24925.
29. Чичасова НВ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2013;(4):85–91. [Chichasova NV. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisk® (Hylan G-F 20): Efficacy and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):85–91. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2444>
30. Waddell BS, Waddell WH, Waddell DD. Comparison of efficacy and tolerability of hylan G-F 20 in patients with and without effusions at the time of initial injection. *J Knee Surg*. 2014 May 7. [Epub ahead of print]
31. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318–24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
32. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999 Sep;21(9):1549–62.
33. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;(4):33–8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthrosis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(4):33–8. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>
34. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2014 Oct 28. [Epub ahead of print]
35. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113–9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
36. de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, et al. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Feb;471(2):613–20. doi: 10.1007/s11999-012-2659-y. Epub 2012 Oct 26.

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

Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) основана на принципах ранней агрессивной терапии и тщательного контроля, которые суммированы в рекомендациях «Лечение до достижения цели». Эти принципы в развернутой форме отражены в проекте Рекомендаций по лечению РА Ассоциации ревматологов России (АРР). 24 рекомендации АРР представляет собой подробное изложение современных методов терапии РА, основанное на принципах доказательной медицины. Особого внимания требуют некоторые практические вопросы ведения больных РА. Сопоставление ряда рандомизированных исследований и собственного опыта в исследовании РЕМАРКА позволяют заключить, что назначение подкожной формы метотрексата (МТ) в начальной дозе 10–15 мг/нед с быстрым ее повышением до 20–30 мг/нед является оптимальным методом первой линии терапии РА. Серьезным вопросом является выбор периода, в течение которого необходимо принимать решение о подключении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при недостаточном ответе на МТ. Опыт, полученный в ряде клинических исследований, особенно в исследованиях этанерцепта, показывает, что для большинства пациентов достаточно 12 нед наблюдения. В первую очередь это важно при раннем РА. После достижения стойкой ремиссии разумной тактикой будет аккуратное снижение дозы ГИБП, хотя в перспективе возможна и полная отмена терапии («treatment holiday»).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия лечения; клинические рекомендации; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат; этанерцепт.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@irramn.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;(1):84–92.

Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics

Karateev D.E.

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

The current treatment strategy for rheumatoid arthritis (RA) is based on the principles of early aggressive therapy and tight control, which are summarized in «Treat-to-Target» recommendations. The draft RA treatment guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) reflect these principles in expanded form. Twenty-four ARR recommendations contain the detailed description of current treatments for RA, which relies on the principles of evidence-based medicine. Some practical issues for the management of patients with RA require special attention. The comparison of a number of randomized trials and the author's experience in the REMARCA study may conclude that subcutaneous methotrexate (MTX) in an initial dose 10–15 mg/week with its fast increase up to 20P30 mg/week is an optimal first-line therapy for RA. To choose the period within which a decision should be made on the incorporation of biologic agents (BA) in patients with an inadequate response to MTX is a serious matter. The experience gained in a number of clinical trials, particularly in those of etanercept, shows that a 12-week follow-up is sufficient in most patients. First of all, it is important for early RA. After achieving sustained remission, the reasonable tactics is to accurately reduce the dose of a BA although there may also be complete therapy discontinuation («treatment holiday») in the future.

Key words: rheumatoid arthritis; treatment strategy; clinical guidelines; biologic agents; methotrexate; etanercept.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; karateev@irramn.ru

For reference: Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: Thorny issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):84–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>

Важность проблемы ревматоидного артрита (РА) для научной и практической ревматологии, социальный аспект этого тяжелого заболевания делают необходимым разработку детальных рекомендаций по ведению таких пациентов. Поскольку речь идет о хроническом заболевании и до сих пор фактически пожизненном приеме иммуносупрессивных препаратов, которые зачастую являются весьма дорогостоящими, стратегический подход к лечению обязателен. Такой подход, во-первых, обеспечивает наилучшие результаты, а во-вторых, позволяет предотвратить бессистемное назначение лекарственных препаратов, чреватое осложнениями и неоправданным расходом средств.

Современная стратегия ведения больных РА: общий взгляд и конкретизация

В основу современной стратегии лечения РА положены два основных принципа: 1) ранняя агрессивная терапия и 2) тщательный контроль ответа на нее. Первый принцип обоснован в 1990-е годы результатами наблюдений за когортами больных с ранним РА, когда было показано, что раннее начало терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ассоциируется с более благоприятными исходами [1]. Второй принцип подкреплен результатами исследований начала 2000-х годов, таких как TICORA [2], убедительно доказавших превосход-

ство тщательного контроля с использованием заранее определенных целей, которых врач стремится достигнуть, и объективных комплексных методов оценки состояния пациента над рутинной практикой, под которой подразумевается отсутствие наблюдения за пациентом: больной сам решает, когда и зачем ему посещать врача (в этом случае большинство пациентов приходят на прием, только когда становится очевидным серьезное обострение болезни).

Большим шагом вперед стало появление международных рекомендаций «Treat to Target» (T2T) — «Лечение до достижения цели» [3], в которых суммированы стратегические подходы к лечению РА. И хотя принципы T2T, несомненно, сами по себе имеют ценность, для успешного применения на практике требуется наполнение их более конкретным содержанием, что можно сделать посредством клинических рекомендаций.

На принципах T2T основаны клинические рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2013 г. [4, 5] и многих национальных ревматологических организаций. Такие рекомендации T2T, как достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, необходимость тщательного контроля состояния пациента ревматологом, использование валидированных индексов активности и других методов оценки, включены в проект последней версии российских клинических рекомендаций [6].

Проект Рекомендаций по лечению РА Ассоциации ревматологов России (АРР) 2014 г. (табл. 1) представляет собой подробное изложение современных методов терапии РА, основанное на принципах доказательной медицины. Отечественные рекомендации — настоящее руководство к действию, позволяющее обосновать врачебную тактику в большинстве случаев. В то же время клинические рекомендации должны постоянно обновляться, потому что практика ставит все новые задачи. В данной статье рассматриваются некоторые наиболее острые вопросы, связанные с необходимостью принимать терапевтические решения в конкретных ситуациях.

Метотрексат: важность подбора дозы и пути введения

Терапия метотрексатом (МТ) уже много лет считается «золотым стандартом» лечения РА [7]. Современные принципы назначения МТ и мониторинга его эффективности и безопасности достаточно подробно описаны в проекте рекомендаций по лечению РА АРР-2014 (см. табл. 1). В то же время на практике зачастую остается немало вопросов, касающихся оптимальных доз МТ и др.

При назначении МТ обязательно нужно учитывать особенности фармакокинетики препарата при различных путях введения. В настоящее время можно считать доказанным, что оптимальным в плане соотношения биодоступности и удобства применения при длительном лечении РА является подкожная (п/к) форма МТ. Она существенно превосходит пероральные формы МТ по фармакокинетическим параметрам при применении в дозе >15 мг/нед: при дальнейшем ее повышении при пероральном назначении фактического увеличения концентрации препарата в крови не происходит, в то время как при п/к введении наблюдается ее существенный рост вплоть до дозы 25–30 мг/нед [8].

В первом российском стратегическом исследовании РЕМАРКА [9] использована современная схема назначения п/к формы МТ с быстрым повышением дозы с 10 до 20–

30 мг/нед в течение 4–6 нед. В настоящее время опубликованы результаты 12-месячного наблюдения больных в исследовании РЕМАРКА [10]. В этом исследовании диапазон доз МТ составил 10–30 мг/нед. У 3/4 больных оптимальной была доза 20–25 мг/нед (рис. 1), при этом МТ был отменен по разным причинам только у 9 (6,9%) больных. Назначение МТ внутрь или внутримышечно до включения в исследование у 23 больных не оказало значимого влияния на результаты терапии.

Среди больных, которые изначально хорошо ответили на лечение п/к формой МТ и поэтому оставались на монотерапии на протяжении всех 12 мес, цель терапии — низкая активность заболевания или ремиссия — была достигнута в 83,7% случаев, включая клиническую ремиссию по индексу SDAI в 55,1%, в то время как у пациентов, которые недостаточно ответили на МТ и которым потребовалось добавление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), назкая активность заболевания и ремиссия были достигнуты лишь в 65,5 и 27,2% случаев соответственно ($p < 0,01$). Результаты терапии в отношении нормализации функции (снижение индекса HAQ до $\geq 0,5$ балла) также были существенно лучше в группе монотерапии МТ (рис. 2).

Эти результаты прямо противоположны тем, которые обычно получают в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при сравнении двух параллельных групп (МТ и МТ + ГИБП), когда комбинированная терапия всегда эффективнее. Это можно объяснить тем, что в РКИ при рандомизации в группу комбинированной терапии попадает значительное количество больных, которые потенциально хорошо ответили бы на МТ и не нуждались в ГИБП. Кроме того, в РКИ, как правило, применялись лишь средние дозы МТ перорально. Сопоставление результатов контролируемых и стратегических исследований показывает, что назначение п/к формы МТ в начальной дозе 10 и даже 15 мг/нед с быстрым повышением до 20–30 мг/нед является оптимальным методом первой линии терапии РА.

Биологическая терапия: раньше или позже?

Клинические наблюдения [11] и опыт исследования РЕМАРКА показывают, что у значительной части больных РА (примерно у 50% при высокой активности болезни) все-таки возникает потребность в применении комбинированной терапии МТ (либо другими БПВП) и ГИБП. При этом появляется закономерный вопрос: когда назначать ГИБП? При раннем РА или при РА в развернутой стадии [12]? На каком этапе принимать решение? Согласно клиническим рекомендациям, этот диапазон достаточно широк — от 3 до 6 мес и более.

В ряде публикаций [13–20] содержатся результаты сравнительных исследований ГИБП при раннем РА и РА в развернутой стадии (табл. 2). Эти работы представляют собой очень разные по дизайну исследования — РКИ, наблюдательные исследования, метаанализы, различаются и заключения авторов. В целом же необходимо отметить, что в проспективных исследованиях ГИБП при раннем РА были эффективнее, чем при его развернутой стадии, в отношении активности болезни и функциональных нарушений, а также рентгенологического прогрессирования.

Влияние на рентгенологическое прогрессирование является характерным для различных ГИБП. По обширным данным литературы [21], назначение ГИБП в комбинации и в монотерапии существенно снижает вероятность прогрес-

Таблица 1. Проект рекомендаций по лечению РА AРР-2014 [6]

1. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (уровень доказательности А), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз (уровень доказательности С)
2. Лечение пациентов должно проводиться ревматологами (в виде исключения — врачами общей практики, но при поддержке ревматолога) с привлечением других специалистов (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (уровень доказательности С)
3. Пациентам следует рекомендовать регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта и, напротив, избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни — интеркуррентные инфекции, стресс и др. (уровень доказательности С)
4. Лечение РА основано на рациональном применении терапии, включающей НПВП, ГК, БПВП и ГИБП (уровень доказательности А)
5. Для уменьшения боли в суставах используют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (уровень доказательности А)
6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (в том числе с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес после появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности В)
7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес) и модифицировать ее в зависимости от активности заболевания (уровень доказательности А); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизированных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии независимо от ее клинической эффективности (уровень доказательности В/С)
8. МТ — препарат первой линии, должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и НДА при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С)
9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (общий анализ крови, уровень АСТ, АЛТ, альбумина, креатинина, глюкозы, липидов, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки (уровень доказательности С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (уровень доказательности В)
10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее увеличением (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости терапии (уровень доказательности В)
11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю не ранее чем через 24 ч после приема МТ (уровень доказательности А)
12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем — каждые 3 мес; клиническая оценка НР обязательна во время каждого визита пациента (уровень доказательности С). Лечение МТ следует прервать, если концентрация АЛТ/АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза; возобновляют лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ, превышающем верхнюю границу нормы в 3 раза, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении такого увеличения уровня АСТ/АЛТ после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические исследования
13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (п/к) форму препарата (уровень доказательности В); у пациентов с высокой активностью РА, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с п/к формы препарата (уровень доказательности С)
14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой его переносимости следует назначить ЛЕФ или СУЛЬФ (уровень доказательности В); применение ГХ рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (уровень доказательности В)
15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (уровень доказательности А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес после начала терапии)
16. Пациентам с ранним активным РА, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначать комбинированную терапию МТ и другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК (уровень доказательности А)
17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая п/к форму) либо комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (уровень доказательности А); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая п/к форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП целесообразно начинать с ингибиторов ФНО α при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности D)

18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А)
19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая п/к форму МТ) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (уровень доказательности В); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (уровень доказательности В)
20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия – АБЦ, РТМ, ТЦЗ (уровень доказательности А), или другой ингибитор ФНО α (уровень доказательности В), или ТОФА (уровень доказательности В); у пациентов, не получавших МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (уровень доказательности С)
21. РТМ целесообразно назначать в качестве первого ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антинуклеарный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.). Для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно, в низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (уровень доказательности В)
22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (уровень доказательности В/С)
23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (уровень доказательности D)
24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; НДА – недифференцированный артрит; НР – нежелательные реакции; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ТЦЗ – тоцилизумаб; АБЦ – абатацепт; РТМ – ритуксимаб; ТОФА – тофацитиниб; РФ – ревматоидный фактор; АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам.

сирования рентгенологически выявляемой деструкции в суставах кистей и стоп по сравнению с терапией МТ (табл. 3). Очевидно, что это наиболее важно при раннем РА, когда темпы деструкции часто бывают максимальными.

В многоцентровое РКИ AGREE [22, 23] было включено 509 больных ранним РА (<24 мес), прежде не получавших МТ. Пациенты рандомизированы на 2 группы: АБЦ 10 мг/кг + МТ либо плацебо (ПЛ) + МТ. После 12 мес лечения всех больных, которые ранее получали МТ + ПЛ, переводили на АБЦ + МТ и наблюдали до 2 лет.

Через 1 год достигли ремиссии по индексу DAS28 41,4% больных, получавших МТ + АБЦ, и 23,3% – МТ + ПЛ ($p < 0,01$), а после перевода больных с МТ + ПЛ на МТ + АБЦ к концу 2-го года наблюдения – 55,2 и 44,5% соответственно (преимущество больных, изначально получавших комбинированную терапию, сохранилось, однако стало статистически недостоверным). В то же время различия между группами по изменению рентгенологического общего счета Шарпа были достоверными как на 1-м (0,6 против 1,1; $p < 0,05$), так и на 2-м году наблюдения (0,8 против 1,8; $p < 0,001$), и даже увеличились. Это можно объяснить либо действием большей кумулятивной дозы АБЦ, либо более ранним его назначением в период, максимально значимый для развития деструкции.

Известный ревматолог Р. Емери [24] считает, что причина формирования персистирующего течения РА

в эпоху биологической терапии – назначение ГИБП на слишком поздних этапах болезни. Он сравнивает результаты терапии ГИБП в классических РКИ, в которых участвовали больные, описанные как имеющие «ранний» РА, с длительностью болезни до 2–3 лет (т. е. реально – с ранней стадией РА), и в более поздних исследованиях, включавших пациентов с «очень ранним» РА (длительность болезни около 3–6 мес). В первом случае частота

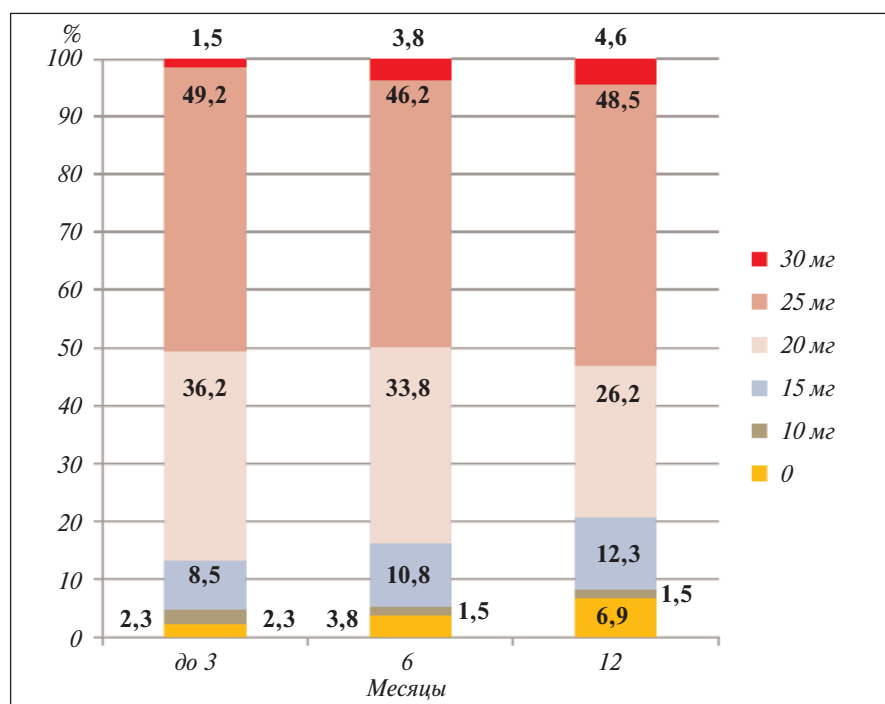


Рис. 1. Доза МТ в исследовании РЕМАРКА у больных (в %) при наблюдении до 12 мес [10]

ОБЗОРЫ

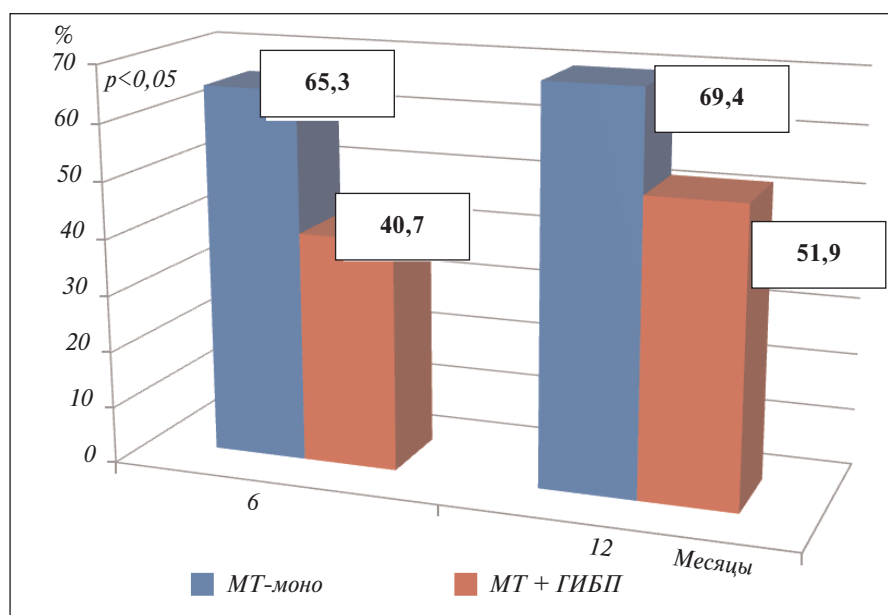


Рис. 2. Нормализация функции (HAQ < 0,5) у больных (в %) в исследовании РЕМАРКА в зависимости от схемы лечения. MT-моно – монотерапия MT; MT + ГИБП – переход с монотерапии MT на комбинацию MT и ГИБП

достижения ремиссии составила 21,2–50%, во втором – 67–70,5%.

В исследовании РЕМАРКА [11] монотерапия п/к формой MT позволила добиться цели лечения у 49 (37,7%) больных. Всего ГИБП назначали 81 (62,3%) больному: АДА – 50, АБЦ – 21, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – 8 и ТЦЗ – 2. Длительность лечения в рамках протокола РЕМАРКА до назначения ГИБП составила 3 [3;6] мес. Среди пациентов, которым были назначены ГИБП, в течение первых 1–2 мес их получали 25,9% больных, в течение первых 3 мес – 33,3%, с 3-го по 6-й месяц – 22,2%, после 6 мес – 18,5%. Таким об-

разом, назначение ГИБП в большинстве случаев потребовалось в течение первых 12 нед лечения.

Возможность отмены или уменьшения дозы ГИБП после достижения клинической ремиссии

Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях EULAR, так и в проекте российских рекомендаций [5, 7]. В то же время конкретная тактика для конкретного больного и конкретного препарата неясна. Каковы будут реальные результаты отмены терапии? На основании каких принципов проводить снижение дозы?

В табл. 4 приведены главные результаты основных исследований, в которых изучали возможность отмены ГИБП после достижения ремиссии или низкой активности заболевания. Показано, что после отмены ГИБП у большинства пациентов сохранялась низкая активность заболе-

вания [25–30] или ремиссия.

Типичны результаты РКИ HIT HARD [28], включавшего 172 больных ранним РА (<1 года), которые не получали ранее БПВП. Больных рандомизировали на 2 группы: MT 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед либо MT 15 мг/нед + ПЛ. К концу 24 нед лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных, получавших MT + АДА и 29,5% – MT + ПЛ ($p < 0,05$). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на MT до 48 нед). К 48-й неделе ремиссия сохранялась у 47,9% больных, леченных MT + АДА, и 29,5% – MT + ПЛ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование

Таблица 2. Исследования, в которых сравнивались результаты терапии ГИБП при раннем РА (рРА) и развернутой стадии РА (рсРА)

Исследование	Тип исследования, препарат, число больных, срок наблюдения	Основные результаты
S.W. Baumgartner и соавт. [13]	Открытое, ЭТЦ, 671, 3 года	При рРА отмечен лучший эффект в отношении функции (HAQ)
K.L. Hуrich и соавт. [14]	Регистр BSRBR, ИНФ, ЭТЦ, 2879, 6 мес	Нет различий
D. Jawaheer и соавт. [15]	Регистр DANBIO, ингибиторы ФНО, 1653, 2 года	При рРА чаще достигался ответ по критериям EULAR у мужчин
S. Jamal и соавт. [16]	РКИ DE019, АДА, 407, 1 год	При рРА чаще наблюдались ответ по ACR20, 50, 70, большее снижение HAQ, меньшее прогрессирование по TSS
Y. Yazici и соавт. [17]	Комбинация двух РКИ, АБЦ, 108 (рРА), 3 года	При рРА чаще достиглись ремиссия по DAS28-СРБ, ACR70 и значимое снижение HAQ
V. Escudero-Vilaplana и соавт. [18]	Наблюдательное, ингибиторы ФНО, 82, до 5 лет	При рРА чаще достиглась ремиссия по DAS28-СРБ
E. Favalli и соавт. [19]	Метаанализ: сравнение влияния ГИБП и MT на прогрессирование	ГИБП одинаково эффективны при рРА и рсРА
L. Barra и соавт. [20]	Метаанализ: оценка влияния ГИБП на функцию (HAQ)	Нет различий

Примечание. ЭТЦ – этанерцепт.

оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии.

В исследовании OPTIMA [27] также наблюдалось сохранение эффекта в отношении рентгенологического прогрессирования и функции после отмены АДА.

В то же время частота рецидивов активности заболевания во всех исследованиях была достаточно велика, а период наблюдения был среднесрочным и, как правило, не превышал 1–2 лет.

Уроки клинических исследований этанерцепта

ЭТЦ — один из наиболее распространенных ГИБП в мире — был изучен в ряде исследований, касающихся рассматриваемых проблем.

В многоцентровое международное РКИ COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept) [31] было включено 542 больных ранним РА (до 2 лет) активным РА, прежде не получавших МТ: 274 больным назначали комбинацию МТ (в начальной дозе 7,5 мг/нед с постепенным ее повышением до 20 мг/нед) и ЭТЦ 50 мг/нед; 268 больным — МТ (с таким же режимом дозирования) и ПЛ. К 52 нед лечения низкая активность заболевания по DAS28 была достигнута у 41% больных при терапии МТ и у 64% — ЭТЦ + МТ, клиническая ремиссия — у 28 и 50% пациентов соответственно. «Функциональная ремиссия» (HAQ < 0,5 балла) наблюдалась у 39% больных при использовании МТ и у 55% — комбинированной терапии. «Рентгенологическая ремиссия» (изменение общего счета Шарпа менее чем на 0,5 балла) в течение 52 нед наблюдения отмечена у 80% пациентов, получавших ЭТЦ + МТ, и только у 59% больных, получавших МТ + ПЛ. Все различия были статистически достоверны. «Полная ремиссия» (сочетание клинической ремиссии, нормализации функции и отсутствия прогрессирования) наблюдалась к концу 1-го года исследования у 35% больных, находившихся на комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (против 20% у получавших ПЛ + МТ).

Интересны результаты субанализа результатов наблюдения пациентов в исследовании COMET, которые первоначально не ответили на терапию [32]. Часть из этих больных, которые в рамках протокола продолжили лечение, все-

Таблица 3. Вероятность рентгенологического прогрессирования на фоне терапии ГИБП (с МТ или без него) по сравнению с терапией МТ [21]

Препарат	ОШ	
	ГИБП + МТ против МТ	ГИБП-моно против МТ
ИНФ	0,19	—
ЭТЦ	0,35	0,61
ТЦЗ	0,39	0,50
АДА	0,41	0,57
ЦЗП	0,50	—
РТМ	0,57	—
ГЛМ	0,64	0,81
АБЦ	0,71	—

Примечание. ОШ — отношение шансов. ГИБП-моно — монотерапия ГИБП.

таки достигли ремиссии по DAS28 в течение 1 года наблюдения. Частота достижения ремиссии была ниже в группе монотерапии МТ и напрямую зависела от того, за какой период оценивалось отсутствие ответа (рис. 3). До 8–12 нед наблюдения сохранялся высокий шанс достижения ремиссии, если после этого срока ответа на лечение не было, то доля больных, достигших ремиссии при продолжении монотерапии МТ, составляла лишь 8–13%.

Большое практическое значение имеют исследования ЭТЦ, в которых проводилось снижение дозы препарата. При этом важным обстоятельством, очевидно, было то, что у ЭТЦ официально зарегистрированы 2 дозы — 25 и 50 мг. В исследовании PRIZE [29] больным ранним РА, не получавшим ранее МТ, была назначена комбинация МТ + ЭТЦ 50 мг/нед, 70,5% больных достигли ремиссии по DAS28. Пациенты, достигшие ремиссии, были рандомизированы на 3 варианта терапии: МТ + ЭТЦ в сниженной до 25 мг/нед дозе; МТ + ПЛ; ПЛ + ПЛ (т. е. полная отмена терапии). Ремиссия

Таблица 4. Основные исследования при раннем РА (рРА) с попыткой отмены ГИБП

Исследование	Популяция больных	Число больных, препарат	Основные результаты
BeST [25]	рРА < 2 лет	508 (120 —ИНФ)	У 64% пациентов удалось отменить ИНФ, из них у 56% сохранялась НАЗ > 1 года (до 8 лет)
IDEA [26]	рРА без БПВП	55, ИНФ	У 24,5% больных удалось отменить ИНФ, у 78,6% (11 из 14) сохранялась ремиссия > 6 мес
OPTIMA [27]	рРА < 1 года	466, МТ + АДА	Через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия после отмены АДА (против 86% без отмены)
HIT HARD [28]	рРА < 1 года через 6 мес	172, МТ + АДА или МТ + ПЛ	К 24 нед ремиссия по DAS28 отмечалась у 47,9 и 29,5% больных, после отмены — у 42,4 и 36,8%
PRIZE [29]	рРА без МТ	МТ + ЭТЦ МТ + ПЛ ПЛ + ПЛ	Ремиссия через 39 нед: МТ+ЭТЦ — у 63,5% больных, МТ+ ПЛ — у 38,5%, ПЛ — у 23,1%
EMPIRE [30]	НПА	110 на МТ + ЭТЦ или МТ + ПЛ	У 41,9% пациентов сохранялась ремиссия в течение 6 мес

Примечание. НАЗ — низкая активность заболевания; НПА — недифференцированный периферический артрит.

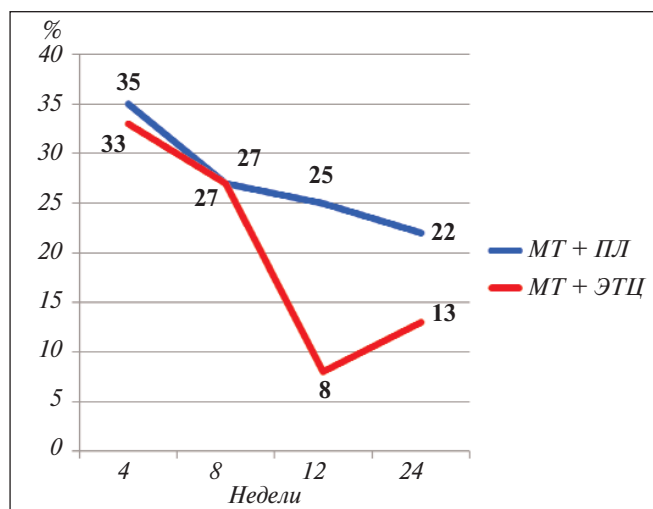


Рис. 3. Число больных (в %), достигших ремиссии к 12 мес в исследовании COMET: субанализ пациентов, не ответивших на лечение [32]

сохранилась у получавших MT + ЭТЦ 25 мг/нед в 63,5% случаев, монотерапию MT в 38,5% и ПЛ — в 23,1% случаев.

Большая группа пациентов (834 больных с ранней стадией РА) в исследовании PRESERVE [33] получали MT + ЭТЦ 50 мг/нед. Те из них, у кого была достигнута низкая активность заболевания по DAS28, на 36-й неделе были рандомизированы на 3 группы: 1) MT + ЭТЦ 50 мг/нед, 2) MT + ЭТЦ 25 мг/нед и 3) MT + ПЛ (отмена ЭТЦ). Результаты представлены на рис. 4. В группах больных, продолживших получать ЭТЦ в полной и сниженной вдвое дозе, достоверно чаще сохранялось достигнутое улучшение, чем у больных, у которых ЭТЦ был полностью отменен. Существенных различий между группами с разными дозами ЭТЦ не было, хотя следует отметить, что размер выборки больных в исследовании

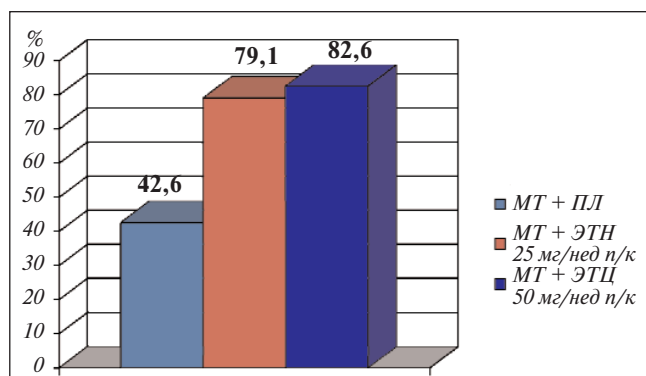


Рис. 4. Число больных (в %) в исследовании PRESERVE с сохранением низкой активности к 88 нед при снижении дозы ЭТЦ до 25 мг/нед (n=604) [33]

PRESERVE не давал возможности обнаружить достоверность этих различий.

Таким образом, имеются основания для того, чтобы после использования полной дозы MT (20–30 мг/нед), желательно в п/к форме, оценивать результаты лечения в течение относительно короткого времени (не более 12 нед) и принимать решение о необходимости назначения ГИБП в рамках комбинированной терапии. Особенно это важно у больных ранним РА, у которых можно добиться очень существенного сдерживания рентгенологической деструкции.

После достижения цели лечения (оптимально — стойкой клинической ремиссии) целесообразно попытаться снизить дозу ГИБП, как это делалось в исследованиях ЭТЦ. Вопрос об отмене ГИБП пока, видимо, следует считать открытым в связи с более низкой вероятностью сохранения ремиссии. Тем не менее результаты проведенных исследований позволили некоторым авторам [34] говорить о возможности достижения длительных перерывов в лечении («treatment holiday») без заметного риска серьезного обострения.

ЛИТЕРАТУРА

1. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):861–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130. Epub 2013 Apr 9.
2. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):987–94. doi: 10.1136/ard.2009.126748. Epub 2010 May 6.
3. 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.
4. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
5. 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
6. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494. [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):477–494. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>.
7. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита-2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология.

- 2012;51(приложение 1):1–24.
[Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis-2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(s1):1–24. (In Russ.)].
8. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 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.
9. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–26. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>.
11. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. Epub 2014 Jan 7.
12. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
13. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1532–7
14. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558–65. Epub 2006 May 16.
15. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis – results from the DANBIO registry. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):46–53. doi: 10.3899/jrheum.110548. Epub 2011 Nov 15.
16. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):413–9. doi: 10.1007/s10067-008-1064-0. Epub 2008 Dec 9.
17. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, et al. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomized clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 May–Jun;29(3):494–9. Epub 2011 Jun 29.
18. Escudero-Vilaplana V, Ramirez-Herraiz E, Trovato-Lopez N, et al. Influence on effectiveness of early treatment with anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(3):355–60.
19. Favalli E, Pregnotato F, Biggiongero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Aug;4(4):213–23. doi: 10.1177/1759720X12449082.
20. Barra L, Ha A, Sun L, et al. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May–Jun;32(3):333–41. Epub 2014 Jan 24.
21. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics*. 2012;6:155–61. doi: 10.2147/BTT.S20659. Epub 2012 Jul 2.
22. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
23. Bathon J, Robles M, Ximenes AC, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1949–56. doi: 10.1136/ard.2010.145268
24. Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):115
25. van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity scoresteered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1389–94. doi: 10.1136/ard.2010.147751. Epub 2011 Apr 24.
26. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):75–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
27. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321–32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1. Epub 2013 Oct 26.
28. Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844–50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
29. Emery P, Wiland P, Dudley J, et al. Reduced/withdrawn dose of etanercept-methotrexate therapy of early rheumatoid arthritis has a favourable impact on

patient-reported outcomes compared with MTX alone or placebo: The PRIZE Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):765.

30. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1027–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882. Epub 2014 Mar 11.

31. 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.

32. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):1922–34. doi: 10.3899/jrheum.131238. Epub 2014 Aug 15.

33. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al.

Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918–29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.

34. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2014 Dec;74(18):2129–39. doi: 10.1007/s40265-014-0323-4.

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

Уважаемые коллеги!

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

индексируется в следующих базах данных:

EBSCO, Directory of Open Access Journals, Ulrich's Periodicals Directory, NLM Catalog, NLM Locator Plus, ВИНТИ, РГБ, Open Archives, WorldCat, Google Scholar, JournalTOCs.

Сайт журнала: <http://mrj.ima-press.net>