

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия

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

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

А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия

Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия

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

К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия

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

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

С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль

А. Баланеску, профессор, Румыния

Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, Польша

Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан

И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

Executive Secretary

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

CO-EDITORS

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

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

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

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

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

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

T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia

L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia

G.V. Lukina, MD, DSc, Moscow, Russia

K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia

T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia

T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia

A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia

S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia

N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia

N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel

A. Balanesku, MD, Romania

L.G. Groppa, MD, DSc, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, MD, PhD, Poland

G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan

I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 45,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

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

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

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: **70678**

2018, том 12, № 1

Современная
ревматология.
2018;12(1):1–102

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ОТ РЕДАКЦИИ 4

ЛЕКЦИЯ

Кортаева Т.В., Логинова Е.Ю.

Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Годзенко А.А., Румянцева О.А., Бочкова А.Г.,

Корсакова Ю.О., Эрдес Ш., Бадюкин В.В.

Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите 13

Гусева И.А., Годзенко А.А., Разумова И.Ю.

Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами
со спондилоартритами и без этой патологии 20

Раскина Т.А., Летаева М.В., Воронкина А.В., Малюта Е.Б.,

Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л.

Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани
и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца 26

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е., Лиля А.М.

Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата
и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований 33

Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Гайдукова И.З.

Место ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа в стратегии лечения псориатического артрита 41

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

Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях 47

Михайлова А.С., Лесняк О.М.

Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся
потенциальными мишенями биологической терапии 55

Елисеев М.С.

Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии 60

Олюнин Ю.А.

Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии 66

Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Кудинский Д.М., Алексеева Л.И.

Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение 73

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н.

Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога 78

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР

Каратеев А.Е., Зубков Д.С.

Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? 85

СИМПОЗИУМ

Лиля А.М.

Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием:
актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина? 93

C O N T E N T S

FROM THE EDITORIAL BOARD 4

LECTURES

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment	5
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Godzenko A.A., Rumyantseva O.A., Bochkova A.G., Korsakova Yu.O.,

Erdes Sh., Badokin V.V.

Extraskelatal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis	13
---	----

Guseva I.A., Godzenko A.A., Razumova I.Yu.

Histocompatibility HLA class I in anterior uveitis patients with and without spondyloarthritis	20
--	----

Raskina T.A., Letaeva M.V., Voronkina A.V., Malyuta E.B.,

Khryachkova O.N., Barbarash O.L.

Relationship between bone remodeling markers, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease	26
--	----

REVIEWS

Karateev A.E., Lila A.M.

Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials	33
---	----

Mazurov V.I., Trofimov E.A., Gaydukova I.Z.

The place of a phosphodiesterase 4 inhibitor in the treatment strategy for psoriatic arthritis	41
--	----

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

Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases	47
--	----

Mikhaylova A.S., Lesnyak O.M.

Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis	55
--	----

Eliseev M.S.

Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy	60
---	----

Olyunin Yu.A.

Use of aceclofenac for the treatment of chronic pain in rheumatology	66
--	----

Balabanova R.M., Smirnov A.V., Kudinsky D.M., Alekseeva L.I.

Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment	73
---	----

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N.

Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice	78
--	----

PHARMACOVIGILANCE

Karateev A.E., Zubkov D.S.

Drug-induced complications: who is to blame and what to do?	85
---	----

SYMPOSIUM

Lila A.M.

A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution.	
---	--

What can modern medicine offer?	93
---------------------------------------	----

О Т Р Е Д А К Ц И И

Глубокоуважаемые коллеги!



Вышел первый номер журнала «Современная ревматология», и мы хотим поделиться с вами планами на текущий год.

В 2018 г. мы продолжим сложившуюся традицию публикации статей, посвященных широкому кругу вопросов современной ревматологии: особенностям патогенеза, клиническим проявлениям, диагностике и новым подходам к терапии, в том числе стандартам и алгоритмам лечения основных ревматических заболеваний, передовым медицинским технологиям. Самое пристальное внимание будет уделено возможностям противовоспалительной терапии, в частности новым лекарствам для купирования боли, патогенетическим особенностям действия и терапевтической эффективности генно-инженерных биологических препаратов и препаратов из группы «малых молекул», а также нефармакологическим методам лечения, этапным реабилитационным программам.

Мы планируем ввести постоянную рубрику «Фармакологический надзор», в которой будут рассматриваться нежелательные явления при применении всего спектра антиревматических препаратов, возможности их систематизации и стандартизации, а также клинические наблюдения и действия врача при выявлении побочных эффектов лекарственных препаратов. Мы постараемся прокомментировать и столь актуальные сегодня юридические аспекты этой проблемы — ответственность врача при возникновении нежелательных реакций в результате лечения.

Качественная медицинская помощь зависит от многих составляющих, но ключевую роль здесь играет уровень знаний врача. Именно поэтому вопросы непрерывного медицинского образования по-прежнему будут иметь приоритетное значение для нашего журнала.

Мы приглашаем к активному сотрудничеству коллег из всех регионов Российской Федерации, стран ближнего зарубежья, так как абсолютно уверены, что клинические случаи, которые встречаются в вашей практической работе, будут интересны и опытным ревматологам, и особенно нашим молодым коллегам, а также врачам смежных специальностей — терапевтам, врачам общей практики, неврологам, ортопедам, травматологам.

К рассмотрению принимаются обзоры по актуальным проблемам ревматологии с анализом современных публикаций зарубежных и отечественных авторов, лекции, оригинальные работы, а также дискуссионные статьи, рецензии на публикации и краткие сообщения.

Надеемся на плодотворное сотрудничество, затрагивающее все стороны нашей общей деятельности — клинической, научной и образовательной.

Желаем вам успехов на ниве научного познания!

Главный редактор журнала «Современная ревматология»
д.м.н., профессор А.М. Лила

Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

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

При обнаружении дактилита у больного псориатическим артритом (ПсА) необходимо как можно раньше назначить активное лечение, поскольку в отсутствие терапии наблюдается прогрессирование заболевания вплоть до эрозирования суставов и развития функциональных нарушений.

В статье рассмотрены клинические признаки и диагностика ПсА, отмечена важность дифференциальной диагностики по этому признаку с другими воспалительными заболеваниями суставов. Указана необходимость выработки единых подходов к объективной оценке тяжести дактилита. Подробно описаны иммунопатогенез и основные направления его лечения, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Приведены данные клинических исследований, в которых оценивалась эффективность лечения дактилита и установлено, что использование ГИБП в большинстве случаев способствует существенно уменьшению не только выраженности его клинических признаков, но и сопутствующего отека костного мозга. Отмечено, что разработка новых патогенетических методов лечения, таргетных в отношении ряда установленных к настоящему времени биологически активных молекул, которые играют важную роль в патогенезе дактилита, будет способствовать повышению эффективности лечения больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; дактилит; энтезит; генно-инженерные биологические препараты; иммунопатогенез.

Контакты: Коротаева Татьяна Викторовна; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Современная ревматология. 2018;12(1):5–12.

Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

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

When dactylitis is detected in a patient with psoriatic arthritis (PsA), it is necessary to use active treatment as soon as possible, since in the absence of therapy the disease progresses to joint erosion and functional disorders.

The paper considers the clinical signs and diagnosis of PsA and notes the importance of differential diagnosis in this sign with other joint inflammatory diseases. It points to the necessity of elaborating common approaches to an objective assessment of the severity of dactylitis. Its immunopathogenesis and main treatment areas, including the use of biological agents (BAs), are detailed. There are data of clinical trials that have evaluated the efficiency of treatment for dactylitis and established that in most cases, the use of BAs considerably reduce not only the severity of its clinical signs, but also concomitant bone marrow edema. It is noted that the development of new pathogenetic treatments targeting a number of currently established biologically active molecules that play an important role in the pathogenesis of dactylitis will enhance the efficiency of treatment in patients with PsA.

Keywords: psoriatic arthritis; dactylitis; enthesitis; biological agents; immunopathogenesis.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Korotaeva TV, Loginova EYu. Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):5–12.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-5-12>

Введение

В настоящее время большинство специалистов признают необходимость как можно более ранней диагностики псориатического артрита (ПсА). Показано, что при подозрении на ПсА у больного псориазом (Пс) задержка консульта-

ции ревматолога на 6 месяцев и более является значимым фактором развития в дальнейшем остеопороза, мутилирующего артрита, сакроилиита и серьезных функциональных нарушений. Диагностика ПсА основана в первую очередь на выявлении характерных клинических проявлений заболева-

ЛЕКЦИЯ

ния, а использование ряда лабораторных тестов (например, общий анализ крови, тест на наличие HLA-B27) повышает ее эффективность лишь на 1% [1]. К типичным признакам ПсА относят дактилит, который считают «визитной карточкой» заболевания. Выявление дактилита позволяет заподозрить диагноз ПсА уже на ранней стадии болезни.

Термин «дактилит» (син. — воспаление пальца) характеризует диффузное утолщение пальцев кистей и стоп, которое является клиническим проявлением ряда заболеваний. Вследствие особенностей патогенеза дактилит квалифицируют как невоспалительный (при серповидно-клеточной анемии), инфекционно-воспалительный (при туберкулезе, сифилисе, пузырчатке) и воспалительный неинфекционный (при саркоидозе, подагре и спондилоартритах (СпА) [2].

При ревматологических заболеваниях дактилит представляет собой, как правило, внесуставное проявление периферических СпА (пСпА), главным образом ПсА, реактивного (урогенного или постэнтероколитического) артрита (РеА), артрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника, значительно реже — анкилозирующего спондилита (АС) и подагрического артрита.

По данным канадского регистра ViOTRAC, включающего 261 пациента с ПсА и 260 больных с АС, дактилит, главным образом стоп, имелся в 30,7% случаев при ПсА и лишь в 6,2% при АС. При этом отмечено, что наличие дактилита в обеих группах ассоциировалось с более высоким уровнем функциональных нарушений, а лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в частности ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) инфликсимабом (ИНФ) и голимумабом (ГЛМ), способствовало значимому уменьшению выраженности клинических проявлений дактилита у большинства пациентов [3].

Хотя ПсА является хроническим воспалительным заболеванием, которое тесно ассоциировано с Пс, до сих пор не найдено убедительных доказательств взаимосвязи между распространенностью кожного процесса и тяжестью ПсА. В то же время в ряде исследований отмечено, что у пациентов с тяжелым Пс чаще регистрируется ПсА, особенно в сочетании с аксиальными проявлениями [4]. При ПсА кожные проявления предшествуют развитию поражения суставов в 80% случаев, что, казалось бы, облегчает задачу раннего выявления заболевания в дерматологической практике. Однако примерно для трети больных с Пс, наблюдающихся у дерматологов, актуальна проблема ранней диагностики заболевания. Это связано с недостаточной осведомленностью практикующих врачей об основных клинических проявлениях ПсА, которые широко варьируют — от периферического артрита до спондилита, энтезита и дактилита.

Большинство авторов сходятся в том, что при обнаружении дактилита у больного ПсА необходимо как можно раньше назначить активное лечение, поскольку без терапии заболевание прогрессирует вплоть до эрозирования суставов и развития функциональных нарушений [2, 3, 5]. Рацио-

нальный подход к терапии дактилита как отдельного клинического симптома ПсА, представленный в обновленных рекомендациях GRAPPA (2015), предполагает назначение не только синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в сочетании с локальным (внутрисуставным) введением глюкокортикоидов (ГК) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), но и ГИБП, действие которых направлено на блокирование биологических эффектов ряда ключевых цитокинов, в первую очередь ФНО α , интерлейкина (ИЛ) 12/23 и ИЛ17.

В то же время оценке клинического значения дактилита и особенностям его современного лечения посвящены единичные сообщения зарубежных исследователей, в отечественной литературе подобные работы отсутствуют.

В настоящей статье проанализированы современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, подходах к диагностике, а также иммунопатогенезе и основных направлениях лечения дактилита у больных ПсА.

Клинические проявления и дифференциальная диагностика

Согласно классификации J.M. Moll. и V. Wright [6] при ПсА традиционно выделяют пять клинических групп: асимметричный моно- или олигоартрит; симметричный полиартрит, или ревматоидоподобная форма; артрит преимущественно дистальных межфаланговых суставов (ДМС), или дистальная форма; псориатический спондилит с/без периферическим артритом; мутилирующий артрит. Отмечено, что дактилит встречается при любой из перечисленных форм ПсА.

Дактилит — острое или хроническое воспаление пальца считают характерным признаком ПсА, которое по разным оценкам наблюдается у 40–60% пациентов, нередко на ранней стадии заболевания. Клинически дактилит проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком, болевым ограничением сгибания, что приводит к формированию характерной «сосискообразной» деформации пальца (рис. 1). Пациенты с Пс нередко связывают возникновение дактилита с перенесенной травмой, а не с дебютом ПсА, что задерживает диагностику заболевания.

При ПсА дактилит развивается в результате сочетанного воспаления трех суставов одного пальца и фиброзно-синовиальных каналов сухожилий сгибателей или разгибателей пальцев [7]. На ранней стадии признаки воспаления сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп (теносиновит) в виде изменения их структуры и плотности в сочетании с отеком окружающих мягких тканей, наличием жидкости в полости суставов могут быть обнаружены как при магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) кистей или стоп. Дополнительно МРТ позволяет визуализировать воспалительный отек костного мозга в местах прикрепления сухожилий к костям. С течением времени после перенесенного дактилита формируются костные разрас-



Рис. 1. Острый дактилит II пальца левой стопы у больной ранним ПсА (длительность заболевания — 5 мес). Собственное наблюдение авторов

ЛЕКЦИЯ

тания на краях суставов, периостальные реакции вдоль эпифизов костей и эрозий суставов, часто в точках расположения их капсулы. Данные структурные повреждения могут быть выявлены с помощью рентгенологических методов исследования [8] (рис. 2).

Таким образом, при ПсА дактилит возникает в ответ на воспаление, в то время как при подагре сходная клиническая картина формируется в результате отложения кристаллов моноурата натрия, в том числе и в виде тофусов в мягких тканях или по ходу сухожилий пальца. По отдельным наблюдениям, дактилит при подагре встречается относительно редко — до 9% случаев [9].

В связи с высокой распространенностью дактилита при ПсА этот симптом внесен в классификационные критерии CASPAR, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике ПсА как на ранней стадии, так и при длительном течении [10]. В соответствии с этими критериями диагноз ПсА может быть установлен даже в отсутствие Пс, однако наличие подтвержденного дактилита, в том числе в анамнезе, является обязательным для достижения порогового уровня диагностики. Для соответствия диагнозу ПсА пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и ≥ 3 баллов из 5 категорий, представленных в таблице.

Таким образом, выявление дактилита имеет большое практическое значение как для диагностики в целом, так и для дифференциальной диагностики ПсА. Например, при дифференциальной диагностике ПсА и ревматоидного артрита (РА), особенно на ранней стадии, важно помнить, что при РА дактилит не встречается. Кроме того, необходимо учитывать наличие других типичных проявлений ПсА: асимметричное поражение суставов, главным образом нижних конечностей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, воспаление трех суставов одного пальца («осевой артрит»), в то время как при РА, как правило, поражаются парные суставы одной области. Помимо периферического артрита и дактилита, до 60% больных ПсА испытывают воспалительную боль в спине и ограничение подвижности, особенно в шейном отделе позвоночника, что также относят к важным дифференциально-диагностическим признакам заболевания [11].

Как указано выше, дактилит может иметь место и при других заболеваниях (саркоидоз, туберкулез, подагра), что также требует тщательной диагностики и учета клинической картины в целом. J. Rayet и соавт. [12] отмечают, что дактилит наблюдается в первую очередь при таких перифери-



Рис. 2. Клинические проявления дактилита пальцев стоп у больного ПсА (а) и рентгенограмма левой стопы того же пациента: видны костные пролиферации, периостальные наслоения, эрозии (б). Собственное наблюдение авторов

Критерии CASPAR

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

Примечание. РФ — ревматоидный фактор.

ческих СпА, как РеА различной природы (постэнтероколитический или урогенный), ПсА, СпА, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), недифференцированный СпА. При этих заболеваниях дактилит, периферический артрит и энтезит считаются высокоспецифичными классификационно-диагностическими признаками, выявление которых уже при первом осмотре пациента позволяет с высокой долей уверенности заподозрить наличие одного из вариантов пСпА. Указанные авторы при обследовании 275 пациентов с различными СпА обнаружили дактилит в 59 (21,5%) случаях, причем пальцы стоп были вовлечены в патологический процесс чаще, чем пальцы кистей (78% против 42%), в основном наблюдалось поражение II пальца стопы. Равномерная припухлость воспаленного пальца отмечалась в дебюте болезни у 10% (5/49) больных ПсА, при этом более чем у половины пациентов проявления дактилита имелись до установления диагноза СпА.

ЛЕКЦИЯ

Для дактилита характерно прогрессирующее течение, соответствующее тяжести ПсА, даже на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или СБПВП, что подтверждает важность как можно более раннего выявления заболевания и назначения необходимой терапии.

Раннее выявление и оценка тяжести

Понятие «ранняя стадия ПсА» обычно используется в отношении пациентов, страдающих ПсА менее 2 лет [13, 14]. Поскольку в большинстве случаев Пс предшествует появлению ПсА, одним из методов улучшения диагностики заболевания является регулярный скрининг больных с Пс на наличие ПсА с использованием специальных опросников (ToPAS, PEST, PASE и др.), в которые включен вопрос о наличии дактилита [15]. Несмотря на то что данные опросники широко используются в дерматологических клиниках, наличие дактилита должно быть подтверждено врачом-ревматологом при клиническом осмотре и тщательном сборе анамнеза.

Кроме клинической диагностики, дополнительно используют МРТ и УЗИ суставов кистей и стоп, особенно на ранней стадии ПсА [16, 17].

Объективная оценка тяжести дактилита сложна, единые подходы к ее проведению до настоящего времени не выработаны. В клинических исследованиях для определения эффективности терапии учитывают динамику числа пальцев с признаками дактилита, что не всегда объективно отражает результаты лечения. Более точным показателем считают динамику тяжести проявлений дактилита, которую оценивают по Лидскому индексу дактилита (Leeds Dactylitis Index, LDI) с помощью дактилометра путем измерения окружности воспаленных пальцев и сравнения ее с соответствующими показателями неизмененных пальцев, однако этот метод слишком трудоемкий, что ограничивает его применение [18, 19]. В последнее время в клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности устекинумаба (УСТ) и секукинумаба (СКМ), используют другой метод оценки эффективности терапии дактилита — количество больных с полным отсутствием данного признака.

Дактилит нередко ассоциируется с энтезитом, который также является причиной серьезных функциональных нарушений, особенно при поражении пяточных областей. *Энтезит* характеризуется развитием воспаления в местах прикрепления сухожилий, связок или капсул суставов к костям.

Недавно была предложена концепция синовио-энтезального комплекса, согласно которой энтезис как единый орган включает прилегающий хрящ, надкостницу, синовиальную оболочку и суставную сумку [20]. Энтезис чувствителен к повторяющимся механическим нагрузкам и незначительным травмам вследствие воздействия экзогенных факторов, которые могут стать причиной развития воспаления в суставах, получившего название «глубокий феномен Кебнера» [21].

Показано, что в отличие от РА при ПсА первые воспалительные изменения происходят в энтезисах, которые в дальнейшем распространяются на область суставов. Интересно, что энтезит различной локализации обнаруживается у больных Пс, особенно с поражением ногтевых пластинок, задолго до развития клинических проявлений артрита и считается клиническим предиктором ПсА.

Иммунопатогенез и основные направления лечения

Иммунопатогенез. Клеточные инфильтраты, являющиеся морфологической основой воспаления при ПсА, состоят преимущественно из CD8⁺ Т-клеток, что свидетельствует о важной роли в его патогенезе цитотоксических Т-лимфоцитов как эффекторных клеток [22]. CD8⁺ клетки, распознающие представленные молекулами HLA-I класса антигены, могут играть ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса, лежащего в основе возникновения дактилита и энтезита у больных ПсА. В экспериментах на мышцах было показано, что ИЛ23 активирует резидентные Т-клетки в энтезисе, которые подразделяются на субпопуляции, секретирующие ИЛ22 и ИЛ17 [23]. При этом эффекты ИЛ22 и ИЛ17 являются разнонаправленными и проявляются соответственно остеопролиферацией и разрушением костной ткани.

Несмотря на недостаточную изученность механизмов развития дактилита, в основе данного состояния, согласно сложившимся представлениям, лежит развитие тендовагинита с вовлечением мягких тканей. Кроме того, некоторые авторы считают, что дактилит связан как с теносиновитом, так и с эрозивным поражением суставов [12]. Недавно с помощью МРТ было показано, что у больных ПсА энтезит в местах прикрепления сухожилия к кости часто сопровождается дактилитом, наблюдается воспаление сухожилия сгибателя в целом [24]. Предполагают, что, кроме воспаления, определенная роль в формировании теносиновита принадлежит микротравматизации связки в результате трения о кость, что может приводить к развитию глубокого феномена Кебнера. Подобные воспалительные изменения связок и сухожилий при дактилите обуславливают так называемый функциональный энтезит [24].

В целом такие изменения синовиальной оболочки, как усиление пролиферации, утолщение оболочки и ее клеточная инфильтрация, при ПсА выражены в меньшей степени, чем в случае образования паннуса при РА, тогда как васкуляризация и полиморфно-ядерная лейкоцитарная инфильтрация — в большей степени [25]. При этом функционально активные моно- или олигоклональные популяции Т-клеток (CD4⁺ и CD8⁺) в высоких концентрациях определяются в синовиальной оболочке при ПсА [26]. Большинство этих клеток способны активировать Т-клетки памяти, экспрессирующие антигены HLA-DR и CD45RO [27].

Показано, что у больных ПсА количество CD8⁺ клеток в синовиальной жидкости значительно увеличено, а уровень CD4⁺ клеток снижен [26, 28]. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, такие как ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ10, интерферон γ (ИФНγ) и ФНОα, в высоких концентрациях обнаруживаются в синовиальной оболочке [29]. Кроме того, выявлено увеличение концентрации ИЛ17 в синовиальной жидкости и существенное повышение количества ИЛ17-позитивных тучных клеток в синовиальной оболочке, что способствует развитию воспаления при ПсА [30]. Результаты исследований *in vitro* позволили предположить важную роль функционально активных рецепторов ИЛ17 в синовиальной оболочке при ПсА [31].

В синовиальной оболочке пораженных суставов при ПсА увеличено не только количество лимфоцитов в инфильтрате, но и содержание макрофагов, дендритных клеток, тучных клеток и нейтрофилов. Известно, что нейтрофилы участвуют в развитии Пс, у таких больных наблюда-

ЛЕКЦИЯ

ся также инфильтрация нейтрофилами синовиальной оболочки. По данным недавних исследований, источниками ИЛ17 являются как Т-клетки, так и $\gamma\delta$ -Т-клетки, нейтрофилы и тучные клетки [32].

При ПсА развитие дактилита связано с процессами ангиогенеза в синовиальной оболочке, которые приводят к ее выраженным пролиферативным изменениям. Экспрессия ангиогенных цитокинов (фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий ростовой фактор β и ангиопоэтин) обнаруживается в синовиальной оболочке уже на ранних стадиях ПсА [33]. В последние годы установлена роль в процессе ангиогенеза и других биологически активных молекул, в том числе фактора, индуцирующего гипоксию 1 α , которые также выявляются в синовиальной оболочке у больных ПсА [34].

При ПсА в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке обнаруживается высокая концентрация ФНО α , который активирует ангиогенные цитокины и матриксные металлопротеиназы [35, 36]. ФНО α усиливает на эндотелиальных клетках экспрессию адгезивных молекул (молекулы межклеточной адгезии 1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 и Е-селектин), которые способствуют миграции лейкоцитов в очаги воспаления [37].

Поражение костной ткани вносит важнейший вклад в развитие дактилита. Отличительным рентгенологическим признаком ПсА является наличие внесуставных эрозий костной ткани, формирование костных пролифераций, периостальных наслоений, а также признаков серьезной костной резорбции вплоть до остеолита, что обусловлено нарушением процессов ремоделирования кости. Известно, что образование новой костной ткани (костной пролиферации) — один из диагностических критериев CASPAR. Дифференцировку остеокластов поддерживают Т-клетки и синовиальные фибробласты посредством лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), ФНО α и ИЛ7 [38]. В свою очередь RANKL и ИЛ1 способствуют усилению агрессивной резорбции кости на границе костной и синовиальной ткани. При ПсА синовиальные фибробласты активно продуцируют RANKL в синовиальной оболочке, в то время как синтез антагониста RANKL остеопротегерина значительно снижен [39]. Участие в этих процессах ИЛ23 способствует усилению образования остеокластов, индукции экспрессии ИЛ1, ФНО α и RANKL, опосредованной активацией ИЛ17 или иными сигнальными каскадами [40, 41]. Склеростин — эндогенный медиатор, будучи антагонистом костного морфогенетического белка, ингибирует образование костной ткани и дифференцировку остеобластов, а также стимулирует апоптоз остеобластов [42]. Описан также белок DkkKorfl (DKK1), который в свою очередь угнетает функцию остеобластов. Индукция DKK1 возможна с участием сигнального пути ФНО [43].

Лечение. Особенности патогенеза дактилита свидетельствуют о том, что для его лечения необходимы препараты, способные не только подавлять воспаление, но и ингибировать развитие остеокластов из клеток-предшественников, что может снижать степень выраженности костных проявлений заболевания при ПсА [44]. Это имеет принципиальное значение для улучшения исходов заболевания. Так, недавно показано, что энтезит и дактилит — не только причина выраженных функциональных нарушений, но и неблагоприятный фактор развития эрозий суставов у пациентов с ранним ПсА через 5 лет наблюдения [45, 46].

Для терапии дактилита используют НПВП, сБПВП, часто в сочетании с локальным введением ГК, а также тсБПВП, ГИБП. К сБПВП относят сульфасалазин, метотрексат, циклоспорин и лефлуномид. Среди ГИБП для лечения ПсА используют ингибиторы ФНО α — инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), ГЛМ, цертолизумаб пэгол (ЦЗП) и моноклональные антитела к ИЛ12/23 — УСТ, к ИЛ17 — СКМ.

Продemonстрирована высокая эффективность ГИБП по сравнению с другими видами лечения. Было показано, что из 252 пациентов с острым дактилитом через 6 мес на лечение ГИБП ответили 77%, тогда как на применение сБПВП — только 51%, а через 12 мес — соответственно 87 и 70%. Сделан вывод, что терапия ГИБП приводила к более выраженному уменьшению симптомов дактилита и улучшению функциональных возможностей больных, чем лечение сБПВП [47].

В 2014 г. опубликован систематический обзор, включающий результаты 29 исследований, посвященных лечению дактилита. В обзоре были использованы данные 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с перекрестным дизайном, длительностью от 12 до 24 нед, 1 проспективного когортного исследования, 1 проспективного исследования по типу «случай-контроль» и 9 открытых исследований [48]. Согласно данным метаанализа, среди ГИБП наибольшим эффектом характеризовались ЦЗП, ИНФ и УСТ — 0,50, 0,41 и 0,29 соответственно. Оценка эффективности СКМ в тот момент не проводилась.

В соответствии с рекомендациями GRAPPA на первом этапе терапии дактилита следует применять НПВП, сБПВП, часто в сочетании с локальным введением ГК в область суставов и/или по ходу сухожилий сгибателей пальцев, что способствует уменьшению воспаления и восстановлению функции. Однако при резистентности к лечению необходимо рассмотреть возможность применения ГИБП, в частности ингибиторов ФНО α или ингибиторов отдельных цитокинов — ИЛ12/23, ИЛ 17 [49, 50]. Использование ГИБП в большинстве случаев способствует не только существенному уменьшению выраженности клинических признаков дактилита, но и, что особенно важно с точки зрения патогенеза, уменьшению сопутствующего отека костного мозга по данным МРТ. В РКИ для ряда ингибиторов ФНО α (АДА в исследовании ADEPT, ЭТН в исследовании PRES-TA, ГЛМ в исследовании GO-REVAL) не установлено статистически значимого влияния на дактилит, хотя улучшение по этому показателю зафиксировано. Несмотря на то что в РКИ АДА оказался значимо эффективнее плацебо в отношении проявлений периферического артрита в целом, его влияние на дактилит (различия на 24-й неделе) не превысило порога статистической значимости [51].

Положительное действие ИНФ при дактилите продемонстрировано в исследовании IMPACT [52]. Следует отметить, что у пациентов, включенных в это исследование, исходные показатели активности дактилита были низкими.

При изучении эффективности ГЛМ в дозе 100 мг обнаружено изменение базовых значений активности дактилита у 83% пациентов, а при использовании дозы 50 мг — у 70% против 57% больных, получавших плацебо. УСТ оказался эффективнее плацебо при лечении дактилита в дозе как 45 мг,

ЛЕКЦИЯ

так и 90 мг [53]. Положительное действие этого препарата при дактилите установлено и в других исследованиях [54].

Эффективность апремиласта у пациентов с энтезитом и дактилитом при ПсА оценивалась в РКИ 3-й фазы PALACE 1–3, в которых участвовали в общей сложности 1493 пациента с активным ПсА. Длительность исследований PALACE 1–3 составила 5 лет, на данный момент представлены результаты 156 нед терапии (3 года). Более выраженное влияние терапии апремиластом на частоту выявления дактилита было продемонстрировано в исследовании PALACE 3 [55]. Так, на 24-й неделе терапии среднее изменение количества пальцев с дактилитом составляло -2,4 ($p=0,0399$) в группе пациентов, получавших апреиласт 30 мг 2 раза в день, тогда как в группе плацебо оно равнялось -0,7 [56]. Было показано, что в долгосрочной перспективе апреиласт эффективен в отношении снижения частоты энтезита и дактилита — трудно поддающихся лечению проявлений ПсА. При этом эффект апремиласта стабилен при длительной терапии (до 3 лет) [57].

В последнее время для лечения ПсА активно используется СКМ — моноклональное антитело к ИЛ17А. В ряде исследований отмечена его эффективность в отношении снижения активности дактилита [58, 59]. В исследовании FUTURE 1 пациенты получали внутривенную нагрузочную дозу СКМ 10 мг/кг на 0; 2 и 4-й неделях, а с 8-й недели препарат вводили подкожно в дозе 150 или 75 мг 1 раз в 4 нед. Разрешение симптомов дактилита и энтезита (полное отсутствие симптомов) оценивалось у пациентов, имевших данные симптомы исходно. Практически у каждого 2-го пациента на 24-й неделе зафиксировано разрешение дактилита, через 2 года терапии у 83% больных наблюдалось полное исчезновение симптомов дактилита, при этом у 84% отсутствовало рентгенологическое прогрессирование [60].

Нами выполнен субанализ данных, полученных у российской популяции пациентов с активным ПсА в исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 (суммарно 1003 больных). Участники исследования получали СКМ ($n=703$) или плацебо ($n=300$). Показано, что применение СКМ в дозе 300 или 150 мг с предварительной подкожной нагрузочной дозой или в дозе 150 либо 75 мг с внутривенной нагрузочной дозой приводило к значительному улучшению состояния. Наблюдаемая на 24-й неделе эффективность препарата в отношении основных клинических проявлений ПсА, в том числе дактилита, сохранялась в течение 52 нед терапии. Данные, полученные при объединенном анализе российской субпопуляции больных ПсА, согласуются с результатами оценки общей популяции и подтверждают важнейшую роль ИЛ17А в патогенезе дактилита [61].

В исследовании FUTURE 2 [62] пациентам с ПсА подкожно вводили СКМ в дозе 300, 150 или 75 мг на 0; 1; 2; 3-й неделях, а затем, начиная с 4-й недели, 1 раз в 4 нед. Разрешение (полное отсутствие симптомов) дактилита и энтезита оценивали у пациентов, исходно имевших данные симптомы. Разрешение дактилита отмечено у 47% больных на 24-й неделе терапии. У 92% пациентов через 2 года терапии констатируется полное разрешение дактилита при отсутствии признаков рентгенологического прогрессирования. Более чем у 70% пациентов через 2 года лечения наблюдалось полное разрешение энтезита [62].

Такие различия в эффективности ГИБП при дактилите, скорее всего, связаны с тем, что на начальном этапе дизайн РКИ был направлен главным образом на оценку влияния терапии на периферический артрит. Кроме того, в исследованиях использовали различные методы определения эффективности — от простого счета числа пальцев с дактилитом до оценки его тяжести по LDI, что сказалось на результатах сравнительного анализа. Становится очевидным, что ответ на вопрос об индивидуальной и сравнительной эффективности ГИБП при дактилите могут дать только либо РКИ с соответствующим дизайном, либо прямые сравнительные исследования ГИБП, которые до настоящего времени не проводились. В рамках EULAR 2017 г. было предпринято РКИ GO-DACT, в котором планируется оценить влияние ГЛМ на дактилит (первичная конечная точка оценки эффективности). Исследователи ждут результатов недавно стартовавшего первого РКИ прямого сравнения эффективности АДА и СКМ (двух ГИБП с различными механизмами действия), влияние которых на основные клинические симптомы ПсА, включая дактилит, будет объективно оценено. Между тем опубликованные недавно результаты непрямого сравнения указанных препаратов, выполненного с применением современного статистического метода согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC), продемонстрировали преимущество СКМ в отношении снижения активности ПсА и улучшении качества жизни пациентов [63].

Заключение

В последние 10 лет благодаря прогрессу в изучении патогенеза ПсА и внедрению новых эффективных методов лечения изменилась парадигма терапии ПсА, появилась реальная возможность улучшить его исходы. Установлено, что у больных ПсА развитие дактилита, особенно на ранних стадиях, ассоциируется с возникновением эрозий и функциональными нарушениями и указывает на трудности достижения минимальной активности заболевания. В связи с этим столь важное значение придается своевременной диагностике заболевания, в частности дактилита, и как можно более раннему началу лечения.

В ряде клинических исследований показано, что использование ГИБП с различным механизмом действия уменьшает выраженность суставных и кожных проявлений заболевания, способствуют улучшению состояния ногтевых пластинок, регрессу проявлений дактилита и энтезита. В целом эффективность ингибиторов ФНО α при дактилите, по данным ряда исследований, существенно не различается. Продemonстрирована высокая эффективность нового ГИБП СКМ — ингибитора ИЛ17 в отношении дактилита, при этом у большинства больных этот признак не определялся через 2 года лечения.

Дальнейшие исследования, направленные на разработку новых патогенетических методов лечения, таргетных в отношении ряда установленных к настоящему времени биологически активных молекул, которые играют важную роль в патогенезе дактилита, будут способствовать повышению эффективности терапии больных ПсА.

ЛЕКЦИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Mease P, Gladman D, Helliwell P, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):649-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.010. Epub 2014 Jun 25.
2. Oliveri I, Scarano E, Padula A, et al. Dactylitis, a term for different digit disease. *Scand J Rheumatol*. 2006 Sep-Oct;35(5):333-40. doi:10.1080/03009740600906677.
3. Arendes R, Rahman P, Avina J, et al. What is the location of dactylitis in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients and how do they respond to anti-TNF treatment? *Ann Rheum Dis*. Jun 2016;75(Suppl 2):591. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular-4255.
4. Busquets-Perez N, Rodriguez-Moreno J, Gomez-Vaquero C, et al. Relationship between psoriatic arthritis and moderate-severe psoriasis: analysis of a series of 166 psoriatic arthritis patients selected from a hospital population. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):139-43. doi: 10.1007/s10067-011-1787-1. Epub 2011 Jun 24.
5. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis «sine psoriasis». *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2638-40.
6. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
7. Oliveri I, Padula A, Scarano E, et al. Dactylitis or «sausage-shaped» digit. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1217-22.
8. Brockbank J, Stein M, Schentag C, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):188-90. Epub 2004 Jul 22.
9. Andracco R, Zampogna G, Parodi M, et al. Dactylitis in gout. *Ann Rheum Dis*. Jan 2010;69(01):316. doi: 10.1136/ard2009.107755.
10. 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.
11. Gladman D. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009 Jan-Feb;22(1):40-55. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01215.x.
12. Payet J, Gossec L, Paternotte S, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):191-6.
13. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-8.
14. Oliveri I, D'Angelo S, Padula A, et al. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(1):3-5.
15. Boehncke WH, Kirby B, FitzGerald O, et al. New development in our understanding of psoriatic arthritis and their impact on the diagnosis and clinical management of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):264-70. doi: 10.1111/jdv.12222.
16. Scarpa R, Attenuo M, Costa L, et al. Early psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;83:26-7 (Suppl.) doi: 10.3899/jrheum.090217.
17. Gisondi P, Tinazzi I, Del Giglio M, et al. The diagnostic and therapeutic challenge of early psoriatic arthritis. *Dermatol*. 2010;221:1-6-14. Suppl doi: 10.1159/000316170.
18. Helliwell P, Firth J, Ibrahim G, et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1745-50.
19. Ferguson E, Coates L. Optimisation of rheumatology indices: dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85): S-113-7.
20. McGonagle D, Lories R, Tan A, et al. The concept of a «synovio-entheseal complex» and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2482-91.
21. Oliveri I, Padula A, D'Angelo S, et al. Role of trauma in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):2085-2087.
22. Laloux L, Voisin M, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr;60(4):316-21.
23. Sherlock J, Joyce-Shaikh B, Turner S, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012 Jul 1;18(7):1069-76. doi: 10.1038/nm.2817.
24. Tan A, Fukuba E, Halliday N, et al. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):185-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205839. Epub 2014 Sep 26.
25. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and poly-articular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3): R569-80. Epub 2005 Mar 3.
26. Costello P, Winchester R, Curran S, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol*. 2001 Feb 15;166(4):2878-86.
27. Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K. Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. *J Dermatol*. 2005 Feb;32(2):84-90.
28. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, et al. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1999 May;26(5):1117-24.
29. van Kuijk A, Reinders-Blankert P, Smeets T, et al. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1551-7. Epub 2006 May 25.
30. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):99-109. doi: 10.1002/art.33396.
31. Raychaudhuri S, Raychaudhuri S, Genovese M. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012 Jan;359(1-2):419-29. doi: 10.1007/s11010-011-1036-6. Epub 2011 Sep 6.
32. Keijsers R, Joosten I, van Erp P, et al. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol*. 2014 Nov;23(11):799-803. doi: 10.1111/exd.12487.
33. Fearon U, Griposios K, Fraser A, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Feb;30(2):260-8.
34. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013 May 30;2013:630620. doi: 10.1155/2013/630620. Print 2013.
35. Partsch G, Wagner E, Leeb B, et al. Upregulation of cytokine receptors sTNF-R55, sTNF-R75, and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol*. 1998 Jan;25(1):105-10.
36. Spadaro A, Rinaldi T, Riccieri V, et al. Interleukin 13 in synovial fluid and serum of patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Feb;61(2):174-6.
37. Veale D, Ritchlin CH, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii26-9.
38. Colucci S, Brunetti G, Cantatore F, et al. Lymphocyte and synovial fluid fibroblasts support osteoclastogenesis through RANKL, TNFalpha, and IL-7 in an in vitro model derived from human psoriatic arthritis. *J Pathol*. 2007 May;212(1):47-55.
39. Ritchlin C, Haas-Smith S, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003 Mar;111(6):821-31.
40. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti-IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5):R96.
41. Chen L, Wei X, Evans B, et al. IL-23 promotes osteoclast formation by up-regulation of receptor activation of NF-kappaB (RANK) expression in myeloid precursor cells. *Eur J Immunol*. 2008 Oct;38(10):2845-54. doi: 10.1002/eji.200838192.
42. De Dijke P, Krause C, de Gorter D, et al. Osteocyte-derived sclerosin inhibits

ЛЕКЦИЯ

- bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Feb;90 Suppl 1:31-5. doi: 10.2106/JBJS.G.01183.
43. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007 Feb;13(2):156-63. Epub 2007 Jan 21.
44. Rahimi H, Ritchlin CH. Altered bone biology in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Aug;14(4):349-57. doi: 10.1007/s11926-012-0259-1.
45. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2110-7. doi: 10.3899/jrheum.150165. Epub 2015 Oct 15.
46. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical characteristics, disease activity and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or anthesitis: results from the Corrona psoriatic arthritis/Spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1692-1699. doi: 10.1002/acr.23249.
47. Gladman D, Ziouza O, Thavaneswaran A, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1357-9. doi: 10.3899/jrheum.130163. Epub 2013 Jul 1.
48. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell P. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2295-300. doi: 10.3899/jrheum.140879.
49. Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94. doi: 10.1136/ard.2008.094946. Epub 2008 Oct 24.
50. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
51. Mease P, Gladman D, Ritchlin C, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89.
52. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1227-1236. doi: 10.1111/1756-185X.12645. Epub 2015 Jul 27.
53. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
54. Chimenti MS, Ortolan A, Lorenzin M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab in naive or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients: a 24-month prospective multicentric study. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb;37(2):397-405. doi: 10.1007/s10067-017-3953-6. Epub 2018 Jan 4.
55. Kavanaugh A, Mease P, Gomez-Reino J, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
56. Edwards C, Blanco F, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963. Epub 2016 Jan 20.
57. Gladman D, Kavanaugh A, Gomez-Reino J, et al. Apremilast Treatment and Long-Term (156-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of a Large Database of 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
58. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.
59. Patel N, Vera N, Shealy E, et al. A Review of the Use of Secukinumab for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):233-246. doi: 10.1007/s40744-017-0076-0. Epub 2017 Aug 28.
60. Mease P, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-39. doi: 10.1056/NEJMoA1412679.
61. Коротаева ТВ, Новодережкина ЕА, Станислав МЛ и др. Применение ингибитора интерлейкина-17А секукинама при псориатическом артрите. Субанализ российской популяции международных рандомизированных клинических исследований FUTURE 1 и FUTURE 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):151-8. [Korotaeva TV, Novoderezhkina EA, Stanislav ML, et al. Use of the interleukin-17A inhibitor secukinumab in psoriatic arthritis: sub-analysis of Russian population of the international randomized clinical trials FUTURE 1 and FUTURE 2. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):151-8. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s40744-016-0031-5.
62. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
63. Коротаева ТВ. Результаты оценки сравнительной эффективности применения секукинама и адалимумаба в лечении псориатического артрита с использованием метода непрямого согласованного скорректированного непрямого сравнения. Современная ревматология. 2016;10(4):57-63. [Korotaeva TV. Results of evaluating the efficacy of secukinumab versus adalimumab in treating psoriatic arthritis by using the matching-adjusted indirect comparison method. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):57-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-57-63.

Поступила 28.01.2018

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

Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите

Годзенко А.А.^{1,2}, Румянцева О.А.², Бочкова А.Г.², Корсакова Ю.О.², Эрдес Ш.², Бадокин В.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Внескелетные проявления (ВП) часто наблюдаются при анкилозирующем спондилите (АС). Имеющиеся данные о связи ВП с воспалительной активностью и другими клиническими параметрами АС противоречивы.

Цель исследования — оценить ассоциацию ВП с воспалительной активностью и другими проявлениями АС.

Пациенты и методы. В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой обследовано 452 пациента (363 мужчины и 89 женщин) с диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям (1984). Медиана возраста больных составила 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни — 19,5 [15; 23] года и ее продолжительности — 11,5 [7; 18] года. У 442 (97,7%) пациентов выявлен HLA-B27. Помимо стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования, 172 больным выполняли трансторакальную эхокардиографию, по показаниям пробу Реберга, исследование IgA, гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, УЗИ почек, колоноскопию, проводили консультации офтальмолога, дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога.

В качестве ВП рассматривали увеит, поражение сердца (нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), гломерулонефрит, псориаз. У 218 (48%) из 452 пациентов выявлены ВП: у 140 (30%) — увеит, у 61 (13,4%) — нарушение сердечной проводимости, у 17 (3,7%) — псориаз, у 16 (3,5%) — ВЗК, у 16 (3,5%) — нефрит, у 71 (41,2%) из 172 — изменения аорты и клапанов сердца.

Проводили сопоставление групп больных с ВП (n=218) и без ВП (n=234) по возрасту начала АС, наличию HLA-B27, артрита периферических суставов, коксита, энтезита, синдесмофитов, лихорадки, анемии, потребности в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или системных глюкокортикоидов (ГК), величине индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и СОЭ.

Результаты. Группы с ВП и без ВП были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АС, наличию HLA-B27. Достоверных различий по величине СОЭ, BASDAI, частоте коксита, энтезитов, синдесмофитов в позвоночнике не выявлено. В группе с ВП достоверно чаще в сравнении с группой без ВП наблюдались периферический артрит — у 148 (67,8%) из 218 и у 70 (33,2%) из 234 пациентов соответственно (p<0,0001); лихорадка — у 34 (15,6%) из 218 и у 12 (5,1%) из 234 больных соответственно (p<0,0001), анемия — у 58 (26,6%) из 218 и у 26 (11,1%) из 234 пациентов соответственно (p<0,0001); использование ГИБП и/или системных ГК — у 121 (55,5%) из 218 и у 58 (24,8%) из 234 больных соответственно (p<0,0001).

Выводы. ВП у больных АС ассоциированы с периферическим артритом и показателями воспалительной активности.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; воспалительная активность; периферический артрит.

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Для ссылки: Годзенко АА, Румянцева ОА, Бочкова АГ и др. Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2018;12(1):13–19.

Extraskelletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis

Godzenko A.A.^{1,2}, Rumyantseva O.A.², Bochkova A.G.², Korsakova Yu.O.², Erdes Sh.², Badokin V.V.^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Extraskelletal manifestations (ESMs) are commonly observed in ankylosing spondylitis (AS). The available data on the association of ESMs with the inflammatory activity and other clinical parameters of AS are contradictory.

Objective: to assess the association of ESMs with the inflammatory activity and other manifestations of AS.

Patients and methods. The investigators of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology examined a total of 452 patients (363 men and 89 women) diagnosed with AS meeting the New-York criteria (1984). The patients' median age was 31.5 [24; 41] years; median disease onset age, 19.5 [15; 23] years; and disease duration, 11.5 [7; 18] years. HLA B27 was identified in 442 (97.7%) patients. In addition to standard laboratory and instrumental examinations, 172 patients underwent transthoracic echocardiography; Rehberg's test, if indicated; IgA test; histological examination of subcutaneous fat tissue or duodenal mucosa for amyloid; renal ultrasound; colonoscopy; and consultations by an ophthalmologist, a dermatologist, a nephrologist, a urologist, and a gastroenterologist.

Uveitis, cardiac involvement (cardiac conduction disturbance, aortic and valvular changes), inflammatory bowel disease (IBD), glomerulonephritis, and psoriasis were considered to be ESMs. The latter were detected in 218 (48%) of the 452 patients; there was uveitis in 140 (30%), cardiac conduction disturbance in 61 (13.4%), psoriasis in 17 (3.7%), IBD in 16 (3.5%), nephritis in 16 (3.5%), and aortic and valvular changes in 71 (41.2%) of the 172 patients.

The groups of patients with ESM ($n = 218$) and without ESM ($n = 234$) were compared with regard to the onset age of AS, the presence of HLA-B27, peripheral arthritis, coxitis, enthesitis, syndesmophytis, fever, anemia, the need for biological agents (BAs) and/or systemic glucocorticoids (GCs), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Results. *The ESM and non-ESM groups were matched for gender, age, duration of AS, and the presence of HLA-B27. No significant differences were found in ESR, BASDAI, and the frequency of coxitis, enthesitis, and syndesmophytis in the spine. The ESM group versus non-ESM group was significantly more frequently observed to have peripheral arthritis in 148 (67.8%) of the 218 patients and in 70 (33.2%) of the 234 patients, respectively ($p < 0.0001$); fever in 34 (15.6%) and 12 (5.1%), respectively ($p < 0.0001$), anemia in 58 (26.6%) and 26 (11.1%), respectively ($p < 0.0001$); GAs and/or systemic GCs were taken by 121 (55.5%) and 58 (24.8%) patients, respectively ($p < 0.0001$).*

Conclusion. *ESMs in patients with AS are associated with peripheral arthritis and inflammatory activity indicators.*

Keywords: *ankylosing spondylitis; extraskelatal manifestations; inflammatory activity; peripheral arthritis.*

Contact: *Alla Aleksandrovna Godzenko; alla1106@mail.ru*

For reference: *Godzenko AA, Rumyantseva OA, Bochkova AG, et al. Extraskelatal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):13–19.*

DOI: *<http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-13-19>*

Анкилозирующий спондилит (АС) — воспалительное заболевание с чрезвычайно гетерогенным фенотипом: от изолированного аксиального поражения до вовлечения наряду с позвоночником, суставами и энтезисами также глаз, кожи, внутренних органов. Частое развитие внескелетных проявлений (ВП) при АС подтверждено данными многочисленных исследований и клиническими наблюдениями [1–4].

Однако, несмотря на признание большинством ревматологов важности проблемы ВП при АС, остается много нерешенных вопросов, касающихся дефиниций, классификации, клинической и прогностической значимости ВП: связаны ли ВП с другими проявлениями АС, в том числе с поражением периферических и тазобедренных суставов, энтезисов, а также с параметрами воспалительной активности АС, структурным прогрессированием, функциональными нарушениями? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет. Отдельные ВП, например увеит, рассматриваются как «доброкачественные», с редким развитием осложнений и не зависящим от поражения скелета течением [5, 6]. Такое же мнение существует и в отношении поражения сердца и аорты [7]. Сопоставление поражения аорты, клапанов сердца, нарушения проводимости с клиническими характеристиками АС показало, что они ассоциированы с возрастом, мужским полом, длительностью болезни, ее ранним началом [8]. Связи между патологией аорты и клапанов сердца и другими клиническими проявлениями АС, а также лабораторными показателями активности воспаления не установлено. По данным С.А. Roldan и соавт. [9], Н. Przepiera-Bezак и соавт. [10], значения индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита), характеризующих клиническую активность, функциональные нарушения и глобальную оценку состояния больных АС, а также СОЭ и СРБ, у пациентов с наличием и отсутствием поражения аорты и/или клапанов сердца не различались.

В 12-летнем наблюдении когорты OASIS (216 пациентов с АС) установлено, что такие ВП, как увеит, воспали-

тельные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, не ассоциировались с функциональными нарушениями, определяемыми по индексу BASFI, ухудшением качества жизни по данным опросников ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, Качество жизни при анкилозирующем спондилите) и EuroQoL (Euro Quality of Life, Европейский опросник оценки качества жизни) и рентгенологическим прогрессированием по индексу mSASSS (Modified Scale Ankylosing Spondylitis Spinal Score, Модифицированная шкала позвоночного счета анкилозирующего спондилита) [11].

В единичных работах отмечена корреляция IgA-нефропатии (IgA N) с СОЭ, уровнем СРБ и другими показателями воспалительной активности АС, а псориаза с более высокими значениями BASDAI, СРБ [12, 13].

Цель исследования — оценить ассоциацию ВП с воспалительной активностью и другими проявлениями АС.

Пациенты и методы. В исследование включено 452 больных с достоверным диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [14]. Все пациенты наблюдались в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), в стационаре или амбулаторно, не менее 5 лет. Среди пациентов было 363 мужчины и 89 женщин. Медиана возраста больных на момент наблюдения составила 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни — 19,5 [15; 23] года, продолжительности болезни — 11,5 [7; 18] года. У 67 (14,8%) пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 16 лет (ювенильное начало). Аксиальная форма АС (с изолированным поражением осевого скелета) наблюдалась у 234 (51,7%) больных, периферический артрит — у 218 (48,3%), поражение тазобедренного сустава (коксит) — у 208 (46,0%). У 433 (95,7%) пациентов выявлен HLA-B27. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведено всестороннее обследование, принятое в ревматологической клинике, с детальной оценкой проявлений АС. При сборе жалоб и анамнеза оценивали следующие параметры: указания на воспаление глаз (увеит), заболевания сердца, кишечника, почек и мочевыводящих путей, а также данные об имеющемся пороке серд-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ца, перенесенных операциях на сердце. Изучали семейный анамнез: наличие у родственников псориаза, воспаления глаз, кишечника, пороков сердца. Фиксировали псориатическое поражение кожи и ногтей, аускультативные признаки изменений со стороны сердца (брадикардия, шумы). При объективном исследовании опорно-двигательного аппарата оценивали периферические суставы, тазобедренные суставы и энтезисы, подвижность позвоночника с использованием индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, Батский метрولوجический индекс анкилозирующего спондилита) [15]. Для оценки воспалительной активности АС использовали индекс BASDAI [15].

Всем пациентам выполняли лабораторные тесты: клинический анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз, билирубина, СРБ, СОЭ. Особое внимание обращали на лабораторные признаки повреждения почек или мочевыводящих путей: отклонения в анализах мочи (протеинурия, эритроцитурия), повышение концентрации креатинина и мочевины. Таким пациентам дополнительно проводили пробу Реберга, исследование IgA.

У всех пациентов определяли антиген гистосовместимости HLA-B27 в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток (ЗАО «Гисанс»).

Во всех случаях проводили стандартные инструментальные обследования: рентгенографию таза с оценкой крестцово-подвздошных (КПС) и тазобедренных суставов, рентгенографию шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях. При анализе ЭКГ учитывали наличие и выраженность нарушения проводимости. 172 больным выполнен трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid 7 (США), ESAOTE TWICE (Италия). При анализе ЭхоКГ-изменений анализировали следующие признаки: утолщение стенок аорты (толщина задней стенки аорты на расстоянии 2–3 см от аортального клапана >3 мм), дилатация корня аорты (>3,7 см), утолщение створок клапанов сердца (>3 мм), наличие и выраженность клапанной регургитации, наличие субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump) [16, 17].

Тщательная оценка данных комплексного обследования пациентов с ВП позволила исключить поражение различных органов и систем, которые могли быть обусловлены разнообразными факторами, в том числе инфекционными, возрастными, сопутствующими заболеваниями или лекарственной терапией.

Таким образом, к ВП были отнесены воспалительные процессы, связанные с основным заболеванием. Оценка результатов клинического, лабораторного, инструментального исследования у каждого пациента с учетом данных литературы и предшествующих клинических наблюдений позволила

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=452)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	363/89
HLA-B27+/-, n	433/19
Возраст больных, годы, Ме [25%; 75%]	31,5 [24; 41]
Возраст начала болезни, годы, Ме [25%; 75%]	19,5 [15; 23]
Длительность болезни, годы, Ме [25%; 75%]	11,5 [7; 18]
Начало болезни до 16 лет, n (%)	67 (14,8)
Аксиальная форма АС, n (%)	234 (51,7)
Периферический артрит, n (%)	218 (48,3)
Коксит, n (%)	208 (46,0)

выделить следующие симптомокомплексы, которые были расценены как ВП и подвергнуты дальнейшему анализу:

- увеит;
- поражение аорты и клапанов сердца, нарушение проводимости;
- ВЗК;
- псориаз;
- нефрит.

Оказалось, что какое-либо из перечисленных ВП за период болезни отмечалось у 218 (48%) из 452 пациентов: у 140 (30%) это был увеит, у 61 (13,4%) — нарушение сердечной проводимости, у 17 (3,7%) — псориаз, у 16 (3,5%) — ВЗК, у 16 (3,5%) — нефрит, у 71 (41,2%) из 172 пациентов, которым выполнена ЭхоКГ, — изменения аорты и клапанов сердца.

Таким образом, в структуре ВП преобладали увеит и поражение сердца (изменения аорты и клапанов сердца, нарушение проводимости), которые подверглись более детальному анализу; доля других ВП (псориаз, ВЗК, нефрит) составила менее 4%.

Для оценки взаимосвязи ВП с другими клиническими проявлениями АС были сопоставлены две группы больных — с ВП (n=218) и без ВП (n=234), у которых сравнивали следующие показатели: возраст начала АС, наличие HLA-B27, артрита периферических суставов, артрита тазобедренных суставов, энтезита, синдесмофитов, величину индексов BASDAI, СОЭ. Кроме того, в этих двух группах сопоставляли количество пациентов, у которых на протяжении болезни отмечались лихорадка, анемия, обусловленные основным заболеванием, а также проводилось лечение с использованием системных глюкокортикоидов (ГК) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерных программ Statistika 6 и Microsoft Office Excel 2007. При статистическом анализе проводилось сравнение исследуемых показателей в разных группах. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин и стандартных отклонений. Данные, не имеющие нормального распределения, выражали в виде медианы (Ме [25-й и 75-й процентиля]). Достоверность различий определяли с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных АС с ВП и без ВП (n=452)

Показатель	Пациенты с ВП (n=218)	Пациенты без ВП (n=234)
Мужчины/женщины, n	174/44	189/45
Возраст больных, годы (M±δ)	35,3±23,5*	34,1±21,0*
Возраст начала болезни, годы (M±δ)	20,1±7,7*	21,6±7,9*
Начало болезни до 16 лет, n (%)	32 (14,6)	35 (14,9)
Длительность болезни, годы (M±δ)	16,9±10,1*	12,8±9,9*
HLA-B27, n (%)	212 (97,2)	221 (94,4)
Периферический артрит, n (%)	148 (67,8)**	70 (33,2)**
Коксит, n (%)	96 (46,2)	112 (53,8)
Энтезит, n (%)	164 (75,2)	168 (71,8)
Синдесмофиты в шейном отделе позвоночника, n (%)	65(29,8)	78 (33,3)
Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, n (%)	117 (53,7)	139 (59,4)
Лихорадка, n (%)	34 (15,6)**	12 (5,1)**
Анемия, n (%)	58 (26,6)**	26(11,1)**
BASDAI ≥4, n (%)	159 (72,9)	146 (62,4)
СОЭ (мм/ч) , M±?	27,7±13,4*	23,6±14,8*
Терапия ГИБП и/или системными ГК, n (%)	121(55,5)**	58(24,8)**

*Приведены средние величины и стандартные отклонения.

**Различия достоверны (p<0,0001).

Результаты. При сравнении различных характеристик АС в двух группах больных оказалось, что обе группы сопоставимы по полу, возрасту начала болезни на момент наблюдения, длительности АС. Частота обнаружения HLA-B27 также существенно не различалась в обеих группах.

При сопоставлении клинических параметров АС установлено достоверно более частое наличие периферического артрита у пациентов с ВП по сравнению с пациентами без ВП: 148 (67,8%) и 70 (33,2%) соответственно (p<0,0001). Количество больных с кокситом, энтезитом, синдесмофитами в шейном и поясничном отделах позвоночника в обеих группах достоверно не различалось (табл. 2).

Хотя по величине СОЭ и индекса BASDAI достоверных различий между группами не выявлено, у пациентов с ВП достоверно чаще наблюдались признаки, характеризующие высокую воспалительную активность: лихорадка, анемия, а также назначение противовоспалительной терапии с применением ГИБП или системных ГК.

В группе ВП 80 (36,7%) из 218 пациентов получали ГИБП в связи с высокой воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной противовоспалительной терапии, а 57 (26,1%) — системные ГК в виде пульс-терапии или длительного перорального приема. При

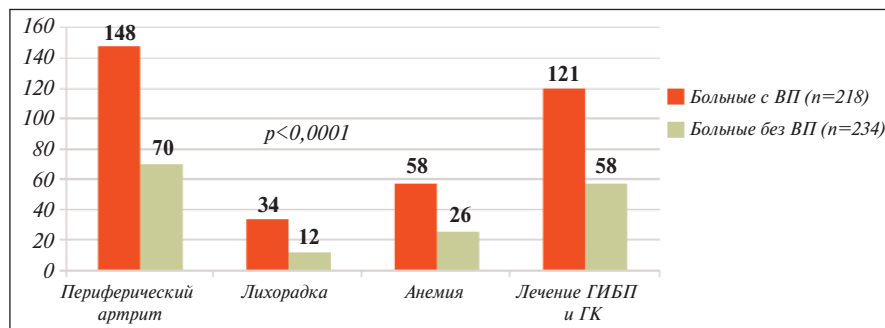


Рис. 1. Число больных с периферическим артритом, лихорадкой, анемией, потребностью в ГИБП и ГК в группах с ВП и без ВП

этом 16 (7,3%) больных использовали и ГК, и ГИБП последовательно или одновременно. Различия между больными с ВП и без ВП представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Следующие клинические примеры демонстрируют взаимосвязь ВП с активным течением спондилита и артрита у больных АС.

Клиническое наблюдение 1

Больной О., 39 лет, поступил в клинику НИИР им. В.А. Наensoвой с жалобами на боль воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника, области крестца и ягодиц, боль и припухание в левом коленном, голеностопных суставах, III проксимальном межфаланговом суставе (ПМФС) правой кисти.

Из анамнеза известно, что боль в спине в ночное время и утренняя скованность беспокоят около 15 лет, в связи с чем

пациент периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В течение последних 5 лет — увеит (иридоциклит), рецидивирующий в среднем 1 раз в год, с поочередным поражением глаз. 3 мес назад, после носоглоточной инфекции, появились боль и припухание в левом коленном, голеностопных суставах, III ПМФС правой кисти, усилилась боль в позвоночнике, отмечалось повышение температуры до 38 °С. Прием НПВП в полных терапевтических дозах существенного эффекта не давал, внутрисуставные инъекции ГК вызвали кратковременное улучшение.

При госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой: температура тела — 37,8 °С, бледность кожных покровов. Сглаженность поясничного лордоза. Ограничение подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника: повороты шеи — 60°, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника — 10 см. Деформация левого коленного, правого голеностопного, III ПМФС правой кисти за счет синовита. Физикальное обследование внутренних органов патологических изменений не выявило. Индекс BASDAI — 8,0.

Анализ крови: Hb 92 г/л, СОЭ 62 мм/ч, СРБ 125,0 мг/л, HLA-B27.

ЭхоКГ: уплотнение створок аортального клапана, краевое уплотнение створок митрального клапана (рис. 2).

Рентгенограмма таза: двусторонний сакроилиит III стадии, сужение щелей тазобедренных суставов (рис. 3).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) КПС и поясничного отдела позвоночника: признаки хронического сакроилиита и активного воспаления в левом КПС, хронического спондилита (рис. 4).

Другие исследования, в том числе биохимическое исследование крови, анализ мочи, бактериологическое исследование синовиальной жидкости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, клинически значимых изменений не выявили.

В стационаре назначены трехкратное внутривенное капельное введение метилпреднизолона 500 мг, повторные внутрисуставные введения ГК, начато лечение метотрексатом 15 мг/нед, метилпреднизолоном 8 мг/сут внутрь, НПВП. В результате терапии состояние пациента улучшилось, нормализовалась температура тела, регрессировал синовит, уменьшилась боль в позвоночнике.

При контрольном визите в НИИР им. В.А. Насоновой через 3 мес отмечены стабилизация состояния, уменьшение боли в позвоночнике и проявлений периферического артрита, BASDAI — 3,6. В анализе крови: Hb 118 г/л, СОЭ 23 мм/ч, СРБ 18 мг/л.

У данного пациента наряду с активным спондилитом наблюдались поражение периферических суставов, ВП (рецидивирующий увеит, уплотнение клапанов сердца). Заболевание протекало с высокой клинико-лабораторной активностью, лихорадкой, анемией, потребовало применения системных ГК.

Клиническое наблюдение 2

Больной Р., 72 лет, впервые обратился в НИИР им. В.А. Насоновой в возрасте 70 лет с жалобами на боль и припухание в суставах стоп и голеностопных суставах, пятках, боль в правом тазобедренном суставе.

Из анамнеза известно, что с 15 лет отмечались артриты суставов ног, с 37 лет — эпизоды увеита 3–4 раза в год, с поочередным поражением глаз. Последнее обострение увеита было в возрасте 66 лет. Изменения в сердце впервые выявлены



Рис. 2. ЭхоКГ больного О., 39 лет. Уплотнение створок аортального клапана (стрелка)



Рис. 3. Рентгенограмма таза больного О., 39 лет. Сакроилиит III стадии (стрелка)



Рис. 4. МРТ КПС больного О., 39 лет. Активный сакроилиит (стрелка)

в 45 лет, когда появились приступы Морганьи—Адамса—Стокса и были диагностированы полная атриовентрикулярная блокада, а также сочетанный митрально-аортальный порок

сердца с преобладанием аортальной недостаточности. Проведено протезирование аортального клапана (АК), установлен электрокардиостимулятор (ЭКС). В течение последних 6–7 лет отмечаются артриты суставов стоп, голеностопных суставов, ускорение СОЭ до 60 мм/ч. В 2009 г., в 70 лет, при обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой выявлены HLA-B27, двусторонний сакроилиит IV стадии, синдесмофиты в позвоночнике, диагностирован АС. Назначено лечение сульфасалазином 2 г/сут, преднизолоном 15 мг/сут, НПВП. На фоне снижения дозы преднизолона возникали рецидивы артритов голеностопных суставов, мелких суставов левой стопы, боль в правом тазобедренном суставе, пяточных костях.

При повторной госпитализации в НИИР им В.А. Насоновой через 2 года определялись артриты голеностопных суставов, больше левого, 2–4-го плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов левой стопы, сглаженность шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Расстояние «козелок – стена» – 19 см, тест Шобера – 4 см, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника – 5–6 см, экскурсия грудной клетки – 2 см, расстояние между лодыжками – 75 см. Индекс BASDAI – 6,8.

При аускультации выявлялись ритм ЭКС, мелодия аортального протеза, ослабление I тона и систолический шум продолжительностью 2/3 систолы на верхушке сердца и по левому краю грудины, акцент II тона, частота сердечных сокращений – 64 в минуту, АД – 127/80 мм рт. ст.

Анализ крови: СОЭ – 46 мм/ч, СРБ – 112 мг/л.

Рентгенограмма таза: двусторонний сакроилиит IV стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, субхондральный склероз и эрозии в области симфиза.

Рентгенограммы пяточных костей: выраженный гиперостоз, остеосклероз, единичные кисты в местах прикрепления связок к нижним пяточным буграм, в области прикрепления ахиллова сухожилия справа.

Рентгенограмма стоп: мягкие ткани утолщены, распространенный и околосуставной остеопороз, кистовидные просветления в головках плюсневых костей, эрозии в I-м межфаланговом суставе справа, сужение щелей многих суставов.

Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника: множественные синдесмофиты.

ЭхоКГ: уплотнение и расширение аорты (корень – 43 мм, восходящий отдел – 32 мм), протез АК, элементы протеза кальцинированы, регургитации нет, аортальный стеноз не выявлен. Уплотнение створок митрального клапана, кальциноз кольца, регургитация I-й степени. Кардиостимулятор. Дилатация обоих предсердий. Гипертрофия левого желудочка.

УЗИ тазобедренных суставов: справа – небольшая нечеткость головки бедренной кости, количество жидкости справа – 8,3 мм, слева – 7,9 мм. В местах прикрепления сухожилий – выраженный отек и утолщение, неровность контуров бедренного вертела.

Поставлен диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, двусторонний коксит, эрозивный периферический артрит, энтезит, ВП – рецидивирующий увеит, атриовент-

рикулярная блокада 3-й степени с имплантацией ЭКС, сочетанный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности, протезирование АК, активность высокая, функциональная недостаточность 2-й степени.

Назначены сульфасалазин 2,0 г/сут, НПВП, внутрисуставное введение ГК, что привело к небольшой положительной динамике в виде уменьшения выраженности артрита и боли в суставах стоп, однако сохранялись выраженные энтезопатии стоп, боль в тазобедренных суставах, высокая воспалительная активность, в связи с чем инициирована генно-инженерная терапия – этанерцепт 50 мг/нед подкожно. Достигнута клиничко-лабораторная ремиссия.

Эта история болезни демонстрирует не только тяжелое поражение сердца, приведшее к необходимости протезирования клапана и имплантации ЭКС, но и активный артрит, коксит, рецидивирующий увеит. В связи с высокой воспалительной активностью пациенту назначено лечение ГК и ингибитором фактора некроза опухоли α .

Обсуждение. Вопрос о корреляции течения ВП и воспаления опорно-двигательного аппарата при АС остается дискуссионным. Хотя во многих публикациях высказывается мнение об отсутствии связи между течением ВП и активностью спондилита и артрита, наши данные показывают, что ряд параметров активности и тяжести АС соотносится с ВП.

Анализ 218 пациентов с ВП продемонстрировал, что у большинства из них (67,8%) во время наблюдения выявлялись высокие показатели лабораторной активности (СОЭ, СРБ), у половины (49,5%) – высокий уровень BASDAI. Хотя уровень BASDAI и СОЭ достоверно не различались у больных с ВП и без них, наличие ВП при АС достоверно чаще сопровождалось лихорадкой и анемией. Кроме того, у больных с ВП достоверно чаще наблюдался артрит периферических суставов, что является свидетельством генерализации воспалительного процесса с внеаксиальными поражениями.

Показателем тяжести заболевания является также потребность в активном противовоспалительном лечении. Из 218 больных с ВП 121 (55,5%) потребовалась терапия ГИБП или системными ГК, из них 16 (7,3%) получали и ГК, и ГИБП, что было достоверно больше, чем в группе без ВП.

При этом обострения увеита или ВЗК не всегда совпадали по времени с обострением спондилита или артрита. Что касается активного аортита или вальвулита, то их сложно верифицировать, поэтому судить о том, соотносятся ли они с обострением спондилита/артрита, в большинстве случаев невозможно.

Выводы. Воспалительный процесс, развивающийся при АС, охватывает наряду с опорно-двигательным аппаратом и другие структуры (глаза, сердце, кожу, кишечник), поражение которых может манифестировать в разное время, при этом нередко наблюдается сочетание этих проявлений. ВП связаны с воспалительной активностью и тяжестью болезни. Таким образом, ВП у больных АС ассоциированы с периферическим артритом и показателями воспалительной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis.* 2007 Aug;66(8):1072-7. Epub 2007 Jan 29. doi: 10.1136/ard.2006.064543.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med.* 2011 Dec;22(6):554-60. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.006. Epub 2011 Jul 13.
3. Zarco P, Gonzalez C, Rodriguez de la Serna A, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Rheumatol Clin.* 2015 Mar-Apr;11(2):83-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003. Epub 2014 Nov 11.
4. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582. Epub 2013 Sep 2.
5. Yang P, Wang H, Zhang Z, et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2005 Jun;41(6):515-8.
6. Gouveia E, Elmann D, Morales M. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Oct;52(5):742-56. doi: 10.1590/S0482-50042012000500009.
7. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population. *Clin Rheumatol.* 2006 Feb;25(1):24-9. Epub 2005 Oct 25.
8. Ljung L, Sundström B, Smeds J, et al. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis-a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2017 Nov 8. doi: 10.1007/s10067-017-3894-0. [Epub ahead of print].
9. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, et al. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1397-404.
10. Przepiera-Bezak H, Peregud-Pogorzelska M, Brzosko M. Activity of the disease and selected echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Pol Merkur Lekarski.* 2006 Mar;20(117):296-8.
11. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Mar-Apr;34(2):214-21. Epub 2016 Feb 2.
12. Richette P, Tubach F, Breban M, et al. Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):566-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201610. Epub 2012 Jun 7.
13. Peeters AJ, van den Wall Bake AW, van Dalsen AD, Westedt ML. Relation of microscopic haematuria in ankylosing spondylitis to circulating IgA containing immune complexes. *Ann Rheum Dis.* 1988 Aug;47(8):645-7.
14. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
15. 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:iii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
16. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation.* 1973 Nov;48(5):1014-27.
17. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Москва: Видар; 1999. 491 с. [Feigenbaum Kh. *Ekhokardiografiya* [Echocardiography]. Moscow: Vidar; 1999. 491 p.]

Поступила 10.01.2018

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

Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии

Гусева И.А.¹, Годзенко А.А.², Разумова И.Ю.³

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ³119021, ул. Россолимо, 11А

Передний увеит (ПУ) и анкилозирующий спондилит (АС) ассоциированы с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Предшествующие генетические исследования, выполненные в различных популяциях, продемонстрировали и другие генетические ассоциации, в том числе HLA, как общие, так и различные для ПУ и АС.

Цель исследования — изучение взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия спондилоартрита (SpA).

Пациенты и методы. Использованы данные типирования антигенов HLA класса I у пациентов, направленных офтальмологами для обследования в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, а также предыдущие базы данных больных АС. Ретроспективно в исследование включено две группы больных ПУ: 1-я группа — 52 пациента с подтвержденным диагнозом SpA (ПУ + SpA), 2-я группа — 96 пациентов, у которых имелись другие формы ПУ (у 52 — идиопатический ПУ, у 29 — вирусные увеиты, у 2 — рассеянный склероз, у 2 — токсоплазмоз, у 1 — саркоидоз, у 1 — туберкулез, у 3 — хламидиоз, у 2 — болезнь Бехчета, у 3 — ювенильный хронический артрит, у 1 — гетерохромный циклит Фукса). Контрольную группу составили 150 здоровых тест-доноров. Анализ распределения HLA-антигенов класса I (локусы A, B, Cw) проведен при сравнении двух групп пациентов с ПУ, а также каждой группы пациентов с контролем.

Результаты. Антиген HLA-B27 в группе больных ПУ + SpA выявлен в 96,1% случаев, в группе пациентов с ПУ — в 40,6%, в контроле — в 7,3%. При наличии в генотипе больного B27 риск (отношение шансов, ОШ) развития совместной патологии (ПУ + SpA) составил 315,9 (95% доверительный интервал, ДИ 61,9–2176,7), $p < 0,0000001$; риск развития ПУ — 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4), $p < 0,000001$. Среди антигенов локуса C выявлена высокая частота антигена Cw2 у больных ПУ + SpA и ПУ в сравнении с контролем (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ + SpA в сравнении с контролем — $p < 0,000001$, ПУ в сравнении с контролем — $p < 0,00001$. Такое значительное повышение частоты носительства антигена Cw2 в двух группах больных с высокой встречаемостью антигена B27 закономерно вследствие явления неравновесного сцепления, в том числе для антигенов B27 и Cw2. Частота антигена Cw7 была достоверно ниже в группе ПУ + SpA при сопоставлении с контролем: 12,8 и 38,7% ($p = 0,002$). В группе ПУ без SpA встречаемость этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ + SpA.

Выводы. Анализ распределения HLA-антигенов класса I подтвердил связь антигена B27 с ПУ в российской популяции. Ассоциации с другими антигенами, кроме Cw2, не выявлены. Антиген Cw7 может играть протективную роль в отношении SpA, так как у больных ПУ частота этого гена не снижена в сравнении с контролем.

Ключевые слова: передний увеит; спондилоартрит; HLA класса I.

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Для ссылки: Гусева ИА, Годзенко АА, Разумова ИЮ. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии. Современная ревматология. 2018;12(1):20–25.

Histocompatibility HLA class I in anterior uveitis patients with and without spondyloarthritis

Guseva I.A.¹, Godzenko A.A.², Razumova I.Yu.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ³11A, Rossolimo St., Moscow 119021

Anterior uveitis (AU) and ankylosing spondylitis (AS) are associated with histocompatibility human leukocyte antigen (HLA)-B27. Previous genetic studies conducted in different populations have also demonstrated other genetic associations, including HLA, both general and individual ones for AU and AS.

Objective: to investigate the association of HLA class I with AU depending on the presence or absence of spondyloarthritis (SpA).

Patients and methods. The investigators used the data of HLA class I typing in the patients referred by ophthalmologists for examination

to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, as well as the previous databases of patients with AS. The investigation included retrospectively two groups of patients with AU: 1) 52 patients with a confirmed diagnosis of SpA (AU + SpA); 2) 96 patients who had other types of AU (idiopathic AU (n=52), viral uveitis (n=29), multiple sclerosis (n=2) toxoplasmosis (n=2), sarcoidosis (n=1), tuberculosis (n=1), chlamydiasis (n=3), Behcet's disease (n=2), juvenile chronic arthritis (n=3), and Fuchs' heterochromic cyclitis (n=1). A control group consisted of 150 healthy test donors. The distribution of HLA class I (A, B, and Cw) was analyzed when comparing the two groups of patients with AU and each control patient group.

Results. HLA-B27 was detected in 96.1% of cases in the AU + SpA group, in 40.6% in the AU group, and in 7.3% in the controls. In HLA-27-positive patients, the risk (odds ratio (OR) for joint disease (AU + SpA) was 315.9 (95% confidence interval (CI), 61.9–2176.7); $p < 0.0000001$; the risk for AU was 8.7 (95% CI, 3.9–19.4); $p < 0.000001$. The HLA-C-locus antigens showed a high incidence of Cw2 antigen in patients with AU + SpA and in those with AU compared to the controls (64.0, 36.3, and 10.0%, respectively): AU + SpA versus the controls ($p < 0.000001$), AU versus the controls ($p < 0.00001$). In the two groups of patients with a high HLA-B27 frequency, this substantially higher rate of Cw2 antigen carriage was natural due to the non-equilibrium coupling phenomenon, including that for B27 and Cw2 antigens. The rate of Cw7 antigen was significantly lower in the AU + SpA group versus the controls: 12.8 and 38.7% ($p = 0.002$). In the group of AU patients without SpA, the rate of this antigen did not differ significantly from that in the control and AU + SpA groups.

Conclusion. The analysis of the distribution of HLA class I confirmed the association of B27 antigen with AU in the Russian population. There were no associations with other antigens other than Cw2. Cw7 antigen can play a protective role against SpA, since the frequency of this gene was not lower in AU patients compared to the controls.

Keywords: anterior uveitis; spondylarthritis; HLA class I.

Contact: Alla Aleksandrovna Godzenko; alla1106@mail.ru

For reference: Guseva IA, Godzenko AA, Razumova IYu. Histocompatibility HLA class I in anterior uveitis patients with and without spondylarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):20–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-20-25>

Хорошо известно, что передний увеит (ПУ) и анкилозирующий спондилит (АС) ассоциированы с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Связь увеита, АС и HLA-B27 широко обсуждается в литературе с 70-х годов XX в. [1].

Пациенты с АС, имевшие в течение болезни хотя бы одну атаку увеита, почти всегда B27-позитивны. Более того, имеются данные о гомозиготности больных АС с увеитом по HLA-B27-антигену [2]. В исследовании P.C. Robinson и соавт. [2], включавшем большие группы пациентов с увеитом в сочетании с АС и без такового, продемонстрирован вклад гомозиготности по B27-антигену в развитие увеита: у гетерозигот относительный риск (ОР) развития ПУ составил 66,8% (95% доверительный интервал, ДИ 66,7–67,0), у гомозигот – 130,6 (95% ДИ 130,1–131,1). Таким образом, наличие двух аллелей B27 увеличивает риск ПУ почти в 2 раза по сравнению с носительством одного такого аллеля. При этом частота увеита у больных с клинически манифестным АС выше, чем у их B27-позитивных родственников с субклиническим сакроилиитом или без него, что свидетельствует о более тесной ассоциации ПУ с АС, чем с HLA-B27 [3–5].

Почему именно HLA-B27 связан с увеитом? Отвечая на этот вопрос, J.T. Rosenbaum [6] попытался объяснить механизм, посредством которого этот антиген включается в патогенез болезни. Опираясь на предшествующие генетические, бактериологические, иммунологические исследования, автор приходит к выводу, что HLA-B27 модифицирует кишечную флору: имея в своей структуре последовательности аминокислот, идентичные некоторым грамотрицательным бактериям, в том числе клебсиеллам, HLA-B27 способен влиять на микробиом кишечника человека, что может изменять иммунный ответ организма с развитием как спондилита, так и увеита.

Однако примерно в половине случаев риск возникновения АС связан с наличием HLA-B27. В то же время, несмотря на важность этого гена для манифестации и АС, и увеита,

та, другие гены также могут определять, в каких случаях при наличии B27 разовьется заболевание или его отдельные проявления. В связи с этим в ряде работ, выполненных в разных популяциях, предприняты попытки идентификации генов, в том числе HLA-комплекса, ассоциированных с увеитом при АС. Так, для B27-позитивных пациентов с ПУ и АС была продемонстрирована связь с HLA-A2, которая предположительно объяснялась неравновесным сцеплением этих генов [7, 8].

По данным Е.А. Дроздовой и соавт. [9], HLA-B35 ассоциирован с двусторонним поражением глаз, A2 и B8 – с поражением задних отделов глаза, а A10, B5, B10 и B13, напротив, имеют протективное значение в отношении развития увеита при ревматических заболеваниях.

Е.М. Пожарицкая и соавт. [10] демонстрировали связь увеита с HLA-B35, причем наличие этого антигена было связано с агрессивным течением увеита. В разных исследованиях выявлены также ассоциации ПУ с HLA-A29, A30, B8, B60, DR8, DQB1:05, DRB1:0103 [2, 11–15].

В ряде работ показано, что в патологический процесс, приводящий к развитию увеита, может быть вовлечен *MIC A* – ген главного комплекса гистосовместимости, расположенный на коротком плече 6 хромосомы рядом с локусом В и отличающийся высоким полиморфизмом. Этот ген в большом числе случаев присутствует у пациентов с ПУ, как позитивных, так и негативных по B27, а также у пациентов с язвенным колитом и псориазом [16, 17].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многообразии важных генетических локусов, помимо B27, одни из которых в сцеплении с B27 инициируют развитие увеита, а другие, напротив, играют протективную роль в отношении этого заболевания.

У больных ПУ, обследованных в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), мы проанализировали ассоциации ПУ с антигенами HLA класса I.

Цель исследования — оценка взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов спондилоартрита (СпА).

Пациенты и методы. В исследование включено 148 пациентов с ПУ. 15 из этих пациентов с достоверным АС, соответствующим Нью-Йоркским диагностическим критериям, и увеитом в анамнезе ранее наблюдались в НИИР им. В.А. Насоновой [18]. Остальные 133 пациента были направлены в НИИР им. В.А. Насоновой офтальмологами для обследования и уточнения этиологии увеита. У всех пациентов имелся передний увеит (иридоциклит), клинически проявлявшийся болью в глазу, фотофобией, слезотечением, затуманиванием зрения, конъюнктивальной инъекцией. Пациентов с задним увеитом (хориоретинит, нейроретинит), промежуточным увеитом (парспланит) в исследовании не включали.

Для выяснения природы увеита тщательно изучали данные медицинской документации и анамнеза. Особое внимание уделяли проявлениям, характерным для АС и других СпА. Учитывали семейный анамнез по псориазу, воспалительным заболеваниям глаз, кишечника (ВЗК), хроническим воспалительным заболеваниям позвоночника и суставов. При расспросе и обследовании пациентов целенаправленно выявляли следующие признаки: воспалительную боль в спине, энтезит (особенно пяточных костей), дактилит («сосискообразная» деформация пальца), псориатическое поражение кожи и ногтей, артрит (преимущественно асимметричное поражение суставов нижних конечностей). Воспалительная боль в спине определялась на основании следующих признаков: боль в спине продолжительностью не менее 3 мес, начало боли в возрасте до 40 лет, постепенное начало боли, уменьшение боли после физических упражнений, усиление боли во время отдыха, ночная боль, уменьшающаяся после пробуждения [19]. С целью выявления ВЗК и воспалительных заболеваний урогенитального тракта пациентов консультировали уролог, гинеколог, проктолог; выполняли колоноскопию, исследование соскоба из

уретры или цервикального канала на хламидии, копрокультуры для определения носительства бактерий кишечной группы (йерсинии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы). Микробиологические исследования проводили в Федеральном научно-исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Кроме того, пациентам выполняли серологические и кожные тесты на наличие инфекций, которые могут быть этиологическими факторами увеита (токсоплазмоз, туберкулез, вирус герпеса, цитомегаловирус). При необходимости больных направляли в специализированные учреждения (Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Городской центр по токсоплазмозу).

Всем больным выполняли рентгенографию таза, грудной клетки. Если отсутствовали рентгенологические признаки сакроилиита, но имелись клинические симптомы СпА, проводили магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных суставов.

Всем 148 больным ПУ (133 пациента, направленных офтальмологами, и 15 пациентов из предыдущих баз данных) осуществляли типирование антигенов HLA класса I в лаборатории генетики НИИР им. В.А. Насоновой стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием антисывороток ЗАО «Гисанс».

Ретроспективно пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 52 пациента, у которых по результатам обследования диагностирован СпА (ПУ + СпА), у 38 из них был АС, у 14 — нерентгенологический спондилоартрит (нСпА). Медиана возраста больных этой группы составила 31 (27–38) [19; 70] год. Во 2-ю группу включено 96 пациентов с другими формами ПУ (ПУ без СпА), у 52 из которых был идиопатический ПУ, у 29 — вирусные увеиты, у 2 — рассеянный склероз, у 2 — токсоплазмоз, у 1 — саркоидоз, у 1 — туберкулез, у 3 — хламидиоз, у 2 — болезнь Бехчета, у 3 — ювенильный хронический артрит, у 1 — гетерохромный циклит Фукса. Медиана возраста больных 2-й группы составила 37 (27–47) [19; 65] лет. В контрольную группу вошли

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ПУ (n=148)*

Показатель	1-я группа (ПУ + СпА; n=52)	2-я группа (ПУ; n=96)
Мужчины/женщины, n	34/18	30/66
Возраст на момент обращения, годы (Me [25%; 75%])	31 [27; 38]	37 [27; 47]
Идиопатический передний увеит		52 (54,2)
Вирусные увеиты		29 (30,2)
Рассеянный склероз		2 (2,1)
Токсоплазмоз		2 (2,1)
Хламидиоз		3 (3,1)
Саркоидоз		1 (1,1)
Туберкулез		1 (1,1)
Болезнь Бехчета		2 (2,1)
Ювенильный хронический артрит		3 (3,1)
Гетерохромный циклит Фукса		1 (1,1)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как n (%).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Распределение HLA-антигенов у больных ПУ с СпА (АС и нАксСпА) и ПУ без СпА

HLA-антигены	антиген, n (%) ПУ + СпА (n=52)	ген	антиген, n (%) ПУ (n=96)	Частота антиген, n (%) ген	антиген, n (%) контроль (n=150)	ген	ОШ (95% ДИ)	p
A1	11 (21,2)	0,12	17 (17,7)	0,10	35 (23,4)	0,1248	1,25 (0,5–2,9)	>0,05
A2	34 (65,4)	0,41	40 (41,6)	0,23	74 (49,3)	0,2880	2,6 (1,3–5,3)	>0,05
A3	8 (15,3)	0,05	21 (21,9)	0,12	36 (24,0)	0,1282	0,6 (0,3–1,5)	>0,05
A9	12 (25,0)	0,12	26 (27,0)	0,15	33 (22,0)	0,1168	0,8 (0,4–1,8)	>0,05
A23	5 (9,6)	0,05	12 (12,5)	0,067	6 (4,0)	0,0202		
A24	7 (13,5)	0,07	14 (14,5)	0,076	27 (18,0)	0,0945		
A10	5 (9,6)	0,05	19 (19,7)	0,11	27 (18,0)	0,0945	0,4 (0,2–1,2)	>0,05
A11	3 (5,7)	0,04	6 (6,2)	0,03	17 (11,3)	0,0582	0,9 (0,2–3,8)	>0,05
A19	5 (9,6)	0,05	21 (21,8)	0,12	34 (22,7)	0,1208	0,4 (0,1–1,0)	>0,05
A25	0	0	2 (2,1)	0,011	11 (7,3)	0,0372	0,27 (0,04–1,33)	>0,05
A28	3 (5,7)	0,04	5 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	1,1 (0,2–4,8)	>0,05
B5	5 (9,6)	0,05	11 (11,5)	0,06	23 (15,3)	0,0797	0,8 (0,3–2,5)	>0,05
B7	9 (17,3)	0,09	11 (11,5)	0,06	32 (21,3)	0,1127	1,6 (0,6–4,1)	0,1
B8	5 (9,6)	0,05	11 (11,5)	0,06	20 (13,3)	0,0689	0,8 (0,3–2,5)	0,05
B12	3 (5,7)	0,04	10 (10,4)	0,05	24 (16,0)	0,0835	0,5 (0,1–2,0)	0,1
B13	4 (7,7)	0,04	14 (14,6)	0,08	15 (10,0)	0,0513	0,5 (0,2–1,9)	>0,05
B14	2 (3,8)	0,02	4 (4,2)	0,02	10 (6,7)	0,0341	0,9 (0,2–5,2)	>0,05
B15	1 (1,9)	0,02	7 (7,3)	0,04	18 (12,0)	0,0619	0,2 (0,01–1,0)	0,03* p _{cont} >0,05
B16	5 (9,6)	0,05	3 (3,1)	0,02	13 (8,7)	0,0445	3,3 (0,7–14,3)	>0,05
B17	5 (9,6)	0,05	8 (8,3)	0,04	12 (8,0)	0,0408	1,4 (0,4–3,8)	>0,05
B18	3 (5,7)	0,04	7 (7,3)	0,04	15 (10,0)	0,0513	0,8 (0,2–3,1)	>0,05
B21	2 (3,8)	0,02	1 (1,04)	0,01	8 (5,3)	0,0258	3,8 (0,3–42,9)	>0,05
B22	0	0	2 (2,08)	0,01	7 (4,7)	0,0238		>0,05
B27	50 (96,1)	0,8	39 (40,6)	0,22	11 (7,3)	0,0372	315,9 (61,9–76,7)*, 8,7 (3,9–19,4)**	<0,00001* <0,00001** <0,01***
B35	5 (9,6)	0,05	16 (16,7)	0,09	30 (20,0)	0,1056	0,5 (0,2–1,3)	>0,05

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

HLA-антигены	антиген, n (%) ПУ + SpA (n=52)	ген	Частота антиген, n (%) ПУ (n=96)	ген	антиген, n (%) контроль (n=150)	ген	ОШ (95% ДИ)	p
B37	0	0	2 (2,08)	0,01	4 (2,7)	0,0136		>0,05
B40	2 (3,8)	0,02	14 (14,6)	0,08	18 (12,0)	0,0619	0,3 (0,04–0,4)	>0,05
B41	0	0	5 (5,2)	0,03	3 (2,0)	0,0101		>0,05
B47	0	0	0	0	1 (0,7)	0,0035		>0,05
ПУ + SpA (n=39)			ПУ (n=77)		контроль (n=150)			
Cw1	8 (20,5)	0,11	4 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	2,96 (1,0–8,7)*	0,037* 0,02*** p _{corr} >0,05
Cw2	25 (64,1)	0,4	28 (36,3)	0,2	15 (10,0)	0,0513	16,07 (6,4–41,1)* 5,14 (2,4–11,1)**	0,0005* 0,0005**
Cw3	2 (5,1)	0,03	12 (15,6)	0,08	32 (21,3)	0,1129	0,19 (0,03–0,91)*	0,018* p _{corr} >0,05
Cw4	8 (20,5)	0,11	13 (16,9)	0,09	34 (22,7)	0,1208	0,88 (0,34–2,24)	>0,05
Cw5	1 (2,6)	0,01	3 (3,9)	0,02	18 (12,0)	0,0619	0,19 (0,0–1,44)	>0,05
Cw6	6 (15,3)	0,08	20 (25,9)	0,14	26 (17,3)	0,0906	0,86 (0,29–2,45)	>0,05
Cw7	5 (12,8)	0,07	21 (27,2)	0,15	58 (38,7)	0,2171	0,23 (0,08–0,67)*	0,002*

Примечание. * – различия между группой ПУ + SpA и контрольной группой; ** – различия между группой ПУ и контрольной группой; *** – различия между группой ПУ + SpA и группой ПУ.

150 здоровых тест-доноров [20]. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, однако в группе ПУ + SpA преобладали мужчины, а в группе без SpA – женщины.

Для анализа распределения HLA-антигенов класса I (локусы A, B, Cw) проводили сравнение двух групп пациентов с ПУ, а также каждой группы пациентов с контролем. Статистическая обработка данных (определение достоверности различий с использованием двустороннего точного критерия Фишера, отношения шансов, ОШ, 95% доверительного интервала, ДИ) проведена с помощью статистической программы Statistica 6. Вычисляли скорректированный коэффициент корреляции (p_{corr}) путем умножения величины точного критерия Фишера (p_{Fisher}) на количество исследованных аллелей.

Результаты. Распределение HLA-антигенов класса I у больных SpA (АС и nAcSpA) с ПУ и ПУ без SpA представлено в табл. 2. В группе ПУ + SpA HLA-B27 выявлен у 96,1% (у 50 из 52) пациентов, в группе ПУ без SpA – у 40,6% (у 39 из 96), в контрольной группе – у 7,3% (у 11 из 150). При наличии в генотипе больного B27 риск (ОШ) развития совместной патологии (ПУ + SpA) составил 315,9 (95% ДИ 61,9–2176,7), p<0,0000001; риск развития ПУ – 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4), p<0,000001. Среди антигенов локуса C выявлена высокая частота антигена Cw2 в группе ПУ + SpA и группе ПУ в сравнении с контролем (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ + SpA при сопоставлении с контролем – p<0,000001, ПУ при сопоставлении с контролем – p<0,00001. Отмечена тенденция к повышению частоты антигена Cw1 в группе ПУ + SpA в сравнении с группой ПУ без SpA и контролем (20,5; 5,2 и 8,0% соответственно): ПУ + SpA в сравнении с контролем – p=0,037, ПУ + SpA в сравнении с ПУ – p=0,02, а также к снижению частоты антигенов B15 и Cw3 в группе ПУ + SpA в сравнении с контролем: 1,9 и 12,0% (pFisher=0,03) и 5,1 и 21,3% (p=0,018) соответственно. Однако при расчете p_{corr} достоверных различий между группами не получено. Выявление антигена Cw7 было достоверно более редким в группе ПУ + SpA в сравнении с контролем: 12,8 и 38,7% (p=0,002). В группе ПУ без SpA частота этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ + SpA.

Статистически значимых различий в частоте других антигенов класса I в группе SpA + ПУ в сравнении с группой SpA без ПУ и контролем не установлено.

Обсуждение. В данной работе обследована российская популяция пациентов с ПУ + SpA и ПУ без SpA с целью выявления генетических ассоциаций, специфичных для ПУ и общих для ПУ и SpA. В исследование не включали больных SpA без ПУ, что не позволило отдельно оценить риск для ПУ и SpA. В то же время увеит у боль-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ных СпА может дебютировать в поздние сроки болезни, поэтому выделение группы СпА без увеита представляется некорректным.

Анализ распределения антигенов HLA класса I у пациентов с ПУ показал тесную ассоциацию ПУ с HLA-B27 как в группе СпА, так и в группе без СпА, что согласуется с опубликованными данными [1–5]. При этом частота этого антигена у больных ПУ была выше по сравнению с таковой в контроле более чем в 5 раз, а при ПУ + СпА она оказалась вдвое выше, чем при ПУ без СпА. Полученные данные подтверждают связь этого антигена и с увеитом, и со спондилитом.

Кроме HLA-B27, в обеих группах ПУ выявлена статистически более высокая частота антигена Сw2. Полученные ранее данные также подтверждают связь Сw2 с увеитом, в том числе В27-ассоциированным, и со СпА [21–25].

Такое значительное повышение частоты Сw2 в двух группах больных с высокой распространенностью антигена В27 — закономерный результат явления неравновесного сцепления, в том числе для антигенов В27 и Сw2. Вместе с тем в исследовании F. Kozin и соавт. [26] частота СпА была

достоверно выше у HLA-B27-негативных, но Сw1/2-позитивных пациентов в сравнении с В27- и Сw1/2-негативными пациентами, что может свидетельствовать о самостоятельном значении этих генов в развитии СпА [26].

В группе ПУ + СпА частота Сw7 оказалась достоверно ниже в сравнении с контролем, что может свидетельствовать о протективной роли этого гена в отношении СпА, так как его встречаемость в группе ПУ без СпА была статистически значимо не ниже, чем в контроле.

Что касается других генов, в частности HLA-A2, В35, связь которых с увеитом нередко обсуждается в литературе, то мы не выявили ни позитивных, ни негативных ассоциаций их с ПУ или СпА.

Выводы. Анализ распределения HLA-антигенов класса I подтвердил связь антигена В27 с ПУ у пациентов в российской популяции. Другие ассоциации, кроме Сw2, сцепленного с В27, не установлены. Антиген Сw7 может играть протективную роль в отношении СпА, так как у пациентов с ПУ частота этого гена не снижена по сравнению с таковой в контроле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Letter: Acute anterior uveitis and HL-A 27. *Lancet*. 1974 Mar 16;1(7855):464.
2. Robinson PC, Clausuhs TA, Cortes A, et al; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, Australio-Anglo-American Spondylitis Consortium, International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, Wellcome Trust Case Control Study 2. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):140–51. doi: 10.1002/art.38873.
3. Spencer D, Hick H, Dick W. Ankylosing spondylitis - the role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens*. 1979 Nov;14(5):379–84.
4. Moller P, Vinje O, Berg K. HLA antigens, psoriasis and acute anterior uveitis in Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis). *Clin Genet*. 1982 Mar;21(3):215–21.
5. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):146–7.
6. Rosenbaum JT. Why HLA-B27? My thirty-year quest: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 29;52(10):7112–5. 7111. doi: 10.1167/iov.11-8247.
7. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1981 Mar-Apr;8(2):295–8.
8. Robinson PC, Leo PJ, Pointon JJ, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium; Australasian Osteoporosis Genetics Consortium (AOGC); Australasian Osteoporosis Genetics Consortium AOGC. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis. *Genes Immun*. 2016 Jan-Feb;17(1):46–51. doi: 10.1038/gene.2015.49. Epub 2015 Nov 26.
9. Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Дисс. докт. мед. наук. Екатеринбург; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: features of the clinic, diagnosis, immunopathogenesis and treatment. Diss. doct. med. sci. Ekaterinburg; 2006.]
10. Пожарицкая ЕМ, Трубилин АВ, Трубилин ВН. Оценка роли гена HLA В35 в детерминизме и эволюции аутоиммунных увеитов. В кн.: Тахчиди ХП, редактор. Актуальные проблемы офтальмологии. VI Всероссийская научная конференция молодых учёных. Сборник научных работ. Москва: Офтальмология; 2011. 286 с. [Pozharitskaya EM, Trubilin AV, Trubilin VN. Evaluation of the role of HLA В35 gene in the determinism and evolution of autoimmune uveitis. In: Takchidhi KhP, editor. *Aktual'nye problemy oftalmologii*. VI Vserossiiskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh. Sbornik nauchnykh rabot [Actual problems of ophthalmology. VI all-Russian scientific conference of young scientists. Collection of scientific papers]. Moscow: Oftalmologiya; 2011. 286 p.]
11. Feltkamp TE. HLA and uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990 Oct;14(5-6):327–33.
12. Ricarova R, Tesinsky P, Salficky P. HLA tying in endogenous uveitis. *Cesk Oftalmol*. 1993 Aug;49(4):240–5.
13. Monowarul Islam SM, Numaga J, et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):547–50.
14. Feltkamp TE. Non-HLA-B27 genetic factors in HLA-B27 associated diseases. *Clin Rheumatol*. 1996 Jan;15 Suppl 1:40–3.
15. Numaga J, Islam MS, Mitsui H, Maeda H. Anterior uveitis with ankylosing spondylitis and HLA. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996 Apr;100(4):292–5.
16. Goto K, Ota M, Maksymowich WP. Association between MIC A gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am J Ophthalmol*. 1998 Sep;126(3):436–41.
17. Martin TM, Kurz DE, Rosenbaum JT. Genetics of uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 Dec;16(4):555–65.
18. Van der Linden S, Valkenburg H, 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.
19. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
20. Яздовский ВВ, Воронин АВ, Алексеев ПП. HLA-генетический профиль русской популяции. Иммунология. 1998;19(2):30–2. [Yazdovskii VV, Voronin AV, Alekseev PP. HLA-genetic profile of the Russian population. *Immunologiya*. 1998; 19(2):30–2. (In Russ.)].
21. Derhaag PJ, van der Horst AR, de Waal LP, Feltkamp TE. HLA-B27+ acute anterior uveitis and other antigens of the major histocompatibility complex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Oct;30(10):2160–4.
22. Arnett FC, Hochberg MC, Bias WB. HLA-C locus antigens in HLA-B27-associated arthritis. *Arthritis Rheum*. 1978 Nov-Dec;21(8):885–8.
23. Duquesnoy RJ, Kozin F, Rodey GE. High prevalence of HLA-B27, Cw1 and Cw2 in patients with seronegative spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 1978 Jul;12(1):58–62.
24. Гусева ИА, Годзенко АА, Гусейнов НИ и др. Клинико-генетические особенности сочетанных форм серонегативных спондилоартритов. Терапевтический архив. 1997;69(5):43–6. [Guseva IA, Godzenko AA, Guseinov NI, et al. Clinical and genetic features of combined forms of seronegative spondyloarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997; 69(5):43–6. (In Russ.)].
25. Breban M. Genetic studies of spondyloarthropathies. French Spondylarthropathy Genetic Study Group. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998 Apr;149(3):142–4.
26. Kozin F, Duquesnoy R, Rodey GE, et al. High prevalence of HLA-Cw1 and Cw2 antigens in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 1978 Nov-Dec; 21(8):889–95.

Поступила 15.01.2018

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

Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца

Раскина Т.А.¹, Летаева М.В.¹, Воронкина А.В.², Малюта Е.Б.², Хрячкова О.Н.³, Барбараш О.Л.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ГАОУ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия
¹650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а; ²650991, Кемерово, ул. Николая Островского, 22/7; ³650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Развитие атеросклероза — комплексный многофакторный процесс, в котором важную роль играют маркеры формирования и резорбции костной ткани и который тесно связан с кальцификацией интимы сосудов и фиброзных бляшек.

Цель исследования — оценка связи показателей костного ремоделирования (катепсин К, С-терминальный телопептид коллагена типа I — СТХI и остеопонтин), минеральной плотности кости (МПК) и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследовании участвовали 102 мужчины с верифицированной стабильной ИБС. Оценивали данные коронарографии, денситометрии, концентрацию в крови катепсина К, остеопонтина и СТХI.

Результаты. Концентрация катепсина К и СТХI у пациентов с ИБС была достоверно выше, а концентрация остеопонтина — достоверно ниже, чем у мужчин без ИБС. Не выявлено связи уровня маркеров костного ремоделирования с вариантом поражения венечных артерий и тяжестью коронарного атеросклероза. Показано, что у больных с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX концентрация катепсина К при наличии остеопенического синдрома (ОПС) оказалась в 5,5 раза ниже, чем у больных с аналогичной тяжестью атеросклероза и нормальной МПК. Анализ уровня остеопонтина и СТХI с позиций наличия ОПС свидетельствует об отсутствии различий в зависимости как от варианта поражения коронарных сосудов, так и от его тяжести.

Выводы. Современные данные свидетельствуют о наличии общих механизмов развития двух социально значимых состояний — атеросклероза и ОП. Феномен «содружественного» развития этих заболеваний в основном изучался у женщин постменопаузального возраста. Однако сегодня ОП все чаще встречается и у мужчин, ассоциируясь с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз; остеопенический синдром; катепсин К; остеопонтин; С-терминальный телопептид коллагена типа I.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина; rassib@mail.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Летаева МВ, Воронкина АВ и др. Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2018;12(1):26–32.

Relationship between bone remodeling markers, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease

Raskina T.A.¹, Letaeva M.V.¹, Voronkina A.V.², Malyuta E.B.², Khryachkova O.N.³, Barbarash O.L.³

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²M.A. Podgorbunsky Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kemerovo, Russia; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056; ²22/7, Nikolai Ostrovsky St., Kemerovo 650991; ³6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002

The development of atherosclerosis is a complex multifactorial process, in which the markers of bone formation and resorption play an important role and which is closely related to the calcification of the vessel intima and fibrous plaques.

Objective: to assess the relationship between bone remodeling markers (cathepsin K, C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I) and osteopontin), bone mineral density (BMD), and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease (CHD).

Patients and methods. The investigation enrolled 102 male patients with verified stable CHD. Coronary angiographic and densitometric findings and blood cathepsin K, osteopontin, and CTX-I concentrations were assessed.

Results. The concentration of cathepsin K and CTX-I was significantly higher and that of osteopontin was significantly lower in patients with CHD than in men without CHD. There was no association of the level of bone remodeling markers with the type of coronary artery lesion and

the severity of coronary atherosclerosis. Cathepsin K concentrations in patients with a high SYNTAX score of coronary atherosclerosis were shown to be 5.5 times lower in the presence of osteopenic syndrome (OPS) than in those with the similar severity of atherosclerosis and normal BMD. Analysis of osteopontin and CTX-I levels from the standpoint of the presence of OPS suggests that there are no differences in relation to both the type of coronary vessel lesion and its severity.

Conclusion. Current data suggest that there are common mechanisms for the development of two socially significant conditions: atherosclerosis and osteoporosis (OP). The phenomenon of concomitant development of these diseases has been studied mainly in postmenopausal women. Today, however, OP is also increasingly found in men, associating with more severe manifestations of coronary atherosclerosis than in patients with no signs of osteopenia.

Keywords: coronary atherosclerosis; osteopenic syndrome; cathepsin K; osteopontin; C-terminal telopeptide of type I collagen.

Contact: Tatiana Alekseevna Raskina; rassib@mail.ru

For reference: Raskina TA, Letaeva MV, Voronkina AV, et al. Relationship between bone remodeling markers, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):26–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-26-32>

Результаты исследований последних лет демонстрируют общие морфологические и молекулярные свойства костной и сосудистой ткани. Сосудистый кальцификат содержит костные элементы: остеокальцин, костные морфогенные белки, сиалопротеин, остеонектин, остеопонтин, матриксный Gla-белок, коллаген I типа, соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, и др. В стенке пораженной атеросклерозом артерии выявлены предшественники остеобластов, способные синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани [1, 2].

Предполагают, что определенное сходство патогенеза остеопороза (ОП) и атеросклероза обусловлено участием моноцитарных клеток, которые в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые клетки», а в другом — в остеокласты. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности, задействованные в развитии атеросклеротического поражения сосудов, стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными из сосудистой стенки [1]. Таким образом, развитие атеросклероза тесно связано с кальцификацией интимы сосудов и особенно фиброзных бляшек, это комплексный многофакторный процесс, в котором важную роль играют маркеры формирования и резорбции костной ткани [3].

Остеокластическая резорбция и остеобластическое формирование — два разнонаправленных процесса метаболизма костной ткани. Уровень формирования и резорбции костного матрикса может быть оценен с помощью определения ферментной активности остеокластов и/или остеобластов, а также компонентов клеточного матрикса, которые высвобождаются в циркуляцию в процессе ремоделирования костной ткани. Вещества, выделяемые костными клетками, или компоненты матрикса, обнаруживаются в сыворотке крови и рассматриваются в качестве биохимических маркеров костного метаболизма.

В настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры ремоделирования костной ткани — катепсин К, остеопонтин, С-терминальный телопептид коллагена типа I (CTXI). Катепсин К — фермент, который экспрессируется преимущественно остеокластами под действием провоспалительных цитокинов и отражает деструкцию костной ткани [4]. Остеопонтин — белок, секретируемый моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеокластами и остеобластами, маркер ремоделирования костной ткани [5].

CTXI — маркер деградации костной ткани, отражающий активность остеокластов.

Исследования последних лет продемонстрировали связь концентрации остеопонтина, катепсина К, CTXI не только с ОП, но и с процессами сердечно-сосудистого ремоделирования. Однако большинство работ, посвященных оценке роли лабораторных маркеров метаболизма костной ткани в сердечно-сосудистом ремоделировании, проведено на экспериментальных моделях [5].

Цель исследования — изучение связи показателей костного ремоделирования (катепсин К, остеопонтин и CTXI), минеральной плотности кости (МПК) и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы. В исследование включено 102 мужчины, находившихся на лечении в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний с верифицированной стабильной ИБС в период подготовки к коронарному шунтированию. Медиана возраста пациентов — 61 [55; 65] год. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту, медиана возраста — 60 [57; 60] лет ($p=0,344$) без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Критериями включения являлись: возраст от 51 года до 75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные новообразования, ревматические заболевания, сахарный диабет 1-го типа, заболевания паразитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов >3 мес, IV функциональный класс стенокардии, IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA, ранее перенесенная коронарная реваскуляризация.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Прото-

Таблица 1. Концентрация катепсина К в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	ОПС, Т-критерий <-1 (n=81)	Группа больных нормальной МПК, Т-критерий ≥-1 (n=21)
Одно- и двухсосудистое**: n Me [25%; 75%], пмоль/л	29 10,99 [5,04; 25,34]	10 43,95 [12,77; 62,24]
Трехсосудистое**: n Me [25%; 75%], пмоль/л	38 10,72 [4,14; 16,19]	9 8,08 [5,83; 12,23]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***: n Me [25%; 75%], пмоль/л	14 14,68 [8,60; 22,64]	2 —
p***	0,565	0,022
p****	0,736	—
p*****	0,337	—

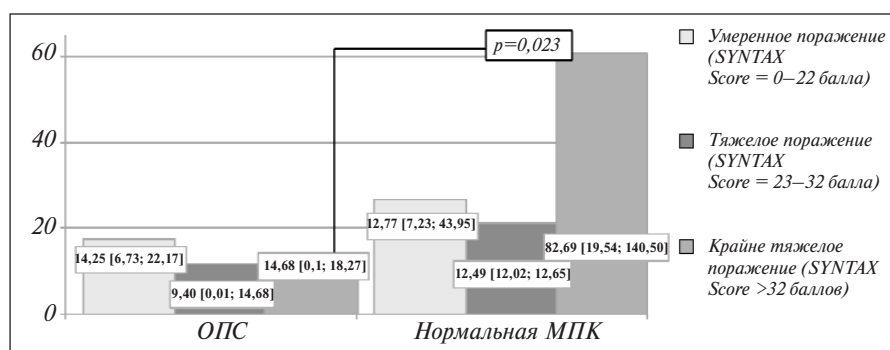


Рис. 1. Концентрация катепсина К (Me [25%; 75%], пмоль/л) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

кол исследования одобрен Этическим комитетом клинического центра.

Всем больным выполняли коронароангиографию, денситометрию, анализ крови для определения уровня маркеров ремоделирования костной ткани.

Полипроекционная коронарография проводилась с использованием ангиографической установки Innova (General Electric, США) для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно- и двух-, трехсосудистое и поражение ствола левой КА в сочетании с любым поражением других КА. Гемодинамически значимым считали сужение >50% диаметра артерии. Для объективной оценки тяжести коронарного атеросклероза использовали шкалу SYNTAX (www.syntaxscore.com), на основании которой выделяли идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы пациентов с умеренным (<22 баллов), тяжелым (22–32 балла) и крайне тяжелым (>32 баллов) поражением [6].

Методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре Excell XR-46 (Norland, США) определяли МПК поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и проксимального отдела бедренной кости. Для оценки МПК, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии (ISCD, 2007), использовали Т-критерий, представляющий собой количест-

во стандартных отклонений МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровой популяции [7]. Результаты денситометрии интерпретировали следующим образом: нормальная МПК (Т-критерий ≥ -1), остеопения (Т-критерий от -1 до -2,5) и ОП (Т-критерий ≤ -2,5).

Лабораторные маркеры ремоделирования костной ткани исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с протоколами производителей. Для оценки концентрации остеоопонтина применяли ком-

мерческий набор OPN Enzo (США), катепсина К — Biomedica (США), CTX I — Serum CrossLaps ELISA, IDS (США). Результаты регистрировали на планшетном ридере «Униплан» (НПФ «Пикон», Россия) с использованием фильтров, рекомендованных производителем.

Статистический анализ проводили с помощью лицензионного программного пакета Statistica версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows. Поскольку большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля]. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для установления взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Как показал анализ тяжести и характера поражения коронарного русла, у 39 (38,2%) больных имелось одно- и двухсосудистое поражение КА, у 47 (46,1%) — трехсосудистое, у 16 (15,7%) — любое поражение КА в сочетании с поражением левой КА. Умеренное поражение КА по данным шкалы SYNTAX выявлено у 57 (55,9%) больных, тяжелое — у 27 (26,5%), крайне тяжелое — у 18 (17,6%). Представленное распределение по тяжести коронарного поражения

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Концентрация остеопонтина в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	Группа больных	
	ОПС, Т-критерий <-1 (n=81)	нормальная МПК, Т-критерий ≥-1 (n=21)
Одно- и двухсосудистое*:		
n	29	10
Me [25%; 75%], нг/мл	6,72 [4,30; 8,97]	7,12 [5,20; 8,58]
Трехсосудистое**:		
n	38	9
Me [25%; 75%], нг/мл	7,34 [4,72; 8,83]	6,88 [5,36; 8,50]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***:		
n	14	2
Me [25%; 75%], нг/мл	6,39 [4,13; 7,97]	—
p***	0,451	0,870
p****	0,542	—
p*****	0,261	—

характеризует пациентов, готовящихся к проведению открытой реваскуляризации миокарда.

Абсолютные значения концентрации катепсина К и СТХ1 у пациентов с ИБС оказались достоверно выше, чем у здоровых мужчин. Так, у больных с ИБС показатели катепсина К и СТХ1 составили 12,49 [5,71; 22,17] пмоль/л и 0,62 [0,41; 0,82] нг/мл, в то время как у мужчин без ИБС — 0,59 [0,01; 2,37] пмоль/л и 0,35 [0,25; 0,52] нг/мл ($p<0,001$ и $p=0,002$) соответственно. Медиана уровня остеопонтина у больных с ИБС была достоверно ниже, чем у мужчин без ИБС: 6,70 [4,54; 8,83] и 10,08 [8,74; 11,39] нг/мл соответственно ($p<0,001$).

Анализ изучаемых биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с различным вариантом поражения КА (одно- и двух-, трехсосудистое поражение и поражение ствола левой КА с любым поражением других КА) не выявил достоверных различий в концентрации катепсина К, остеопонтина и СТХ1. Кроме того, не отмечено различий в уровнях всех трех биомаркеров костного ремоделирования в сыворотке крови у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX.

Поскольку нарушение метаболизма костной ткани характерно для остеопенического синдрома (ОПС), в последующем был проведен подобный анализ в подгруппах пациентов в зависимости от показателей МПК.

По результатам денситометрии пациенты были распределены на две подгруппы: с ОПС (81/79,4% пациентов) и с нормальной МПК (21/20,6%), т. е. в когорте мужчин с ИБС лишь каждый 5-й имел нормальную МПК.

Результаты исследования маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствуют о достоверном и значительном снижении уровня катепсина К в сыворотке крови у больных с ОПС в сравнении с пациентами с нормальной МПК: 11,13 [5,04; 20,81] и 16,15 [12,02; 53,92] пмоль/л соответственно ($p=0,027$). Концентрации остеопонтина и СТХ1 в изучаемых группах больных статистиче-

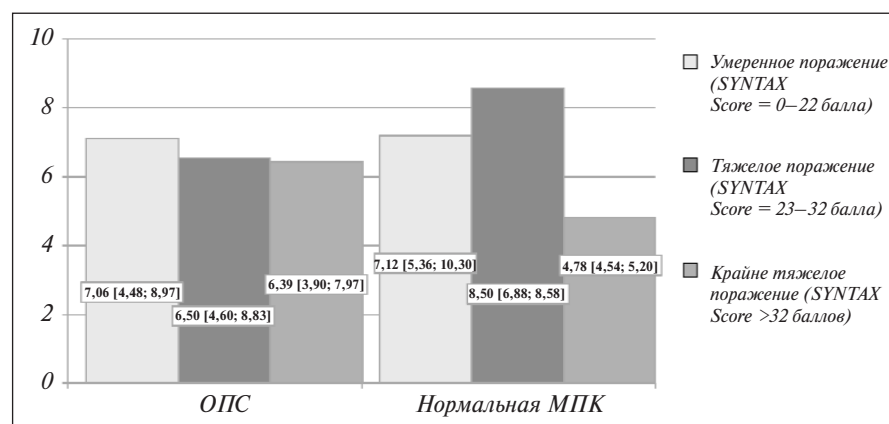


Рис. 2. Концентрация остеопонтина (Me [25%; 75%], нг/мл) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

ски не различались и составили соответственно: 6,65 [4,48; 8,91] и 6,70 [4,84; 8,50] нг/мл ($p=0,579$); 0,64 [0,44; 0,78] и 0,33 [0,22; 0,93] нг/мл ($p=0,275$).

При оценке уровня катепсина К в зависимости от варианта поражения КА выявлены более высокие его значения у больных с одно- и двухсосудистым поражением и нормальной МПК по сравнению с пациентами с трехсосудистым поражением КА и нормальной МПК (табл. 1). У мужчин с поражением ствола левой КА в группе с нормальной МПК изучаемый маркер оказался не сопоставим с другими вариантами поражения КА из-за малого количества пациентов. У пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА и нормальной МПК уровень катепсина К был сопоставим с аналогичным показателем у мужчин с таким же поражением КА и ОПС ($p=0,074$). Группы пациентов с ОПС и нормальной МПК при трехсосудистом поражении КА по уровню катепсина К также не различались ($p=0,329$). У больных с высоким баллом коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX концентрация катепсина К при наличии ОПС была в 5,5 раза ниже, чем у больных с аналогичной тяжестью атеросклероза и нормальной МПК: 14,68 [0,01; 18,27] пмоль/л против 82,69 [19,54; 140,50] пмоль/л, $p=0,023$ (рис. 1).

Анализ различий концентрации остеопонтина с позиций наличия ОПС показал отсутствие каких-либо различий

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3. Концентрация С-телопептидов в зависимости от варианта поражения КА и наличия ОПС

Поражение КА	Группа больных	
	ОПС, Т-критерий <-1 (n=37)	нормальная МПК, Т-критерий ≥-1 (n=10)
Одно- и двухсосудистое*: n Me [25%; 75%], нг/мл	12 0,70 [0,49; 0,84]	2 —
Трехсосудистое**: n Me [25%; 75%], нг/мл	20 0,73 [0,44; 0,82]	8 0,33 [0,22; 1,08]
Любое в сочетании с поражением ствола левой КА***: n Me [25%; 75%], нг/мл	5 0,47 [0,44; 0,62]	0 —
p***	0,741	—
p****	0,461	—
p*****	0,377	—

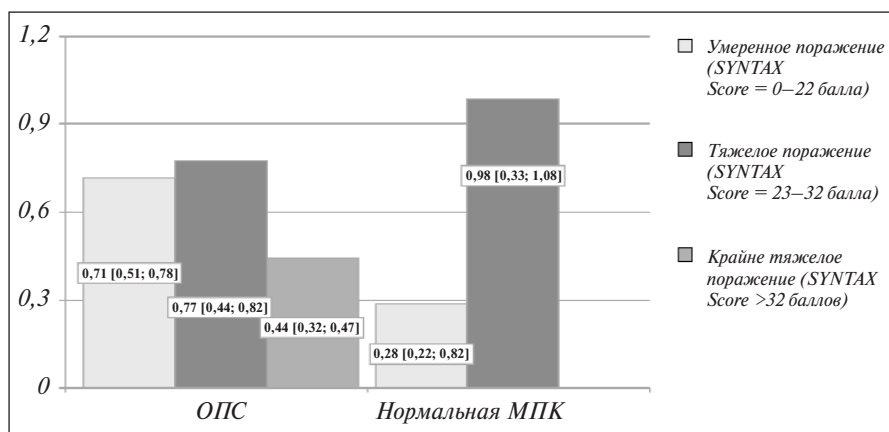


Рис. 3. Концентрация С-телопептидов (Me [25%; 75%], нг/мл) в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и наличия ОПС

в зависимости как от варианта поражения КА, так и от его тяжести по шкале SYNTAX (табл. 2, рис. 2). У мужчин с поражением ствола левой КА и нормальной МПК изучаемый маркер оказался не сопоставим с другими вариантами поражения КА из-за малого количества пациентов.

СТХІ принято считать основным биохимическим маркером костной деградации, отражающим активность остеокластов. Однако нами не обнаружено различий в концентрации СТХІ в зависимости от показателей денситометрии у пациентов с ИБС с разными вариантами поражения КА и тяжестью коронарного атеросклероза (табл. 3, рис. 3). У мужчин с одно- и двухсосудистым поражением КА и поражением ствола левой КА в группе с нормальной МПК уровень СТХІ оказался не сопоставим с таковым при других вариантах поражения КА из-за малого количества пациентов.

Анализ корреляционных связей концентрации катепсина К, остеопонтина и СТХІ с основными показателями денситометрии и сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) показал отсутствие прямой зависимости между концентрациями изучаемых биомаркеров и указанными показателями.

Обсуждение. Изучение взаимосвязи и общих механизмов развития различных заболеваний сформировало новые представления о патогенезе атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Исследования последних лет продемонстрировали, что процессы кальциноза артерий и минерализации костной ткани близки по этиологии и патогенезу. При кальцификации обнаруживают остеобласто-, остеокласто-, хондроцитоподобные клетки и костные матриксные белки [2]. Общее происхождение гладкомышечных клеток сосудистой стенки с остеобластами костной ткани (из мезенхимальных предшественников), а моноцитов и макрофагов с остеокластами (из гематopoэтических предшественников) объясняет единые механизмы их развития и регуляции [8].

Обсуждается роль ОПС как предиктора сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и инсульта [9]. Низкая МПК является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти у пожилых мужчин и женщин, более важным, чем уровни артериального давления и холестерина крови [10]. Так, М. Naves и соавт. [11] установили, что у женщин с постменопаузальным ОП снижение МПК на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43% и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии.

Ряд авторов связывает ОП с прогрессированием атеросклероза, в том числе с кальцификацией стенок сосудов [12]. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и КА, выраженность которой коррелирует со снижением МПК [13]. Так, S.O. Song и соавт. [14] выявили связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в КА по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. В других исследованиях также установлено, что у пациентов со сни-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

жением МПК чаще наблюдается повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый атеросклероз КА, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [15].

Еще одним доводом в пользу существования возможной связи между ОП и кардиоваскулярными заболеваниями может служить выявленная в некоторых работах корреляция между МПК и изменением сосудистого русла. Большинство таких исследований было проведено у женщин постменопаузального возраста [9]. В некоторых исследованиях отмечена связь между низкими показателями МПК в различных отделах скелета и кальцинированием коронарных сосудов [16]. По мнению некоторых авторов, значительное снижение МПК проксимального отдела бедренной кости у женщин может косвенно указывать на повышенный риск не только перелома, но и ИБС. Так, Р.А. Marcovitz и соавт. [16] указали на высокий риск поражения коронарных сосудов при ОП. В противоположность этому E.J. Samelson и соавт. [17], используя результаты Framingham Study (1236 женщин и 823 мужчины), получили неожиданные данные для женщин: чем меньше был кортикальный индекс, т. е. более выраженная потеря кости, тем меньше частота кардиоваскулярных заболеваний. У мужчин подобной ассоциации не выявлено. B. Sinnott и соавт. [18] обследовали 313 женщин и 167 мужчин и установили, что если в анализе учитывается возраст, то ОП и атеросклероз оказываются независимыми заболеваниями.

Кальцификация сосудов может потенцировать дисбаланс процессов формирования и резорбции костной ткани, сопровождая развитие ОПС [19]. Тонкие механизмы репродукции регуляции атеросклероза, кальцификации артерий и костного остеогенеза по-прежнему остаются неизвестными [3]. Изучению взаимосвязи ОП и атеросклероза посвящено не так много работ, они проводились преимущественно у женщин с постменопаузальным синдромом, их результаты носят противоречивый характер, что определяет актуальность исследования данной проблемы у мужчин.

В нашем исследовании у больных ИБС выявлен значительно высокий уровень катепсина К. Последние данные свидетельствуют о том, что катепсин К (цистеинпротеаза) может активно разрушать коллаген I и II типов — основной компонент матрикса кости и атеросклеротической бляшки [4]. Катепсин К участвует в процессах ремоделирования архитектуры экстрацеллюлярного матрикса интимы артерий, стимулируя атерогенез и разрыв атеросклеротической бляшки [20]. ОПС у больных с ИБС ассоциировался с достоверно низкими показателями этого биомаркера по сравнению с его уровнем у пациентов с нормальной МПК. Однако является ли его снижение маркером тяжести поражения КА, связанным с наличием ОПС, или катепсин К — самостоятельный фактор, вовлеченный в патологический процесс, покажут будущие исследования.

Мы не выявили явной зависимости между такими показателями метаболизма костной ткани, как остеопонтин и СТХ1, и тяжестью коронарного атеросклероза, что заставляет искать другие, более тонкие механизмы, объединяющие эти патологические процессы. Имеются работы, объясняющие развитие ОП, атеросклероза и кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы тканеспецифичным ответом на воспаление [19], что определяет формирование нового взгляда на связь воспалительных механизмов атерогенеза, эктопической кальцификации и остеолитиза.

Выводы. Таким образом, в настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о наличии общих механизмов развития двух социально значимых состояний — атеросклероза и ОП. Феномен «содружественного» развития этих заболеваний в основном изучался у женщин постменопаузального возраста. Современные данные указывают на то, что ОП все чаще встречается и у мужчин, ассоциируясь с более тяжелыми проявлениями коронарного атеросклероза, чем у больных без признаков остеопении. Дальнейшие исследования этой проблемы позволяют разработать теоретическую основу для новых подходов к профилактике и лечению как атеросклероза, так и ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин АЛ, Наумов АВ. Остеопороз. Руководство для практикующих врачей. Москва: Эксмо; 2015. 180 с. [Vertkin AL, Naumov AV. Osteoporoz. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei* [Osteoporosis. A guide for practitioners]. Moscow: Eksmo; 2015. 180 p.]
2. Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1998-2003.
3. Барбараш ОЛ, Лебедева НБ, Коков АН и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Атеросклероз. 2015;11(2):5-13. [Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Ateroskleroz.* 2015;11(2):5-13. (In Russ.).]
4. Долженко А, Рихтер Т, Сагаловски С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии. Альманах клинической медицины. 2016 Апрель-май;44(4):513-34. [Dolzenko A, Richter T, Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny.* 2016 Apr-May; 44(4):513-34. (In Russ.).] doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534
5. Лутай МИ, Голикова ИП. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть I. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда. Украинский кардиологический журнал. 2014;(6):92-100. [Lutai MI, Golikova IP. Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and coronary heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part I. Pathogenesis and markers of calcium deposits in the vessel wall. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal.* 2014; (6):92-100. (In Russ.).]
6. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug;1(2):219-27.
7. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2009. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. *Osteoporoz. Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2009. 272 p.]
8. Агеев ФТ, Барина ИВ, Середина ЕМ и др. Механизмы формирования кальцификации артерий. Кардиологический

- вестник. 2012;7(2):57-63. [Ageev FT, Barinova IV, Seredenina EM, et al. Mechanisms of calcification of the arteries. *Kardiologicheskii vestnik*. 2012;7(2):57-63. (In Russ.)].
9. Аникин СГ, Беневоленская ЛИ, Демин НВ и др. Остеопороз и кардиоваскулярные заболевания. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):32-40. [Anikin SG, Benevolenskaya LI, Demin NV, et al. Osteoporosis and cardiovascular diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):32-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1148
10. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*. 2005 Jul;98(7):467-84. Epub 2005 Jun 13.
11. Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1161-6. doi: 10.1007/s00198-007-0539-1. Epub 2008 Jan 8.
12. Den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jan 17;13(1):R5. doi: 10.1186/ar3224.
13. Periard D, Folly A, Meyer MA, et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures. *Rev Med Suisse*. 2010 Nov 17;6(271):2200-3.
14. Song SO, Park KW, Yoo SH, et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol Metab*. 2012;27(1):39-44.
15. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009 Sep;15(9):405-16. doi: 10.1016/j.molmed.2009.07.001. Epub 2009 Sep 3.
16. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15;96(8):1059-63. Epub 2005 Aug 22.
17. Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Mar 15;159(6):589-95.
18. Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, et al. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int*. 2006 Apr;78(4):195-202. Epub 2006 Apr 13.
19. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(16):1975-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehq237. Epub 2010 Jul 2.
20. Barascuk N, Skjot-Arkil H, Register TC, et al. Human macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010 Apr 21;10:19. doi: 10.1186/1471-2261-10-19.

Поступила 14.04.2017

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

Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований

Каратеев А.Е., Лила А.М.

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

Широкое применение парентеральных форм «хондропротекторов» — особенность отечественной медицинской практики. В арсенале российского врача имеется много препаратов этого ряда, включая хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), гликозаминогликан-пептидный комплекс и биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы для внутримышечных инъекций. В статье проанализированы российские исследования эффективности и безопасности двух инъекционных форм — ХС и ГС (ИХС и ИГС^{1,2}). ИХС была исследована в 17 работах у пациентов с остеоартритом (ОА), неспецифической болью в спине (НБС), переломами и болью в плече после инсульта (всего 1639 больных). Контролем в большинстве работ служило стандартное лечение (прием нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП + физиотерапия). В этих исследованиях при ОА снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC боль на фоне терапии ИХС составило в среднем $58,2 \pm 22,3\%$, а в контрольных группах — $26,1 \pm 14,7\%$; при НБС уменьшение боли по ВАШ в среднем достигало $87,1 \pm 16,8$ и $62,2 \pm 21,7\%$ соответственно. При переломах и боли в плече после инсульта также был показан хороший эффект ИХС. Число локальных нежелательных реакций после инъекций было незначительным — $4,4\%$, они не угрожали здоровью пациентов и привели к отмене ИХС лишь в 3 случаях. ИГС изучалась в двух работах ($n=154$), подтвердивших ее эффективность (суммарное снижение боли $>50\%$) и относительную безопасность. Таким образом, данные российских исследований свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале и благоприятной переносимости ИХС и ИГС.

Ключевые слова: хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; инъекционная форма; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33–40.

Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials

Karateev A.E., Lila A.M.

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

The widespread use of parenteral chondroprotectors is a feature of Russian medical practice. There are many drugs of this series in a Russian physician's arsenal, including chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), glycosaminoglycan-peptide complex, and bioactive concentrate from small sea fish for intramuscular injections.

The paper analyzes Russian trials of the efficacy and safety of two injectable formulations of CS and GS (ICS and IGS). ICS was tested in 17 articles containing a total of 1639 patients with osteoarthritis (OA), non-specific back pain (NBP), or shoulder fractures and pain after stroke. Standard therapy (NSAIDs + physiotherapy) served as a control in the majority of the paper. In these trials, the reductions in visual analog scale (VAS) and WOMAC pain in OA treated with ICS averaged $58.2 \pm 22.3\%$ and those were $26.1 \pm 14.7\%$ in the control groups; the reductions in VAS NBP reached an average of 87.1 ± 16.8 and $62.2 \pm 21.7\%$, respectively. ICS also showed a good effect in shoulder fractures and pain after a stroke. The number of local adverse reactions after injections was insignificant (4.4%); they did not threaten the health of patients and they caused ICS to be discontinued only in 3 cases. IGS was investigated in two trials ($n=154$), which confirmed its efficacy (total pain relief $>50\%$) and relative safety. Thus, the data of Russian trials suggest that ICS and IGS have good therapeutic potential and favorable tolerance.

Keywords: chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; injectable formulation; efficacy; safety.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):33–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-33-40>

¹Хондрогард®.

²Сустагард® Артпро.

В последнее время отмечается постепенное, но явное изменение отношения медицинской науки и практикующих врачей к проблеме лечения остеоартрита (ОА). Раньше это заболевание рассматривалось как неизбежное проявление старения организма («возрастная дегенеративная патология»), и его терапия была направлена в основном на купирование отдельных симптомов в ожидании неизбежной хирургической операции или развития стойкой инвалидизации. Однако по мере углубления знаний о природе ОА, прежде всего хронического воспаления в патогенезе заболевания, его лечение приобретает иной характер [1–3]. Немаловажным фактором становится «взросление» населения развитых стран, но при этом большинство людей старшего поколения остаются энергичными и работоспособными и не желают мириться с наличием любой «возрастной патологии», ухудшающей качество жизни и ограничивающей их возможности [4, 5].

По современным представлениям, лечение ОА должно быть активным и последовательным, его цель — максимально полное подавление патологических процессов, приводящих к разрушению пораженного сустава [6–8]. Обязательный элемент терапии ОА — эффективный контроль суставной боли. Это позволяет снизить степень функциональных нарушений и повысить эффективность реабилитационных мероприятий. В то же время боль (как основное проявление кatabолического воспаления) сама по себе является фактором прогрессирования ОА и коморбидных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы [8, 9]. Поэтому эффективная анальгетическая терапия при ОА (в основном противовоспалительные препараты) не только устраняет боль, но и в определенной степени замедляет развитие основного заболевания и его осложнений.

Важным элементом терапии ОА является применение медленно действующих противовоспалительных средств (МДПВС), среди которых ведущее место занимают препараты на основе хондроитина и глюкозамина. Ряд мировых экспертов по проблеме ОА (группа ESCEO) — авторы известного алгоритма лечения этого заболевания, отводят хондроитина сульфату (ХС) и глюкозамина сульфату (ГС) центральное место в дебюте терапии ОА коленного сустава [6, 7].

Ранее считалось, что ХС и ГС — лишь метаболический «строительный материал», позволяющий стимулировать образование мукополисахаридных макромолекул, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща. Однако сегодня понимание терапевтического действия этих препаратов стало существенно глубже. Так, молекулярные эффекты ХС подробно рассмотрены в работе А.М. Лилы и соавт. [10]. Показано, что ХС взаимодействует с рецепторами на поверхности хондроцитов и синовиальных фибробластов (CD44, TLR4 и ICAM1) и блокирует внутриклеточные сигнальные пути, в том числе связанные с ядерным фактором κB . Через эти пути активируется «цитокиновый каскад», который в свою очередь запускается интерлейкином 1β , что ведет к снижению экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов. ХС подавляет развитие кatabолического воспаления посредством уменьшения образования циклооксигеназы 2 и матриксной простагландин E_2 -синтетазы, молекул адгезии (необходимых для активации макрофагов), образования гиалуронидазы и матриксных металлопротеиназ (ММП 1, 3, 13, 16 и 24), а также стимуляции синтеза естественного регулятора ММП — их тканевого ингибитора (ТИМП $_{\text{I}}$).

Глюкозамин — молекула с небольшой массой, моносахарид, необходимый для синтеза гликозаминогликанов суставного хряща. В отличие от «тяжелой» макромолекулы ХС может проникать через клеточную мембрану и принимать участие в метаболических процессах. Однако его основной фармакологический эффект связан с подавлением воспалительной активности путем взаимодействия с регуляторными белками, в частности благодаря способности ГС уменьшать транскрипцию ядерного фактора κB . ГС также может влиять на транскрипцию провоспалительных цитокинов, определяемую эпигенетическими механизмами [11].

ХС и ГС оказывают не только локальное (в области сустава), но и системное противовоспалительное действие [11, 12]. Это подтверждается, в частности, работой S.L. Navarro и соавт. [13], в которой показано снижение уровня маркеров воспаления и оксидативного стресса у здоровых лиц с избыточной массой тела при использовании комбинации ХС и ГС.

В настоящее время весьма целесообразность применения МДПВС при ОА основывается на серьезной доказательной базе. С теоретических и клинических позиций этот вопрос скрупулезно рассмотрен в серии систематических обзоров, представленных в последние годы российскими и зарубежными учеными [14–18].

Столь же активно обсуждается возможность применения МДПВС при лечении неспецифической боли в спине (НБС). Хорошо известно, что хроническая НБС часто возникает вследствие ОА фасеточных и крестцово-подвздошных суставов (КПС). Кроме того, причиной НБС может являться патология межпозвоночных дисков (МПД), биологическая структура которых во многом соответствует строению суставного хряща. Таким образом, процессы дегенерации и кatabолического воспаления при ОА и поражении МПД протекают одинаково, что определяет возможность единого патогенетического подхода к лечению ОА и хронической НБС [19, 20].

Однако обсуждение практических аспектов применения ХС и ГС сопровождается дискуссией о биодоступности этих молекул. К сожалению, при пероральном приеме в плазму крови попадает лишь небольшая часть ХС и ГС — от 5 до 45%, с очень значительными индивидуальными колебаниями. Это может существенно сказаться на их клинической эффективности [21–23]. Одной из причин низкой биодоступности этих субстанций может стать высокая степень биodeградации в кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры. Так, Q. Shang и соавт. [24] показали, что у здоровых добровольцев до 50% принятого перорально ХС разрушается микробиотой кишки.

Одним из методов повышения биодоступности ХС и ГС является их парентеральное применение в виде раствора для внутримышечных (в/м) инъекций [14–17, 20]. Такие лекарственные формы широко используются в медицинской практике в нашей стране и ряде государств СНГ. Применение инъекционных «хондропротекторов» можно отнести к особенностям отечественной медицинской школы, поскольку в западных странах подобная тактика назначения ХС и ГС практически не используется. Имеются лишь единичные сообщения о клинических испытаниях подобных средств для лечения ОА в европейских странах [25, 26].

Тем не менее курсовое назначение МДПВС в виде в/м инъекций может иметь следующие серьезные преимущества в сравнении с пероральным приемом:

- более высокая биодоступность, позволяющая получить более выраженный и быстрый клинический ответ;
- повышение приверженности больного лечению, поскольку появляется дополнительный контроль со стороны лица, выполняющего в/м инъекции;
- оптимизация оценки эффективности лечения по результатам законченного курса (поскольку он четко ограничен числом инъекций и занимает меньше времени, чем пероральная терапия);
- возможность более эффективной терапии парентеральными МДПВС, после того как их пероральный прием не дал существенных результатов;
- более значимый плацебо-эффект инъекционной формы в сравнении с пероральным приемом того же лекарства, что имеет серьезное значение при лечении ОА [27].

Немаловажен и субъективный компонент терапии — многие пациенты традиционно воспринимают в/м инъекции как более активную медицинскую помощь, чем использование обычных таблеток или капсул.

Одной из наиболее известных в нашей стране инъекционных форм ХС (ИХС) является препарат Хондрогард® [28]. Основная его субстанция представлена высокоочищенным экстрактом ХС CS-BIOACTIVE© «Биоиберики С.А.У.» (Испания), полученным из трахеи быка в условиях жесткого фармацевтического контроля постоянства молекулярного состава конечного продукта [10]. Сустагард® Артро в качестве активного компонента содержит инъекционную форму ГС (ИГС) — соль аминокислотного глюкозамина в виде кристаллической структуры, также произведенную компанией «Биоиберики С.А.У.» (Испания) [16]. Первый препарат широко используется в отечественной практике, прошел серию клинических испытаний, в которых изучалось его терапевтическое действие. Опыт применения ИГС пока существенно меньше: эта форма появилась на фармакологическом рынке около 2 лет назад и менее известна российским клиницистам. Имеются лишь единичные работы, в которых оценивались ее эффективность и безопасность.

В настоящей статье проанализированы суммарные данные национальных клинических исследований, посвященных использованию этих препаратов. Изучение эффективности и безопасности конкретных коммерческих препаратов было оправдано тем, что химический состав ИХС и ИГС может существенно различаться в зависимости от производителя. Соответственно, могут наблюдаться различия в их фармакодинамике, лечебном действии и переносимости. Так, существенное расхождение результатов клинических исследований при использовании МДПВС разных производителей было выявлено группой международных экспертов при оценке действия перорального ГС [29].

В российской электронной библиотеке eLIBRARY.ru и русскоязычном сегменте поисковой системы Google мы проанализировали 17 публикаций (полный текст) за период с 2012 по 2017 г., в которых были представлены оригинальные исследования эффективности и безопасности конкретного коммерческого препарата ИХС у больных с различной патологией [30–46] (см. таблицу). Большинство этих исследований были посвящены лечению ОА (n=11), 4 — купированию боли в спине (причем в 1 работе оценивался эффект ИХС при люмбаго и по 1 исследованию — контролю боли после переломов костей конечностей и боли в области плечевого сустава после инсульта. Продолжительность наблюдения

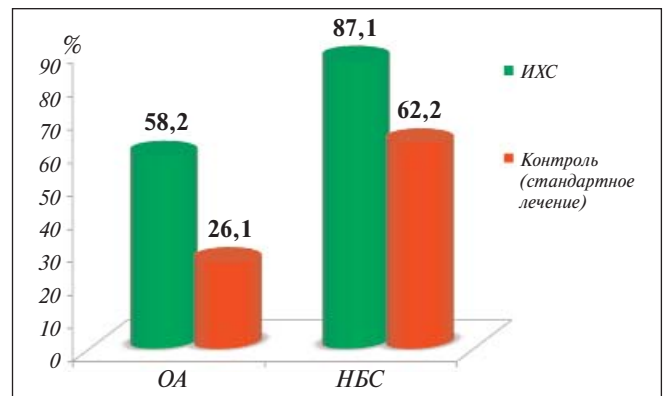


Рис. 1. Эффективность ИХС при ОА (суммарные данные 11 исследований) и боли в спине (суммарные данные 4 исследований): уменьшение боли в сравнении с исходным уровнем

была различной, но в подавляющем большинстве работ соотносилась с продолжительностью стандартного курса применения ИХС (6 нед) и составляла 2 мес. Лишь в 2 работах конечной точкой наблюдения было 6 мес и в 1–18 мес.

Общее число больных, участвовавших в исследованиях, составило 1639, причем 1186 из них получали ИХС, а остальные вошли в контрольную группу. Активный контроль был использован лишь в 2 исследованиях — биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (БКММР) для в/м инъекций. Во всех других случаях пациенты в контрольных группах получали стандартное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП с физиотерапией или без нее).

В тех исследованиях, в которых эффективность ИХС изучалась при ОА, средний уровень выраженности боли (по ВАШ и индексу WOMAC боль) уменьшился более чем в 2 раза. В исследованиях эффективности ИХС у пациентов с болью в спине результат были еще выше: уменьшение боли (ВАШ) в среднем составило почти 90%. И при ОА, и при боли в спине результат терапии в контрольных группах был существенно ниже (рис. 1).

В 2 исследованиях, в которых у пациентов с ОА сравнивали эффективность ИХС и БКММР, под влиянием первого препарата отмечено несколько большее уменьшение боли, однако это различие было статистически незначимым [35, 41].

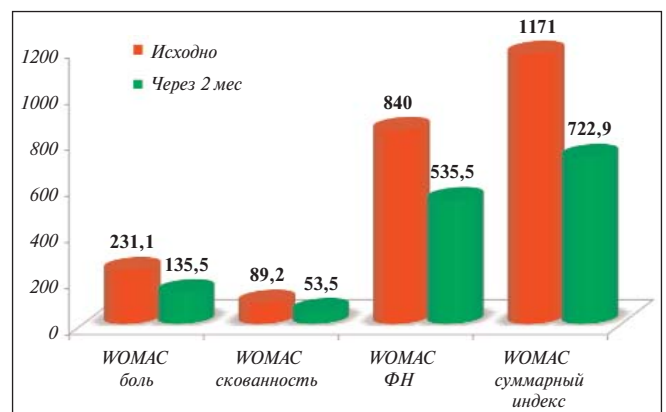


Рис. 2. Оценка эффективности курса в/м инъекций ИХС (№ 30): суммарные данные 2 открытых 2-месячных исследований (n=140) [31, 44]. ФН — функциональные нарушения

Российские исследования эффективности и безопасности ИХС и ИГС

Источник	n	Длительность исследования	Дизайн	Эффект	НР
ИХС					
Л.К. Пешехонова и Д.В. Пешехонов, 2012 [30]	100	6 нед	Сравнение эффективности ИХС (№ 28) и НПВП при ОА	Динамика боли при движении (ВАШ, мм): уменьшение с 51,2 до 20,6 и с 52,3 до 28,6 ($p<0,05$)	Местная реакция в 1 случае
Л.И. Алексеева и соавт., 2013 [31]	70	2 мес	Оценка эффективности курса ИХС (№ 30) при ОА	Уменьшение индекса WOMAS боль с 245 до 141 (на 43,0%), прекращение приема НПВП у 40% пациентов	Местные реакции (гематомы, болезненность, уплотнение) у 8 (11%) пациентов, 3 больных выбыли
Т.В. Балуева, 2013 [32]	40	40 дней	Сравнение эффективности курса ИХС (№ 20) + НПВП и НПВП у 40 больных после инсульта с болью в области плечевого сустава	Динамика боли (ВАШ, см): уменьшение с 7,1 до 3,9 и с 6,9 до 3,9 ($p<0,05$)	Кожная аллергическая реакция в 1 случае
А.Е. Барулин и О.В. Курушина, 2013 [33]	90	10 дней	Сравнение эффективности паравerteбрального (1-я группа) и в/м (2-я группа) введения ИХС (№ 10) и стандартной терапии (3-я группа)	Уменьшение боли (значение не приведено): в 1-й группе через 3–4 дня, во 2-й группе через 5–6 дней, в 3-й группе через 9 дней	Местные реакции (геморрагии) в 3 случаях
А.В. Игнатова, 2013 [34]	32	1 мес	Сравнение эффективности паравerteбральных инъекций ИХС (№ 15) и стандартной терапии у больных с «фасеточным синдромом» и/или «дисфункцией КПС»	Количество больных с полным купированием боли: 68,7 и 30,7% (значимость не указана)	Не отмечено
С.Г. Маркова и Л.П. Шперлинг, 2013 [35]	64	1,5 мес	Сравнение эффективности паравerteбрального введения ИХС (№ 19) и стандартного лечения	Динамика боли (ВАШ, см) через 1,5 мес: уменьшение с 6,3 до 0,5; с 6,1 до 0,8 (значимость не указана)	Появление петехий после инъекции у 1 пациента
Л.Е. Сиворлова и соавт., 2014 [36]	40	2 мес	Сравнение эффективности курса ИХС (№ 30) и БКММР (№ 20) при ОА	Уменьшение индекса WOMAS боль на 45% в группе ИХГ (незначимые различия с БКММР)	Кожная аллергическая реакция по 1 случаю в каждой группе
М.И. Уловича, 2014 [37]	60	20 и 40 дней	Сравнение эффективности при ОА двух схем применения ИХС: ежедневно и через день (№ 20)	Динамика боли (ВАШ, мм): уменьшение с 80 до 20 и с 65 до 20	Болезненность в области инъекции у 3 и 4 больных
Г.И. Гулиева, 2015 [38]	99	6 мес	Сравнение эффективности при ОА различной локализации курса ИХС и терапии (характер не указан) в контрольной группе	Динамика боли при ходьбе (ВАШ, мм): уменьшение с 33,1 до 19,7 и с 51,0 до 30,0 ($p<0,05$)	Не отмечены
В.П. Волошин и соавт., 2015 [39]	442	2 мес	Наблюдение эффективности ИХС (№ 30) у больных ОА	Динамика индекса WOMAS боль: уменьшение с 364 до 178 (51,1%). Боль полностью купирована у 68,7% пациентов	Местные реакции в 24 (5,7%) случаях
Л.В. Васильева и соавт., 2016 [40]	80	6 мес	Сравнение эффективности при ОА курса ИХС (№ 30) + лазеротерапия; курса ИХС (№ 30); НПВП	Динамика боли (ВАШ, баллы): уменьшение с 3,48 до 0,6; с 3,67 до 1,14; с 2,94 до 2,72 (достоверные различия между использованием обеих схем ИХГ и НПВП, $p<0,001$)	Не указаны
В.П. Волошин и соавт., 2016 [41]	200	36 дней	Оценка эффективности ИХС (№ 18) у больных с переломами конечностей	Уменьшение выраженности боли (точные данные не представлены)	Не отмечены

Источник	n	Длительность исследования	Дизайн	Эффект	НР
А.А. Попов и Е.А. Шарина, 2016 [42]	32	6 нед	Сравнение эффективности при ОА курса ИХС (№ 20) и БКММР (№ 20)	Уменьшение боли > 20% у 88,2 и 93,3% больных (различия недостоверны)	Не отмечены
О.Г. Гутянский и А.А. Честнов, 2017 [43]	74	1,5 мес	Сравнение эффективности при ломбоишиалгии паравентрального введения ИХС (№ 20) + физиотерапия и только физиотерапии	Динамика боли (ВАШ, баллы): уменьшение с 6,56 до 1,19 и с 6,56 до 3,3 (достоверность не представлена)	Не указаны
Е.П. Шарапова и соавт., 2017 [44]	70	2 мес	Оценка эффективности при ОА курса ИХС (№ 30)	Динамика WOMAC боль (исходно; через 1 мес; через 2 мес): 217,3; 145,3; 130,1	Не отмечены
Л.В. Васильева и соавт., 2017 [45]	44	6 мес	Сравнение ступенчатой схемы терапии при ОА: ИХС (№ 25), затем перорально ХС 3 мес на фоне лазеротерапии; НПВП + физиотерапия	Динамика боли (ВАШ, баллы): с 3,88 до 1,28 и с 3,17 до 2,84 (p<0,05)	Не отмечены
М.И. Удовика, 2017 [46]	102	3 мес	Сравнение у больных ОА применения ИХС (№ 20) + ИГС (№ 20; 1-я группа) и перорального комбинированного препарата ХС и ГС (2-я группа)	Динамика боли (ВАШ, мм) через 3 и 6 мес: уменьшение с 75,0 до 35,4 и 35,4; с 70,4 до 49,4 и 54,8; более высокий результат в 1-й группе по динамике индекса Лекена через 6 мес	Болезненность после инъекций у 6 больных
Л.В. Васильева и соавт., 2016 [47]	52	2 мес	Сравнение эффективности при ОА курса ИГС (№ 30) и НПВП + физиотерапия	Уменьшение выраженности боли ночью на 0,62 и 0,31 балла (p<0,05), боли при движении на 0,4 балла по индексу Лекена (данные для контрольной группы не приведены)	Не указаны

Примечание. Представлены исследования инъекционных форм препаратов Хондроград® и Сустатард Артро®

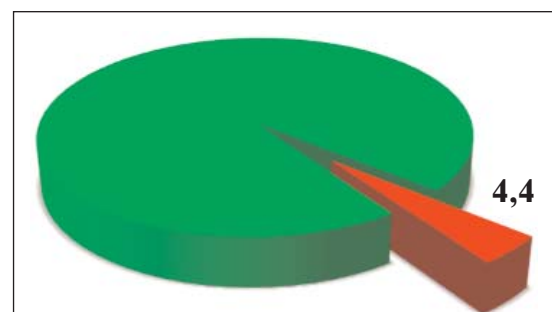


Рис. 3. Локальные НР (в %) при использовании ИХС (данные 17 исследований, n=1186)

Можно выделить 2 исследования ИХС, проведенных в 2013 и 2017 гг. под руководством Л.И. Алексеевой в клинике Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А.Насоновой [31, 44]. Авторы анализировали лечебный эффект ИХС в двух однородных по составу и численности (n=70) группах больных ОА коленного сустава. Эти работы выполнены на высоком методическом уровне и показывают однозначный результат: ИХС эффективно снижает выраженность боли при ОА (оценка по ВАШ), активность заболевания (индекс WOMAC) и потребность в НПВП. Единый план исследований и очень близкий состав исследуемых групп (по возрасту, полу, длительности болезни, индексу массы тела и клиническим показателям) дает возможность объединить их результаты (рис. 2).

Наиболее крупным исследованием терапевтического потенциала ИХС стала работа В.П. Волошина и соавт. [39] — изучение эффективности курсового применения ИХС у 442 больных ОА в реальной клинической практике. Особенностью этого исследования является включение больных с выраженными симптомами ОА. Так, средний уровень индекса WOMAC боль составил 364 мм, а суммарного индекса WOMAC — 2282 мм. Терапия с использованием ИХС позволила добиться существенного улучшения: значение WOMAC боль уменьшилось на 51,1%, суммарного индекса WOMAC — на 40,7%.

Самым длительным исследованием ИХС стала работа Г.И. Гулиевой [38]: 99 пациентов с ОА различной локализации («узелковый», коленного и тазобедренного суставов), длительность наблюдения — 18 мес. Больные получали повторные курсы ИХС. Было отмечено выраженное уменьшение боли и улучшение функции суставов (≈50% от исходного уровня), при этом критериями оценки являлись динамика интенсивности боли по ВАШ, индекса WOMAC и индекса Лекена. За 1,5 года исследования выявлено также определенное замедление сужения суставной щели и формирования остеофитов у больных, получавших повторные курсы ИХС. К сожалению, методологические проблемы (разнородность пациентов, нечеткое представление контрольной группы, не совсем ясный механизм оценки прогрессирования ОА и др.) не позволяют оценить значимость этого интересного наблюдения.

Любопытен отечественный опыт назначения ИХС для лечения боли в спине. В ряде исследований была использована оригинальная методика — паравертебральное введение ИХС в «болевы точки» [33–35, 43]. Эта тактика может рассматриваться как вариант в/м инъекции ХС. Вместе с тем локальное воздействие на «болевы точки» может иметь значение для разрешения мышечного спазма и терапии миофасциального синдрома, играющих важную роль в патогенезе боли в спине. Нельзя не отметить существенный плацебо-эффект паравертебральных инъекций — подобные процедуры, несомненно, положительно воспринимаются многими пациентами и рассматриваются как более активная медицинская помощь, чем назначение пероральных средств. В любом случае применение ХС при боли в спине, в том числе при люмбаго, позволило добиться значимо большего успеха, чем использование стандартных методов лечения (НПВП + физиотерапия).

Имеются два исследования, в которых ИХС назначали больным с переломами конечностей и при боли в области плечевого сустава после перенесенного инсульта. В обеих работах отмечен хороший эффект ИХС — существенное уменьшение боли и улучшение самочувствия пациентов. Представляется, что положительный результат применения ИХС при данной патологии косвенно подтверждает наличие у него системного анальгетического и противовоспалительного эффекта, не связанного с влиянием на метаболизм клеток суставного хряща.

Переносимость ИХС в целом была хорошей. Единичные нежелательные реакции (НР) отмечены далеко не во всех работах. В основном это локальные изменения — появлении боли и уплотнения в месте инъекций, формирование гематом и подкожных геморрагий. Подобные осложнения не угрожали здоровью пациентов и не требовали специальной терапии. Отмены ИХС из-за НР зафиксированы лишь в 3 случаях в работе Л.И. Алексеевой и соавт. [31]. В ряде исследований наблюдались эпизоды развития диспепсии и изжоги, однако трудно связать их с применением

именно ИХС, ведь практически все больные на момент проведения курса ИХС получали НПВП, для которых НР со стороны желудочно-кишечного тракта весьма характерны. Общее число локальных НР при использовании ИХС представлено на рис. 3.

Изучению эффективности ИГС посвящены всего 2 работы. В одной из них сравнивали действие нового препарата, который вводили в/м по 400 мг через день (№ 30), и стандартной терапии (НПВП + физиотерапия) у 54 больных ОА [47]. Через 2 мес лечения при оценке динамики теста «Встань и иди», индекса Лекена и ряда симптомов ОА (отеочность и деформация сустава) наблюдалось достоверное преимущество ИГС. Кроме того, необходимость в приеме НПВП в группе ГС снизилась на 50%. НР при этом не отмечено.

Второе исследование было посвящено сравнению комбинированного использования ИХС и ИГС (попеременное в/м введение препаратов через день, № 20) и пероральной комбинации ХС и ГС у 102 больных ОА [46]. Комбинация ИХС + ИГС дала достоверно лучший результат: через 3 мес наблюдения выраженность суставной боли снизилась в основной группе на 52,8%, в контрольной — лишь на 22,2% ($p < 0,05$). Из НР в основной группе отмечено появление локальной болезненности в области инъекций у 6 больных.

Таким образом, на сегодняшний день в нашей стране накоплен большой опыт успешного применения ИХС, который представлен в 17 исследованиях, проведенных с 2012 по 2017 г. Хотя все эти работы носили открытый характер, а в ряде из них отмечались некоторые методологические проблемы, тем не менее в целом они свидетельствуют о хорошем анальгетическом и противовоспалительном эффекте, а также благоприятной переносимости ИХС.

Пока недостаточно данных, чтобы сделать достоверные выводы о преимуществах ИГС, но уже первые исследования этого препарата дали оптимистичные результаты. Конечно, потребуется дополнительная оценка эффективности и безопасности ИГС, которая позволит более точно обозначить место этой лекарственной формы в комплексной терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
2. Lopes EB, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):593–600. doi: 10.1007/s11914-017-0411-y.
3. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
4. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health*. 2017 Dec 11;5:335. doi: 10.3389/fpubh.2017.00335. eCollection 2017.
5. Martinez-Maldonado ML, Vivaldo-Martinez M, Mendoza-Nunez VM. Comprehensive Gerontological Development: A Positive View on Aging. *Gerontol Geriatr Med*. 2016 Sep 18; 2:2333721416667842. doi: 10.1177/2333721416667842. eCollection 2016 Jan-Dec.
6. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
7. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
8. Owens C, Conaghan PG. Improving joint pain and function in osteoarthritis. *Practitioner*. 2016 Dec;260(1799):17–20.
9. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565–71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
10. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97

ОБЗОРЫ

11. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
12. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21.
13. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534. eCollection 2015.
14. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *Русский медицинский журнал.* 2016;(22):1481-8. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: effectiveness and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016;(22):1481-8. (In Russ.)].
15. Бадюкин ВВ. Новая форма хондроитина сульфата в терапии остеоартроза. *Русский медицинский журнал.* 2014;(7):532-6. [Badokin VV. A new form of chondroitin sulfate in the therapy of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(7):532-6. (In Russ.)].
16. Бадюкин ВВ. Сустаргарт артро — новый препарат глюкозамина сульфат в терапии остеоартроза. *Фарматека.* 2016;(9):16-21. [Badokin VV. Sustard Arthro — new preparation of glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Farmateka.* 2016;(9):16-21. (In Russ.)].
17. Шостак НА. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал.* 2014;(4):278-81. [Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(4):278-81. (In Russ.)].
18. Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin Sulfate and Glucosamine as Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drugs (DMOADs). *Curr Med Chem.* 2016;23(11):1139-51.
19. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Баринов АН, Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):16-20. [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, Singkh G. Novel approaches to treating non-specific low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):16-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20
20. Шавловская ОА. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив.* 2017;(5):98-104. [Shavlovskaya OA. Chondroprotectors: spectrum of application in general practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;(5):98-104. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789598-104
21. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity *J Pharm Pharmacol.* 2009 Oct;61(10):1271-80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002
22. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003 Jun;11(6):433-41.
23. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013. Epub 2009 Nov 10.
24. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016 May;86:112-8. doi: 10.1016/j.jbiomac.2016.01.055. Epub 2016 Jan 19.
25. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung.* 1994 Jan;44(1):75-80.
26. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, et al. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica.* 1981;2(8):504-8.
27. Dieppe P, Goldingay S, Greville-Harris M. The power and value of placebo and nocebo in painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Nov;24(11):1850-1857. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.007. Epub 2016 Jun 20.
28. Препараты — лидеры российского фармакологического рынка в 2014 году. *Ремедиум.* 2015;(S 13):99-141. [Drugs — the leaders of the Russian pharmaceutical market in 2014. *Remedium.* 2015;(S 13):99-141. (In Russ.)].
29. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2017 Nov 24. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. [Epub ahead of print]
30. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. *Русский медицинский журнал.* 2012;(30):1500-3. [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV. Current trends in pathogenetic therapy of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;(30):1500-3. (In Russ.)].
31. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ, Аникин СГ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Русский медицинский журнал.* 2013;(32):1624-7. [Alekseeva LI, Zaitseva EM, Anikin SG, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondroguard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(32):1624-7. (In Russ.)].
32. Балуева ТВ, Гусев ВВ, Львова ОА. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта. *Русский медицинский журнал.* 2013;(21):1044-5. [Balueva TV, Gusev VV, Lvova OA. The effectiveness of the use of chondroprotectors in pain in the shoulder joint in the recovery period of stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(21):1044-5. (In Russ.)].
33. Барулин АЕ, Курушина ОВ. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *Русский медицинский журнал.* 2013;(30):1543-5. [Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy for back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(30):1543-5. (In Russ.)].
34. Игнатова АВ. Опыт применения препарата Хондрогард в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. *Русский медицинский журнал.* 2013;(10):524-6. [Ignatova AV. The experience of application of Chondroguard in pharmacological blockades in the treatment of facet syndrome and dysfunction of the sacroiliac joint in an outpatient setting. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(10):524-6. (In Russ.)].
35. Маркова СГ, Шперлинг ЛП. Хондропротекторы в терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника. *Фарматека.* 2013;(19):30-2. [Markova SG, Shperling LP. Chondroprotectors in therapy of patients with degenerative-dystrophic lesions of the spine. *Farmateka.* 2013;(19):30-2. (In Russ.)].
36. Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Заводовский БВ. Исследование клинической эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитин-сульфата. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2014;12(31):103-4. [Sivordova LE, Polyakova YuV, Akhverdyan YuR, Zavadovskii BV. A study of clinical efficacy and safety of injectable forms of chondroitin sulphate. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2014;12(31):103-4. (In Russ.)].
37. Удовика МИ. Оценка эффективности препарата Хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения. *Русский медицинский журнал.* 2014;(31):2192-5. [Udovika MI. Evaluation of the efficacy of Chondroguard in the treatment of osteoarthritis in various modes of administration. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(31):2192-5. (In Russ.)].

38. Гулиева ГИ. Клиническая эффективность хондрогарда в терапии остеоартроза. Фарматека. 2015;(7):33-6. [Gulieva GI. Clinical efficacy of chondroguard in the treatment of osteoarthritis. *Farmateka*. 2015;(7):33-6. (In Russ.)].
39. Волошин ВП, Еремин АВ, Санкарараянан СА и др. Исследование эффективности препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2015;(10):575-7. [Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Study of the efficacy of the Chondroguard (chondroitin sulfate) in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(10):575-7. (In Russ.)].
40. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. Российский кардиологический журнал. 2016;(2):84-9. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Differentiated approach in the treatment of patients with osteoarthritis with cardiovascular disease. *Rossiyskii kardiologicheskii zhurnal*. 2016;(2):84-9. (In Russ.)].
41. Волошин ВП, Санкарараянан СА, Еремин АВ и др. Исследование эффективности действия препарата хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с переломами различной локализации. Фарматека. 2016;(7):76-9. [Voloshin VP, Sankaranarayanan SA, Eremin AV, et al. Study of the effectiveness of Chondroguard (chondroitin sulfate) in patients with fractures of different locations. *Farmateka*. 2016;(7):76-9. (In Russ.)].
42. Попов АА, Шамарина ЕА. Сравнительная оценка краткосрочного эффекта, переносимости и безопасности алфлутопа и хондрогарда у амбулаторных больных остеоартрозом коленных суставов. Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):106-7. [Popov AA, Shamarina EA. Comparative assessment of short-term effect, tolerance and safety of alflutop and chondroguard in outpatient patients with knee osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;(2):106-7. (In Russ.)].
43. Гутянский ОГ, Честнов АА. Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулпатий у спортсменов. Медицинский Совет. 2017;(11):37-40. [Gutyanskii OG, Chestnov AA. Experience of use of complex treatment of discogenic radiculopathy in athletes. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(11):37-40. (In Russ.)].
44. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. Фарматека. 2017;(7):24-8. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of chondroguard in patients with knee osteoarthritis and comorbidity. *Farmateka*. 2017;(7):24-8. (In Russ.)].
45. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. Современная ревматология. 2017;11(3):77-80. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):77-80. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-77-80
46. Удовика МИ. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. Русский медицинский журнал. 2017;(4):446-50. [Udovika MI. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic drugs of slow action in the treatment of primary and posttraumatic osteoarthritis of knee joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(4):446-50. (In Russ.)].
47. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ. Эффективность лечения глюкозамин сульфатом (Сустагард Артро) у больных остеоартритом в поликлинических условиях. Фарматека. 2016;(13):21-5. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV. The effectiveness of treatment with glucosamine sulfate (Sustaguard Arthro) in patients with osteoarthritis in a clinical. *Farmateka*. 2016;(13):21-5. (In Russ.)].

Поступила 27.01.2018

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

Место ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа в стратегии лечения псориатического артрита

Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Гайдукова И.З.

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

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита. ПсА возникает у 5–7% больных среднетяжелым псориазом. Несмотря на успехи в лечении псориаза и ПсА базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), до конца не решены проблемы, связанные с иммуногенностью, наличием инфекционных осложнений, вторичной неэффективностью. Эти факторы послужили причиной поиска новых таргетных синтетических препаратов (блокаторы сигнальных путей). К данной группе препаратов относится апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4. Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований свидетельствуют о том, что препарат эффективен и безопасен при лечении псориаза и ПсА. Перспективы применения апремиласта при ПсА связаны с возможностью использования его у пациентов с неэффективностью БПВП или ГИБП, способностью поддержания длительной (более 3 лет) ремиссии, уменьшения проявлений энтезита и дактилита.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; апремиласт; фосфодиэстераза; таргетная терапия.

Контакты: Вадим Иванович Мазуров; maz.nwgm@yandex.ru

Для ссылки: Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Гайдукова ИЗ. Место ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа в стратегии лечения псориатического артрита. Современная ревматология. 2018;12(1):41–46.

The place of a phosphodiesterase 4 inhibitor in the treatment strategy for psoriatic arthritis

Mazurov V.I., Trofimov E.A., Gaydukova I.Z.

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

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine, and entheses, which is associated with psoriasis. The pathological process is localized mainly in the tissues of the locomotor system and leads to the development of erosive arthritis and intra-articular osteolysis. PsA occurs in 5–7% of patients with moderate psoriasis. Despite advances in the treatment of psoriasis and PsA with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs), the problems associated with immunogenicity, infectious complications, and secondary inefficiency have not been fully solved. These factors have motivated the search for novel targeted synthetic drugs (signaling pathway inhibitors). This group of drugs includes Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor. Recent data of controlled studies suggest that the drug is effective and safe in treating psoriasis and PsA. Prospects for the use of Apremilast in PsA are associated with the possibility to use the drug in patients because of the inefficacy of DMARDs or BAs and with the ability to maintain long-term (more than 3-year) remission and to reduce the manifestations of enthesitis and dactylitis.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; Apremilast; phosphodiesterase; targeted therapy.

Contact: Vadim Ivanovich Mazurov; maz.nwgm@yandex.ru

For reference: Mazurov VI, Trofimov EA, Gaydukova IZ. The place of a phosphodiesterase 4 inhibitor in the treatment strategy for psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):41–46.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-41-46>

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита. Псориаз выявляется у 1–3% населения. Мужчины и женщины страдают псориазом одинаково часто. ПсА развивается у 5–7% больных псориазом [1, 2]. Дебют заболевания может наблюдаться в любом возрасте, но чаще приходится на 20–50 лет [1–4].

Этиология и патогенез ПсА до конца не изучены (рис. 1) [5]. Обнаружена связь псориаза с HLA-антигенами B13, B16, B17, B27, B38, B39, DR4, DR7. Установлено, что HLA-B27 ассоциируется с поражением осевого скелета (позвочника и крестцово-подвздошных сочленений), DR4 — с эрозивным артритом периферических суставов, HLA-Cw6 — с ранним началом заболевания, HLA-B27, B39 и ФНОα¹-308-аллели — с прогрессированием заболевания, полиморфизм гена рецептора к интерлейкину (ИЛ) 23 (ИЛ23R) — с ПсА [6–12].

¹ФНОα — фактор некроза опухоли α.

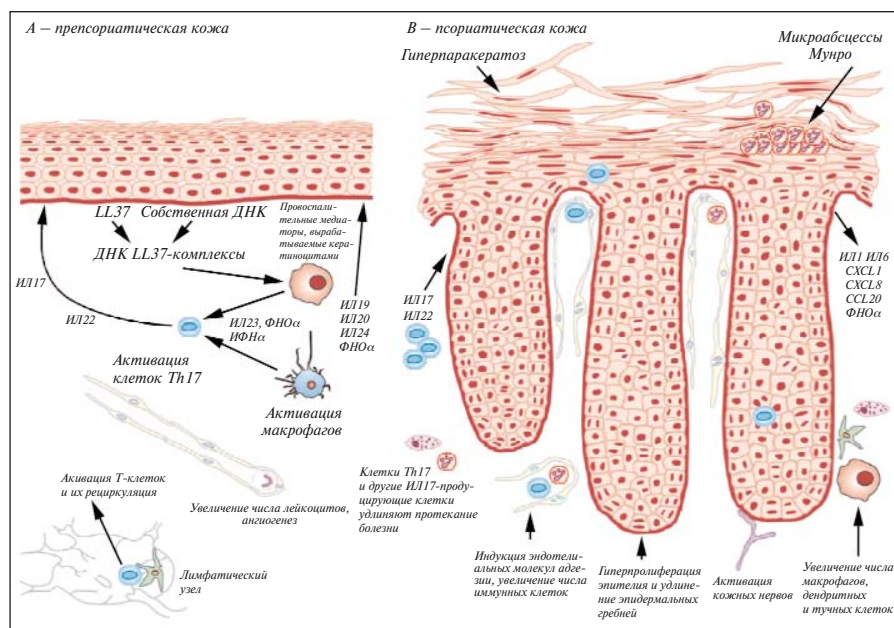


Рис. 1. Схема патогенеза псориазического процесса [5]

Провоцировать появление первых признаков болезни могут инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, грибковая инфекция, ВИЧ и другие ретровирусы), эндокринные факторы (пубертатный период и период менопаузы, беременность), заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (гастрит, холецистит, дисбактериоз кишечника), психоэмоциональный стресс, прием лекарственных средств (препараты лития, бета-адреноблокаторы, аминокислотные средства, иногда нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) [1, 10].

Ведущая роль в развитии заболевания отводится иммунным механизмам [6, 11]. При псориазе наблюдается нарушение развития и функционирования определенной популяции Т-лимфоцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, этот постоянный процесс формирует «порочный круг» в развитии псориаза [6–12].

Результаты иммуногистохимических исследований кожи больных псориазом показали, что инфильтрация Т-клетками предшествует клиническим проявлениям на коже. В клеточных инфильтратах кожи при этом выявляется повышенное содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов с преобладанием последних [6].

ИЛ12 вырабатывается макрофагами и дендритными клетками и играет важную роль в функционировании врожденной иммунной системы, контролируя дифференцировку CD4+ лимфоцитов в подкласс Т-хелперов 1-го типа (Th1). Th1-клетки продуцируют провоспалительные цитокины: ФНОα и интерферон γ (ИФНγ). ИЛ12 также индуцирует кожные лимфоцитарные антигены, вызывая миграцию Т-клеток в кожу и активирует CD8+ (цитотоксические) Т-клетки и естественные киллеры [1, 6, 9–11].

ФНОα играет одну из ключевых ролей в патогенезе псориаза, стимулируя синтез других провоспалительных цитокинов, значение которых в развитии болезни установлено. Кроме того, он способствует накоплению воспалительных клеток в тканях путем индукции экспрессии молекул внутриклеточной адгезии 1 (ICAM1) и повышает продукцию сосудистого фактора

роста (VEGF), что приводит к активации вазопротеративных процессов. Помимо этого, ФНОα — провоспалительный цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артритах [1, 6–12].

При ПсА, как и при многих других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование ИЛ12 и ИЛ23. О роли ИЛ12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований. Было выявлено, что уровень ИЛ12 коррелирует с уровнями ФНОα, ИЛ8 и ИЛ10. Повышенное содержание ИЛ1, ИЛ2, ИЛ10, ИФНγ и ФНОα обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА. Описаны случаи тяжелого обострения артрита в ответ на введение экзогенного ИЛ12 у пациентов с РА. Недавно опубликованы исследования, указывающие на наличие связи между генетическими ва-

риантами рецептора к ИЛ23 и развитием ПсА. ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилированных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую субъединицу p40. При связывании общей субъединицы p40 с субъединицей p35 образуется ИЛ12, при связывании с субъединицей p19 — ИЛ23, каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой. Эти цитокины продуцируются преимущественно макрофагами и дендритными клетками и оказывают действие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и естественных киллеров (NK-клетки). Через общую субъединицу p40 ИЛ12 и ИЛ23 связываются с цепью 1 рецептора к ИЛ12, вызывая первичное взаимодействие цитокина с рецептором. Специфичность сигнала обеспечивается связыванием уникальной субъединицы каждого цитокина с уникальной субъединицей рецепторного комплекса: ИЛ12p35 связывается с рецептором 2 к ИЛ12, а ИЛ23p19 — с рецептором к ИЛ23, запуская внутриклеточную сигнализацию и активируя клетки, несущие рецепторы. ИЛ23 стимулирует клетки Th17, которые начинают продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ17, которые также стимулируют образование других провоспалительных агентов. Так как ИЛ12 и ИЛ17 играют важную роль в патогенезе псориаза, целевое воздействие на эти цитокины может способствовать нормализации структуры кожи. Это подтверждается данными экспериментов на животных.

Значимость ИЛ12 и ИЛ23 была доказана при проведении генетического анализа, продемонстрировавшего, что предрасположенность к развитию псориаза связана с изменением гена *IL12B* (кодирующего рецепторы ИЛ23) [1, 6–9].

Таким образом, патогенетической основой развития псориаза является активация клеточного иммунитета в коже и синовиальном у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов. Возникающая при этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, хемокинов

вызывает дисбаланс ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ1, ИЛ1 β , ИЛ6 и хемокины. Этот дисбаланс приводит к дебюту заболевания или развитию в последующем его рецидивов [1, 6–9].

В большинстве случаев (67–70%) ПсА возникает уже на фоне существующих кожных проявлений псориаза. У 10% больных суставной и кожный синдромы возникают одновременно, а у остальной части пациентов (около 20%) поражение суставов опережает появление поражений кожи на несколько недель, месяцев и даже десятков лет. Заболевание может начаться остро, подостро или развиваться постепенно. Обычно суставной синдром возникает остро, реже – подостро в виде стойкой артралгии с присоединением у каждого 2-го больного ярко выраженных признаков воспаления. К типичным клиническим особенностям ПсА относят: асимметричное поражение суставов; вовлечение в процесс дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, сопровождающееся изменением их формы и сочетающееся с припухлостью околосуставных мягких тканей и синюшно-багровой окраской кожи над ними, что создает картину «симптома редиски», артрит I пальцев кистей и стоп; «осевой» характер поражения суставов кистей и стоп (одновременное поражение пястно-фалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов одного и того же пальца), припухлость околосуставных мягких тканей и своеобразную синюшно-багровую окраску кожи в области пораженных суставов с развитием «симптома сосиски», ахиллобурсит, подпяточный бурсит, вызывающие боль в области пяток (талалгия); боль в области прикрепления связок и сухожилий (энтезопатия); поражение малоподвижных суставов (грудино-ключичных, акромиально-ключичных); остеолит суставов кистей и стоп с развитием мутилирующего (обезображивающего) артрита; рентгенологические признаки асимметричного сакроилиита и спондилита [1, 11, 12].

Системные проявления включают поражение органа зрения в виде конъюнктивита, иридоциклита, реже – эписклерита. Возможно развитие общих проявлений (потеря массы тела, амиотрофия). При тяжелой и злокачественной формах течения ПсА могут наблюдаться поражение сердца по типу миокардита и эндокардита с вовлечением клапанного аппарата (чаще аортального клапана с развитием аортита), поражение почек (нефропатия, вторичный амилоидоз), печени (гепатит), генерализованная лимфаденопатия, синдром Рейно, вовлечение в процесс нервной системы (полиневрит) и др. [1, 2, 12].

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (артрита, спондилита, энтезита, дактилита, кожных проявлений псориаза), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска возникновения коморбидных заболеваний [12–16].

Для лечения ПсА применяют НПВП, глюкокортикостероиды (ГК), главным образом внутрисуставные, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), таргетные синтетические БПВП (или блокаторы сигнальных путей) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). НПВП – препараты первой линии терапии при активном ПсА, их назначают в сочетании с внутрисуставным введением ГК или без него. Эффективность лечения оценивают каждые 3–6 мес [12–16].

В последние десятилетия для лечения ПсА с успехом используются БПВП. Препаратом первой линии является метотрексат (МТ), оказывающий благоприятное влияние на суставной и кожный компоненты заболевания. МТ назначают внутрь в дозе от 7,5 до 15 мг/нед. При увеличении дозы МТ до 20–25 мг/нед используют его внутримышечное или подкожное введение в комбинации с фолиевой кислотой (20 мкг/сут в те дни, когда МТ не применяют). Доказана эффективность лефлуномида для замедления суставных деструкций и уменьшения выраженности кожных проявлений псориаза. Доза лефлуномида – 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем – по 20 мг/сут. Применяют также салазопроизводные (сульфасалазин). Начинают лечение с 500 мг/сут в течение недели, затем дозу повышают на 500 мг/сут каждую неделю до терапевтической (2–3 г/сут); поддерживающая доза – 0,5–1,0 г/сут. Хорошо зарекомендовал себя в лечении кожных проявлений псориаза циклоспорин А. Его суточная доза составляет 2,5–3,0 мг/кг, в процессе лечения необходим контроль уровня креатинина сыворотки крови. При неэффективности БПВП могут быть использованы таргетные синтетические БПВП – апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), зарегистрированный для лечения псориаза и ПсА [12–17].

Несмотря на сложность и многогранность, патогенез воспаления при ПсА имеет ключевые звенья. Одним из этих звеньев является ФДЭ4 – фермент, участвующий в метаболизме циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в иммунных клетках, регулирующих воспаление, а также катализирующий переход цАМФ в его неактивную форму – АМФ. Ингибиторы ФДЭ4 тормозят разрушение цАМФ и способствуют поддержанию его высокого внутриклеточного уровня, что снижает активность провоспалительных функций клеток. Хотя семейство ФДЭ состоит из 11 изоформ, ФДЭ4 является цАМФ-специфической и преобладающей изоформой, которая экспрессируется иммунными клетками воспаления. ФДЭ4 – основной регулятор метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление при ПсА [11, 17].

Апремиласт ингибирует внутри клетки ФДЭ4, что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции ФНО α , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ22 и других провоспалительных цитокинов, а также изменения уровня некоторых противовоспалительных цитокинов, например ИЛ6, ИЛ10. В клинических исследованиях у больных ПсА апремиласт значительно модулировал, но полностью не ингибировал белки плазмы крови: ИЛ1 α , ИЛ6, ИЛ8, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный белок воспаления 1 β , матриксную металлопротеиназу 3 и ФНО α [14, 15]. Через 40 нед лечения апремиластом отмечено снижение концентрации ИЛ17 и ИЛ23 и повышение содержания ИЛ10 в плазме крови. У больных псориазом апремиласт уменьшал очаговые эпидермальные утолщения пораженных участков кожи, инфильтрацию клетками воспаления и экспрессию провоспалительных генов, включая гены индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), ИЛ12/ИЛ23p40, ИЛ17A, ИЛ22 и ИЛ8 (рис. 2) [17–18].

Апремиласт – пероральный ингибитор ФДЭ4, представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей) в лечении псориаза и ПсА. Препарат применяется для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых при недостаточной эффективности, противопоказаниях к использованию БПВП или их непереноси-

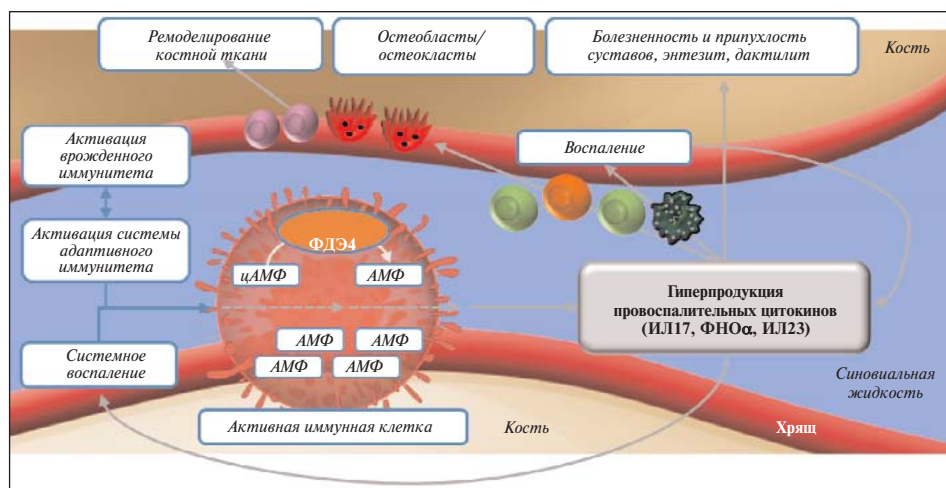


Рис. 2. Роль ФДЭ4 в патогенезе воспалительных заболеваний²

мости, включая циклоспорин, МТ или лекарственные средства, используемые вместе с ультрафиолетовым облучением А, а также при лечении активного ПсА у взрослых в монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе на предшествующую терапию БПВП или ее непереносимости [13–16]. Также апремиласт может быть назначен в тех случаях, когда терапия ГИБП не показана (инфекции, особенности введения ГИБП) либо неэффективна. Апремиласт может применяться у больных с коморбидными заболеваниями (например, метаболическим синдромом, повышенным риском гепатотоксичности и др.) [13–16].

Особыми клиническими проявлениями ПсА являются дактилит и энтезит, которые существенно ухудшают качество жизни пациентов и плохо поддаются лечению [1, 12].

Резистентность дактилита и энтезита к терапии объясняется несколькими факторами. Так, некоторые исследователи считают, что она связана с наличием в области воспаления аваскулярных зон (сухожилия, капсулы и др.), в которые затруднена доставка активных действующих веществ лекарственных средств. Более того, дактилит и энтезит ассоциируются с вовлечением в воспаление многих цитокинов, концентрация ряда которых не уменьшается при подавлении воспаления с применением блокаторов других цитокинов. Показано, что уровень ИЛ17А, ИЛ12/23 остается стабильным даже после подавления активности ФНОα [19]. В связи с этим представляется перспективным применение ингибиторов ФДЭ4 (апремиласт), которые одновременно прерывают транскрипцию многих провоспалительных цитокинов и блокируют внутриклеточный механизм ее реализации. Это приводит к подавлению концентрации цитокинов, в том числе в аваскулярных зонах. Такой подход перспективен в лечении дактилита и энтезита, являющихся частыми и тяжелыми проявлениями ПсА [1, 12, 18, 20, 21].

В рандомизированных клинических исследованиях (PALACE 1–3) было доказано, что при ПсА апремиласт эффективен в отношении периферического артрита, псориаза, а также достоверно повышает физическую активность пациентов и улучшает качество жизни. Ответ по ACR20, ACR50 и ACR70 наблюдался у 61,3; 30,7 и 12%

пациентов через 1 год терапии и у 66,5; 37,3 и 21% через 2 года [22].

Апремиласт уменьшает выраженность симптомов дактилита и энтезита при ПсА. Эффект доказанно сохраняется в течение 3 лет терапии препаратом. Апремиласт включен в рекомендации EULAR и GRAPPA для лечения активного периферического артрита, дактилита, энтезита, псориаза (в том числе псориаза ногтей) у пациентов с неэффективностью/непереносимостью БПВП или хотя бы одного ГИБП [15, 16, 22–24].

Высокая частота коморбидных состояний при ПсА, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у курильщиков, делает предпочтительным применение у таких больных ингибиторов ФДЭ4, которые положительно влияют как на суставной синдром, так и на поражение легких, т. е. оказывают плеiotропный эффект.

Безопасность и эффективность апремиласта изучалась в ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых регистрационных исследований III фазы ESTEEM, в которых участвовали 1257 пациентов с хроническим вульгарным псориазом умеренной — тяжелой степени. Пациенты были рандомизированы на группы в соотношении 2:1 для получения апремиласта 30 мг дважды в день и плацебо. К 16-й неделе 75% улучшения по шкале Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75 — основной критерий эффективности терапии) достигли 33,1% пациентов в исследовании ESTEEM I и 28% в исследовании ESTEEM II, что достоверно выше, чем в группе сравнения (5,3 и 5,8% соответственно; $p < 0,0001$). Нежелательные реакции (НР), носившие легкий или умеренный характер, ограничивались тошнотой и рвотой и проходили в течение 1 мес после начала приема препарата [25–28].

Полученные данные были подтверждены в ходе другого исследования III фазы — NCT01172938, в котором изучалась эффективность апремиласта у 504 пациентов с псориазом и ПсА при длительном применении. Через 52 нед доля пациентов, которые ответили на лечение апремиластом 20 или 30 мг дважды в день, увеличилась до 63 и 54,6% соответственно. Показано, что на фоне приема препарата положительная динамика кожного процесса (регресс высыпаний, уменьшение интенсивности окраски бляшек, шелушения и интенсивности зуда) сохранялась в течение 52 нед. Кроме того, у пациентов было отмечено уменьшение/полное исчезновение отечности и болезненности суставов, в том числе при дактилите и энтезите [25, 26].

С осторожностью апремиласт следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями в виде непереносимости галактозы, с врожденной недостаточностью лактазы или нарушениями всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу); с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести; с низкой массой тела.

²Оригинальный рисунок автора (Трофимов Е.А.).

ОБЗОРЫ

Апремиласт назначают внутрь независимо от времени приема пищи. Рекомендованная доза — по 30 мг 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы, как показано в таблице. В случае перерыва в лечении повторного титрования не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести нет необходимости в изменении дозы. Дозу апремиласта следует уменьшить до 30 мг 1 раз в сутки у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин при оценке по формуле Кокрофта—Голта). При начальном титровании рекомендуется принимать только утреннюю дозу и пропускать вечернюю. Нет необходимости в изменении дозы у пациентов с печеночной недостаточностью и пожилых больных.

Наиболее частыми НР в ходе клинических исследований III фазы ESTEEM 1 (NCT01194219) и ESTEEM 2 (NCT01232283) были нарушения со стороны ЖКТ в виде учащения стула (15,7%) и тошноты (13,9%). Эти нарушения были в основном легкой или средней степени тяжести, и только в 0,3% случаев были расценены как тяжелые. Данные НР возникали преимущественно в первые 2 нед лечения и обычно исчезали через 4 нед. Другими НР были инфекции верхних дыхательных путей (8,4%), головная боль (7,9%) и головная боль напряжения (7,2%). В целом большинство НР были легкой или средней степени тяжести. Реакции гиперчувствительности наблюдались исключительно редко. НР зарегистрированы в ходе 5 клинических исследований апремиласта при ПсА (1945 пациентов) и псориазе (1184 пациента) [27–30].

Совместное применение с мощным индуктором изофермента цитохрома P450 3A4 (СУР3A4) рифампицином ведет к ослаблению системного воздействия и уменьшению эффективности апремиласта. Поэтому не рекомендуется комбинированное использование мощных индукторов изофермента СУР3A4 (например, рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и препараты зверобоя продырявленного) с апремиластом. При одновременном повторном назначении апремиласта и рифампицина AUC и C_{max} апремиласта снижаются соответственно на 72 и 43%. В случаях комбинирования апремиласта с мощными индукторами изофермента СУР3A4 (например, рифампицином) клинический ответ может снижаться.

В клинических исследованиях апремиласт использовали одновременно со средствами местной терапии (ГК, дегтярный шампунь, препараты с содержанием салициловой кислоты для обработки волосистой части головы) и узкополосной средневолновой фототерапией. Апремиласт можно сочетать с сильными ингибиторами изофермента СУР3A4, такими как кетоконазол. При этом не выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия. Не обнаружено фармакокинетиче-

Схема титрования дозы апремиласта

День 1-й	День 2-й	День 3-й	День 4-й	День 5-й	День 6-й и далее
утро	утро вечер	утро вечер	утро вечер	утро вечер	утро вечер
10 мг	10 мг 10 мг	10 мг 20 мг	20 мг 20 мг	20 мг 30 мг	30 мг 30 мг

ского лекарственного взаимодействия и между апремиластом и МТ у пациентов с ПсА, как и между апремиластом и пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норгестимат [10]. Апремиласт можно принимать вместе со всеми указанными лекарственными средствами.

Полученные к настоящему времени данные контролируемых исследований (ESTEEM 1, 2 и PALACE 1–4) свидетельствуют об эффективности и безопасности апремиласта при лечении псориаза и ПсА. В отличие от БПВП апремиласт имеет уникальную структуру, препятствующую развитию НР, связанных с цитотоксичностью. В противоположность ГИБП он не обладает иммуногенностью, а значит, обеспечивает долгосрочный стабильный эффект терапии при длительном применении. Благодаря альтернативным путям внутриклеточной передачи сигнала и молекулярным особенностям происходит преимущественное накопление апремиласта в воспаленных тканях [23, 30]. При ПсА препарат обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений заболевания, а пероральное его применение в сочетании с низкой частотой местных и системных иммунных реакций способствует приверженности пациентов лечению. Апремиласт уменьшает не только активность артрита, но и выраженность кожных проявлений псориаза.

Заключение. Апремиласт, ингибитор ФДЭ4, является представителем нового класса малых молекул, или таргетных синтетических БПВП, в лечении псориаза и ПсА. В международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что апремиласт эффективен при различных проявлениях ПсА (периферический артрит, энтезит, дактилит, спондилит), а также среднетяжелом, тяжелом бляшечном псориазе, в том числе псориазе проблемных локализаций. Для апремиласта характерно благоприятное соотношение «риск/польза» при длительном применении: стабильный эффект терапии, отсутствие иммуногенности, признаков гепато-, нефро- и кардиотоксичности, низкий риск развития серьезных инфекций. Апремиласт продемонстрировал сходную краткосрочную и долгосрочную (в течение 5 лет) эффективность и безопасность в российский когорте пациентов с ПсА, включенных в международные РКИ. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению ПсА апремиласт рекомендуется назначать больным с высокой активностью периферического артрита, энтезита и дактилита при неэффективности/непереносимости предшествующей терапии БПВП или противопоказаниями к лечению БПВП, а также с неэффективностью/непереносимостью ГИБП или противопоказаниями к терапии ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров ВИ. Болезни суставов. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2008. 408 с. [Mazurov VI. *Bolezni sustavov. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the joints. A guide for physicians]. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2008. 408 p.]
2. Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377–85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27.
3. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel — a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jan 2;20(1):3. doi: 10.1186/s13075-017-1497-4.
4. Sewerin P, Hoyer A, Schneider M, et al.

- Inconsistency between Danish incidence and prevalence data about psoriatic arthritis (PsA). *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan 2. pii: annrheumdis-2017-212817. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212817. [Epub ahead of print]
5. Псориатический артрит. <https://psoria-zov.net/vidy-psoriaza/klassifikaciya-psoriaza.html> [Psoriatic arthritis. <https://psoria-zov.net/vidy-psoriaza/klassifikaciya-psoriaza.html>]
6. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):645-653. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.004.
7. Paine A, Ritchlin C. Altered Bone Remodeling in Psoriatic Disease: New Insights and Future Directions. *Calcif Tissue Int*. 2018 Jan 12. doi: 10.1007/s00223-017-0380-2. [Epub ahead of print].
8. Eyre S, Orozco G, Worthington J. The genetics revolution in rheumatology: large scale genomic arrays and genetic mapping. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Jul;13(7):421-432. doi: 10.1038/nrrheum.2017.80. Epub 2017 Jun 1.
9. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, et al. IL-23 and Th17 Disease in Inflammatory Arthritis. *J Clin Med*. 2017 Aug 29;6(9). pii: E81. doi: 10.3390/jcm6090081.
10. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: a guide for physicians]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p.].
11. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: Exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S2-6. Epub 2015 Oct 15
12. Молочков ВА, Бадюкин ВВ, Альбанова ВИ. Псориаз и псориатический артрит. Москва: Товарищество научных изданий КМК; 2007. 300 с. [Molochkov VA, Badokin VV, Al'banova VI. *Psoriaz i psoriaticheskij artrit* [Psoriasis and psoriatic arthritis]. Moscow: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007. 300 p.].
13. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Psoriaz_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf. [Federal clinical guidelines for the management of psoriasis patients. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/Psoriaz_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf]
14. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf. [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis. http://www.ismos.ru/guidelines/doc/psoriaticheskij_artrit.pdf]
15. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May; 68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23
16. Gosses L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
17. Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3054-3067. doi: 10.2174/0929867324666170530093902.
18. Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, et al. Apremilast treatment and long-term (up to 156 weeks) improvements in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: analysis of a large database of the phase III clinical development program. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(suppl2):942.
19. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкрян ЭВ. Концентрация интерлейкина-17α остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. Терапевтический архив. 2017;89(4):80-5. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkryan EV. The concentration of interleukin-17α remains high in patients with ankylosing spondylitis receiving inhibitors of tumor necrosis factor α in the course of the year. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(4):80-5. (In Russ.)].
20. Armstrong A, Levi E. Real-world clinical experience with apremilast in a large us retrospective cohort study of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017 Dec 1;16(12):1240-1245.
21. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; Mar;16(3):381-385. doi: 10.1080/14740338.2017.1288714. Epub 2017 Feb 7.
22. Kavanaugh A, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Durability of apremilast response in patients with psoriatic arthritis: long-term (208-week) results from the PALACE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(suppl2):936.
23. Reich K, Gooderham M, Bewley A, et al. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Dec 8. doi: 10.1111/jdv.14738. [Epub ahead of print]
24. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: Findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct; 149(10):1180-5. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5264.
25. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647. Epub 2015 Jan 15.
26. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
27. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
28. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015 Dec; 173(6):1387-99. doi: 10.1111/bjd.14164. Epub 2015 Nov 7.
29. Crowley J, Thaci D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):310-317.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052. Epub 2017 Apr 14.
30. Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1): 99-105. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1164. Epub 2016 Mar 24.

Поступила 5.01.2018

Исследование поддержано «Селджен Интернэшнл Холдингс Корпорэйшн». 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.

Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях

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

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

Инфекции нижних дыхательных путей занимают ведущее место у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Наиболее частым возбудителем пневмоний (Пн) как в общей популяции, так и при РЗ остается пневмококк (*S. pneumoniae*). В настоящем обзоре приведены частота и факторы риска Пн при различных РЗ. Представлены основные клинические характеристики, подходы к терапии и профилактике Пн, обусловленных различными (в том числе оппортунистическими) инфекциями. Проблема Пн у больных с РЗ весьма актуальна и одновременно крайне мало разработана — в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации. Необходимы дальнейшие исследования ее различных аспектов (включая эффективность и безопасность вакцинации) на территории России в рамках единой научной программы, что позволит создать клинические рекомендации по ведению таких пациентов.

Ключевые слова: ревматические заболевания; инфекции нижних дыхательных путей; пневмонии; клинические проявления; лечение; профилактика.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для ссылки: Белов БС, Буханова ДВ, Тарасова ГМ. Инфекции нижних дыхательных путей при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2018;12(1):47–54.

Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases

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

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

Lower respiratory tract infections occupy a leading place in patients with rheumatic diseases (RDs). *Pneumococcus* (*S. pneumoniae*) remains the most common causative pathogen of pneumonias in both the general population and patients with RDs.

This review gives the frequency and risk factors of pneumonias in different RDs. It presents the main clinical characteristics and approaches to treating and preventing pneumonias due to various (including opportunistic) infections.

The problem of pneumonias is very relevant in patients with RDs and it has been simultaneously extremely little developed — there are single publications on this problem available in the Russian literature. There is a need for further investigations of its various aspects (including the efficiency of and safety of vaccination) in Russia within the uniform science program, which will make it possible to develop clinical guidelines for the management of these patients.

Keywords: rheumatic diseases; lower respiratory tract infections; pneumonias; clinical manifestations; treatment; prevention.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For reference: Belov BS, Bukhanova DV, Tarasova GM. Lower respiratory tract infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):47–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-47-54>

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются наиболее частыми как в популяции, так и у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). По данным официальной статистики, за 2015–2016 гг. заболеваемость пневмоний (Пн) в России во всех возрастных группах повысилась с 406,6 до 462,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Однако признается, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости внебольничной Пн в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1 млн 500 тыс. человек [2].

В структуре инфекционных осложнений у больных с РЗ Пн также занимают лидирующее место (22–67%) [3–6]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном в Великобритании, показано значимое нарастание риска инвазивной пневмококковой инфекции (включая Пн) у

стационарных больных ревматоидным артритом (РА) [отношение шансов (ОШ) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,41–2,52], системной красной волчанкой (СКВ) [ОШ 5,0; 95% ДИ 4,6–5,4], узелковым полиартериитом (УП) [ОШ 5,0; 95% ДИ 4,0–6,0], системной склеродермией (ССД) [ОШ 4,2; 95% ДИ 3,8–4,7], синдромом Шёгрена (СШ) [ОШ 3,2; 95% ДИ 2,9–3,5], анкилозирующим спондилитом (АС) [ОШ 1,96; 95% ДИ 1,07–3,3] [7].

Частота Пн у больных РА составляет 2,4–8,3%, или 5,9–17 случаев на 1000 пациенто-лет. Летальность вследствие Пн при РЗ в целом колеблется от 11 до 22%, при РА — от 8 до 22% [3, 4, 6, 8–10].

Этиология Пн непосредственно связана с нормальной микрофлорой, которая колонизирует верхние отделы дыхательных путей (ДП). Однако развитие воспалительной ре-

акции при попадании в ДП способны вызвать лишь некоторые микроорганизмы, которые обладают повышенной вирулентностью. При этом наиболее значимым возбудителем Пн в общей популяции остается *S. pneumoniae*. Этот возбудитель, а также *Legionella spp.*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* являются этиологическими агентами внебольничных Пн, при которых наблюдается наиболее высокая летальность [11].

Примечательно, что у пациентов со сниженным иммунитетом риск развития ИНДП значительно различается. Это объясняется рядом факторов, наиболее важными среди которых являются нейтропения, аспирация, сущность и выраженность иммунологических расстройств, а также эпидемиологическая ситуация в регионе.

F. Wolfe и соавт. [9] проанализировали результаты наблюдения за 16 788 больными РА. На протяжении 3-летнего периода зафиксировано 749 госпитализаций в связи с Пн у 644 пациентов. Частота новых случаев Пн составила 17 на 1000 пациенто-лет в целом, 19,2 на 1000 пациенто-лет среди мужчин и 17,3 на 1000 пациенто-лет среди женщин. В возрастной группе 75–84 лет частота Пн была максимальной и достигала 21,0 на 1000 пациенто-лет. К прогностическим факторам развития Пн были также отнесены: увеличение возраста пациентов на каждые 10 лет [относительный риск (ОР) 1,3; 95% ДИ 1,3–1,4], курение [ОР 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5], сопутствующий сахарный диабет [ОР 2,0; 95% ДИ 1,6–2,5], перенесенный инфаркт миокарда [ОР 2,1; 95% ДИ 1,7–2,6], предшествующие заболевания легких [ОР 3,8; 95% ДИ 3,2–4,4]. Нарастание риска развития Пн также отмечено при увеличении длительности РА на каждые 10 лет: ОР 1,1; 95% ДИ 1,0–1,2 и при назначении нового базисного противовоспалительного препарата (БПВП) или генно-инженерного биологического препарата (ГИБП; ОР 1,1; 95% ДИ 1,1–1,2). Повышение на 1 балл индекса НАQ приводило к нарастанию ОР до 2,0 (95% ДИ 1,8–2,2). Ковариантный анализ показал, что применение глюкокортикоидов (ГК) увеличивало риск развития Пн (ОР 1,7; 95% ДИ 1,5–2,1). При этом риски носили дозозависимый характер. В частности, при суточной дозе ГК ≤ 5 мг ОР составил 1,4 (95% ДИ 1,1–1,6), 5–10 мг – 2,1 (95% ДИ 1,7–2,7) и ≥ 10 мг – 2,3 (95% ДИ 1,6–3,2). Применение лефлуномида (ЛЕФ) повышало риск до 1,3 (95% ДИ 1,0–1,5), в то время как назначение сульфасалазина снижало его до 0,7 (95% ДИ 0,4–1,0). Многофакторный анализ подтвердил значимость следующих факторов риска развития Пн у больных РА: возраст (ОР 1,30), наличие предшествующих заболеваний легких (2,9) и сахарного диабета (1,5), лечение ГК (1,7), величина НАQ (1,5; $p < 0,001$ во всех случаях), количество БПВП и ГИБП (1,1; $p = 0,02$) [12].

В исследовании, выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В. А. Насоновой, выявлены следующие факторы риска развития Пн у пациентов с РА: высокая активность воспалительного процесса (ОШ 15,5; 95% ДИ 5,3–45,1; $p < 0,001$), наличие хронических заболеваний легких (ОШ 7,4; 95% ДИ 1,4–39,9; $p = 0,01$), отсутствие приема БПВП (ОШ 5,6; 95% ДИ 2,3–14,1; $p < 0,001$) и монотерапия ГК (ОШ 6,4; 95% ДИ 1,8–23,1; $p = 0,005$). При сочетании первого и третьего факторов риск развития Пн нарастал до 19,3 [13].

В одномоментном исследовании британские ученые проанализировали влияние приема БПВП на частоту ИНДП у больных РА. В исследование было включено 1522 пациен-

та с РА, которых наблюдали в одной и той же клинике в течение календарного года. В целом годовая частота ИНДП, которые потребовали госпитализации, составила 2,3%, а при лечении метотрексатом (МТ) – 2,8% ($p = 0,78$). Логистический моновариантный регрессионный анализ выявил следующие значимые факторы риска развития ИНДП: пожилой возраст ($p = 0,013$), мужской пол ($p = 0,022$), применение ГК ($p = 0,041$), отсутствие лечения БПВП ($p = 0,019$). Достоверных данных, свидетельствующих об ассоциации курения, назначения МТ или иных БПВП с частотой госпитализации или летальностью от инфекций органов дыхания, не получено [14].

Как показали результаты недавно опубликованного ретроспективного когортного исследования, выполненного в клинике Мейо, у больных РА с интерстициальным поражением легких частота инфекционной Пн составила 3,9 на 100 пациенто-лет. При этом встречаемость инфекционных осложнений была значимо выше при наличии организованной интерстициальной Пн (27,1 на 100 пациенто-лет), чем при обычной интерстициальной Пн (7,7 на 100 пациенто-лет) или неспецифической интерстициальной Пн (5,5 на 100 пациенто-лет; $p < 0,001$) [15].

Активное внедрение ГИБП в клиническую практику в последние годы существенно повысило значение проблемы Пн и других коморбидных инфекций (КИ) при РЗ [16].

У больных РА, включенных в германский регистр RAVBIT, ИНДП значимо чаще наблюдались при лечении инфликсимабом – ИНФ (ОР 4,62; 95% ДИ 1,4–9,5) и этанерцептом – ЭТЦ (ОР 2,81; 95% ДИ 1,2–7,4) по сравнению с традиционными БПВП [17].

В исследовании С. Salliot и соавт. [18] у больных, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), инфекции отмечены в 34,5% случаев, в том числе тяжелые КИ – в 17%. При сопоставлении с периодом до начала терапии ГИБП ОР серьезных КИ при лечении иФНО α вырос в 3,1 раза. Самыми частыми были инфекции верхних и нижних ДП – 35,6 и 21,4% соответственно. ИНДП также зарегистрированы в 19,1% из 47 случаев серьезных КИ. При сопоставлении трех препаратов из группы иФНО α максимальное число инфекций (включая ИНДП) наблюдалось при лечении ИНФ. С помощью мультифакторального анализа определены основные факторы риска развития КИ при лечении иФНО α : наличие предшествовавших хирургических вмешательств на суставах (ОР 2,07; 95% ДИ 1,43–2,98; $p < 0,001$), а также суммарная доза ГК (ОР 1,28; 95% ДИ 1,04–1,59; $p = 0,02$).

Пн развились в 11% случаев и были наиболее значимыми инфекционными осложнениями в отношении morbidity и летальности при лечении иФНО α примерно у 7000 больных РА, включенных в испанский регистр BIOBADASER [19].

В 7-летнем наблюдении М.А. Lane и соавт. [20] у 20 814 больных РА частота серьезных КИ, потребовавших госпитализации, составила 7%. К значимым факторам риска развития тяжелых КИ была отнесена терапия ГК (ОР 2,14; 95% ДИ 1,88–2,43) или иФНО α (ОР 1,24; 95% ДИ 1,02–1,50). Наиболее частой КИ независимо от применяемого лечения была Пн.

В исследовании, посвященном изучению безопасности ритуксимаба (РТМ) у 3194 пациентов с РА (включая 627 больных с длительностью терапии более 5 лет), частота серьез-

ных КИ составила 3,94 на 100 пациенто-лет. При этом Пн оказалась наиболее частым (2%) серьезным инфекционным осложнением [21].

Согласно данным, полученным в Японии, интенсивное внедрение ингибитора интерлейкина 6 тоцилизумаба (ТЦЗ) в широкую клиническую практику повлекло за собой значимое увеличение числа серьезных ИНДП. У больных, получавших терапию ТЦЗ, отмечено 3-кратное нарастание частоты серьезных респираторных инфекций по сравнению с таковой в контроле — 1,77 и 0,53 на 100 пациенто-лет соответственно. В результате стандартизации выборок по полу и возрасту получены данные, свидетельствующие о нарастании риска возникновения серьезных ИНДП при лечении ТЦЗ в 3,64 раза (95% ДИ 2,56–5,01) [22].

Пн у больных СКВ развивается часто (до 36%) и является одной из наиболее значимых причин летального исхода. Ведущим этиологическим фактором Пн при СКВ является *S. pneumoniae*. В ретроспективном исследовании, выполненном в Дании, показано, что частота инвазивных пневмококковых инфекций, включая Пн, у больных СКВ в 13 раз (!) превышала таковую в популяции (210 и 15,6 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно). По мнению авторов, это является весомым аргументом в пользу вакцинации против пневмококковой инфекции у всех (!) больных СКВ [23].

Имеются данные о Пн, вызванной *S. aureus*, грамотрицательными бактериями, а также цитомегаловирусом (ЦМВ), *P. jiroveci* и грибами при СКВ, причем как на фоне массивной терапии циклофосфамидом (ЦФ) и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой.

По данным R. Narata и соавт. [24], частота внебольничной Пн у больных СКВ составила 10,3%. Средний возраст пациентов — 38,0±11,5 года, средняя продолжительность СКВ к моменту развития Пн — 35,0±54,5 мес. Более чем в половине случаев Пн была зафиксирована на первом году заболевания (58,9%), из них в 11 случаях развитие Пн совпало с дебютом СКВ, а в 22 средняя продолжительность болезни составила 4,5±3,6 мес. Ведущими клиническими симптомами были фебрильная лихорадка (83,9%) и кашель (58,9%), реже встречались одышка (28,6%) и боль в грудной клетке при вдохе (8,9%).

Примечательно, что у 5 (8,9%) пациентов не выявлено ни одного легочного симптома, но имелись рентгенологические признаки Пн. На рентгенограммах органов грудной клетки наиболее часто определялись локализованные очаги инфильтрации легочной ткани (35,7%), несколько реже — двусторонняя или многодолевая инфильтрация (25%), двусторонняя интерстициальная инфильтрация отмечена в 12,5% случаев. У 5 пациентов (в том числе у 3 с нокардиозом) имелись очаги распада легочной ткани.

Осложнения Пн зафиксированы у 26 (46,4%) больных. Наиболее часто наблюдалась дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции легких (ИВЛ; n=15), также встречались острый респираторный дистресс-синдром взрослых (n=4) и септический шок (n=2).

Предикторами смерти от Пн при СКВ явились большая суточная и кумулятивная дозы ГК (которые в группе умерших пациентов составили в среднем 41,3±16,0 мг/сут и 596,3±232,6 мг соответственно), а также высокая активность СКВ по данным MEX-SLEDAI (8,13±6,32) и факт применения ИВЛ. В то же время при многофакторном анализе сохранили значение только применение ИВЛ

(p=0,024) и прием ГК в дозе ≥15 мг/сут (p=0,045). Летальный исход наблюдался в 26,8% случаев.

Американские исследователи показали, что у больных СКВ с повышенным риском развития Пн была связана с мужским полом (ОШ 2,7; 95% ДИ 0,98–6,8; p=0,03), наличием в анамнезе нефрита (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7; p=0,02), лейкопении (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4; p=0,04), лечения иммуносупрессивными препаратами (ЦФ, азатиоприн, МТ и циклоспорин А) (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,2–6,7; p=0,01) и аллеля гена ФНОα -238А (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,5–9,8). Не обнаружено достоверной ассоциации частоты развития Пн с возрастом, продолжительностью болезни, приемом ГК или гидроксихлорохина, курением, а также вариациями аллелей *МСЛ* или *FCGR2A* [25].

По данным М.В. Полянской [13], факторами риска развития Пн у больных СКВ явились высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; 95% ДИ 3,2–41,3; p<0,001), отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5; 95% ДИ 3,3–43,3; p<0,001) и прием ГК в дозе >20 мг/сут (ОШ 11,9; 95% ДИ 7,3–43,3; p<0,001). Сочетание первых двух факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития Пн (ОШ 48,0; p<0,001).

Как свидетельствуют недавно опубликованные результаты многоцентрового Европейского исследования EUSTAR (European Scleroderma Trials and Research), у больных ССД наиболее частой (11,1%) серьезной инфекцией была Пн, которая явилась непосредственной причиной смерти в 4% случаев [26]. Наряду со сниженной вентиляционной способностью легких у пациентов с ССД развитие Пн может быть обусловлено нарушениями функции пищевода с последующей аспирацией содержимого, а также применением препаратов с выраженным цитотоксическим эффектом (ЦФ, микофенолата мофетил — ММФ, РТМ) [27–29].

В современных условиях применение иммуносупрессивной терапии позволяет добиться ремиссии у 80–85% больных ANCA-ассоциированными васкулитами — ААВ (гранулематоз с полиангиитом — ГПА, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, или синдром Черджа–Стросс). В то же время прослеживается ассоциация указанного лечения с нарастанием числа серьезных инфекций. Так, по данным исследования EUVAS, включавшего 524 больных ААВ, инфекции были причиной летального исхода в 71% случаев, при этом ИНДП являлись наиболее частым серьезным осложнением (24%). Авторы подчеркивают настоятельную необходимость вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции, у данной категории пациентов [30]. J.G. McGregor и соавт. [31], показали, что частота развития серьезных КИ у 489 больных ААВ составила 22, 23 и 26% через 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно. При этом ИНДП были наиболее частым осложнением (42%), особенно в первые 3 мес наблюдения.

Таким образом, наряду с пневмококковыми Пн у больных с РЗ, особенно на фоне активной терапии ГИБП, могут развиваться ИНДП, обусловленные иными (в том числе оппортунистическими) инфекциями.

Легионеллез

Легионеллезная Пн вызывается *L. pneumophila* — грамотрицательной внутриклеточной бактерией, являющейся частью естественных и искусственных водных экосистем.

Практически все крупные вспышки и многие спорадические случаи легионеллеза связаны с распространением мелкого аэрозоля, содержащего легионеллы и генерируемого бытовыми медицинскими или промышленными водными системами. Основные факторы риска легионеллеза — пожилой возраст, мужской пол, курение, недавние хирургические вмешательства, хронические болезни легких, иммуносупрессивная терапия. По данным французского регистра RATIO, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (преимущественно РА), получавших иФНОα, риск развития легионеллеза повышался в 16,5–21 раз [32]. М. Bodro и соавт. [33] проанализировали 105 представленных в литературе случаев легионеллезной пневмонии, развившейся на фоне применения ГИБП у пациентов с РЗ и воспалительными заболеваниями кишечника. 65,3% больных получали ИНФ, 23,5% — адалимумаб (АДА), 5% — ЭТЦ, 3% — РТМ, 1% — абатацепт. Большинство пациентов использовали как минимум еще один иммуносупрессивный препарат: ГК — 43%, МТ — 35,5%, азатиоприн — 13%. У 52% больных легионеллезная Пн развилась в течение 90 дней после инициации терапии ГИБП. Клинические проявления «болезни легионеров» не отличались от таковых при Пн иной этиологии.

Наиболее информативный метод диагностики легионеллезной инфекции — обнаружение в моче растворимого антигена *Legionella pneumophila* 1-й серогруппы методом иммуноферментного анализа. Основные антибактериальные препараты — макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и рифампицин. При наличии кавитаций или тяжелого течения показано внутривенное введение моксифлоксацина или левофлоксацина и азитромицина в сочетании с рифампицином [34]. Летальный исход зафиксирован в 19% случаев [33].

Пневмоцистоз

Возбудитель пневмоцистоза — *Pneumocystis jirovecii* (ранее — *P. carinii*) — внеклеточный возбудитель с преимущественной тропностью к легочной ткани, который поражает пневмоциты 1-го и 2-го порядка. Широко распространен и выделяется повсеместно. Источник инфекции — больной или носитель (до 10% здоровых лиц). Частота колонизации *P. jirovecii* у больных с РЗ составляет от 11 до 28,5%. Факторами риска пневмоцистной колонизации считают наличие РЗ (ОР 15,1; $p < 0,001$), возраст старше 60 лет (ОР 3,13; $p = 0,015$), низкое содержание CD4+ Т-лимфоцитов (ОР 0,9; 95% ДИ 0,8–0,99), высокие суточные дозы ГК (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3), терапию ИНФ (ОР 3,6; $p < 0,003$) [35–38].

По данным метаанализа, включавшего 11 905 больных с РЗ, частота развития пневмоцистной Пн (ППн) при ГПА составила 12%, дерматомиозите/полимиозите (ДМ/ПМ) — 6%, СКВ — 5%, РА — 1%. Частота лечения в стационаре по поводу ППн также была максимальной при ГПА — 89 случаев/10 тыс. госпитализаций в год, при других РЗ этот показатель составил: при УП — 65, при воспалительных миопатиях — 27, при СКВ — 12, при ССД — 8, при РА — 2 [39].

В качестве факторов риска ППн у больных СКВ и ДМ/ПМ следует рассматривать высокую активность болезни, патологию почек, интерстициальный легочный фиброз, большую суточную дозу ГК, лимфопению и низкое содержание CD4+ Т-клеток. У пациентов с РА возникновение ППн, в том числе с летальным исходом, ассоциируется исключительно с приемом иммуносупрессивных препаратов, вклю-

чая МТ, иФНОα и ТЦЗ. Также описаны случаи развития ППн у больных ГПА, СКВ и РА при лечении РТМ [40–42].

Клиническая картина ППн характеризуется острым началом, лихорадкой, болью в грудной клетке, нарастанием тахипноэ, сухим непродуктивным кашлем при скудности данных физикального исследования. При отсутствии лечения симптоматика быстро прогрессирует вплоть до развития тяжелой дыхательной недостаточности и летального исхода.

При рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявляются диффузные билатеральные прикорневые инфильтраты, распространяющиеся от корней легких к периферии. Участки повышенной пневматизации сочетаются с перибронхиальной инфильтрацией, что нашло отражение в ряде своеобразных названий: «матовые стекла», «ватные легкие», «легкие сквозь вуаль» и т. д. Длительное время после перенесенной ППн на рентгенограммах определяется деформированный легочный рисунок вследствие пневмофиброза. Наблюдение за динамикой процесса отражает наряду с интерстициальным поражением паренхиматозную природу Пн.

Указанные рентгенологические изменения (как и клиническая картина) могут практически не отличаться от таковых у больных РА с феноменом «метотрекатного пневмонита». Диагноз верифицируют при помощи рентгенологических или КТ-признаков пневмонии в сочетании с выявлением *P. jirovecii* при микроскопии или гистологическом исследовании биопсийного материала или полимеразной цепной реакции.

Препарат выбора для лечения ППн — ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Неблагоприятными прогностическими факторами у больных ППн, развившейся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, являются низкие значения сывороточного альбумина и холинэстеразы, сниженный альвеолярно-артериальный градиент по кислороду при оценке газообмена в легких, интратрахеальная интубация и необходимость пребывания в блоке интенсивной терапии. Показатели госпитальной летальности при ППн в зависимости от фонового РЗ были следующими: при ГПА — 62,5%, при воспалительной миопатии — 57,7, при УП — 47,6%, при СКВ — 46,3%, при РА — 30,8, при ССД — 16,7 [33]. Подчеркивается, что в целом летальность от ППн у ВИЧ-негативных пациентов вдвое превышает таковую у больных СПИДом (30–60 и 10–20% соответственно) [43, 44].

Крайне необходимой считается разработка международного консенсуса по профилактике ППн с четким определением показаний и лекарственных схем [45]. Среди всех РЗ наиболее надежные данные в поддержку необходимости профилактики ППн получены у больных ГПА. Эксперты EULAR рекомендуют профилактику ППн с помощью ко-тримоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг ежедневно) для всех больных ААВ, получающих терапию ЦФ, при отсутствии противопоказаний [46]. Вместе с тем низкая частота ППн у больных с иными РЗ в США и Европе свидетельствует о том, что всеобщая рутинная профилактика данной инфекции не оправдана, а широкое применение с этой целью ко-тримоксазола может склонить соотношение риск/польза в сторону первого [47]. Отдельными группами исследователей опубликованы алгоритмы профилактики ППн [48–50]. В таблице представлены рекомендации американских авторов, которые предлагают не назначать профилактику ППн больным РА, гигантоклеточным артериитом (ГКА) и ССД.

ОБЗОРЫ

Рекомендации по профилактике ППн у больных с системными РЗ [47, в модификации]

Заболевание	Профилактика?	Кому?	Особые факторы
ГПА	Да	Все больные в период индукционной терапии	Нет
СКВ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4 ⁺ ³ , иммуносупрессивные схемы терапии
ПМ/ДМ	Условно ¹	Высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4 ⁺ ⁴ , тяжелые формы болезни
УП, ААВ	Условно ¹	Индукционная терапия и/или высокие дозы ГК	Лимфопения ² , низкое содержание CD4 ⁺ ⁴
РА	Нет		
ГКА	Нет		
ССД	Нет		

Примечание. ¹Рекомендация «условно» означает, что существует недостаточно доказательств для широкого применения, поэтому вопрос о профилактике решается индивидуально, принимая во внимание указанные выше особые факторы.

²При содержании лимфоцитов <500 клеток/мл.

³При содержании CD4⁺ <350 клеток/мл.

⁴При содержании CD4⁺ <200 клеток/мл.

В то же время в рекомендациях, подготовленных экспертами группы ISMIR (Italian group for the Study and Management of Infections in patients with Rheumatic diseases), профилактика ППн показана всем больным РА с количеством CD4⁺ клеток <200/мкл или числом лимфоцитов <500/мкл с обязательным тщательным мониторингом нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, больные РА, имеющие ≥3 факторов риска (возраст старше 65 лет, число лимфоцитов >500/мкл, но < 1500/мкл, прием иммунодепрессантов и/или ГК >3 мес, применение ГИБП в анамнезе, сопутствующие заболевания легких, снижение содержания сывороточного альбумина или IgG), заслуживают особого внимания и рассматриваются в качестве кандидатов для первичной профилактики ППн в индивидуальном порядке [51].

Следует отметить, что все представленные алгоритмы, несомненно, не бесспорны, они требуют обсуждения и подлежат дальнейшей доработке по мере накопления новых данных в области профилактики ППн у больных с РЗ.

Аспергиллез

Основные возбудители инвазивного аспергиллеза — *Aspergillus fumigatus* (около 90%), *Aspergillus flavus* (около 10%) и *Aspergillus niger* (около 1%). Поражение легких наблюдается при аспергиллезе примерно в 90% случаев. В дебюте болезни у трети больных инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) может быть асимптомным, и первые признаки появляются лишь при прогрессировании микоза. Наиболее ранние симптомы — кашель (вначале сухой) и лихорадка, устойчивая к антибиотикам широкого спектра действия. В дальнейшем присоединяются одышка, «плевральная» боль в грудной клетке (вследствие грибковой инвазии в сосуды, приводящей к множественным инфарктам легкого) и кровохарканье, обычно умеренное, хотя в отдельных случаях возможно и массивное. Следует иметь в виду, что на фоне терапии ГК температура тела может быть субфебрильной или нормальной, а болевой синдром минимально выраженным. Возможно развитие спонтанных легочных кровотечений, обусловленных формированием полостей распада в легких.

Важную роль в диагностике играет определение галактотоманнанового антигена. Препарат выбора для лечения ИАЛ — вориконазол. В качестве альтернативы у клинически стабильных пациентов могут быть применены итраконазол, позаконазол, каспофунгин. Терапию продолжают в течение 4–6 мес до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования рентгенологических признаков [34].

Гистоплазмоз

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Histoplasma capsulatum*. Заболевание широко распространено в Африке и отдельных регионах Северной Америки (особенно в штате Огайо и долине реки Миссисипи). В архиве Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) имеется 241 сообщение о развитии гистоплазмоза у больных, получавших ИФНОα, включая ИНФ (207 случаев), ЭТЦ (17), АДА (16) и цертолизумаба пэгол (1). При этом у 21 пациента диагноз гистоплазмоза был поставлен с большим опозданием, что привело к задержке адекватной терапии и в 12 случаях к летальному исходу [52]. Описано около 100 случаев развития этой инфекции у больных РА на фоне лечения ИНФ и АДА [53]. Как правило, симптомы инфекции появляются в течение 5 мес после введения первой (иногда единственной!) дозы препарата и включают лихорадку, слабость, кашель, быструю потерю массы тела, одышку, тромбоцитопению, нейтропению и рентгенологические признаки диффузного интерстициального пневмонита. Диагноз верифицируют на основании клинических и/или инструментальных (КТ, магнитно-резонансная томография, МРТ и др.) признаков легочной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микотическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования. При прогрессирующем остром легочном гистоплазмозе назначают амфотерицин В или итраконазол в течение 6–12 нед, при хронических формах сроки лечения итраконазолом увеличиваются до 12–24 мес.

Кокцидиоидомикоз

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Coccidioides immitis*. В сравнительном ретроспективном исследовании, проведенном в эндемичном по кокцидиоидомикозу юго-западном регионе США (Аризона, Калифорния, Невада), было выявлено 44 случая этой инфекции у пациентов с РЗ. При этом у 33 из них был РА, у 4 — АС, у 3 — псориатический артрит, у 4 — прочие РЗ. На момент диагностики кокцидиоидоза 11 больных получали ГИБП, 8 — синтетические БПВП (сБПВП), 25 — ГИБП + сБПВП. При этом ИНФ использовал 21 пациент, АДА — 8, ЭТЦ — 6, абатацепт — 1. Среди сБПВП чаще назначали МТ (26 случаев), реже — азатиоприн (5) и ЛЕФ (2). Наиболее частой комбинированной схемой лечения было сочетание ИНФ с МТ (11) [54].

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. Через 1–3 нед после инфицирования в 50% случаев наблюдается острая респираторная инфекция, которая обычно купируется без лечения. У 5–10% больных развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать экстрапульмональные проявления заболевания, наиболее тяжелым из которых является поражение ЦНС. Диагноз ставят на основании клинических или инструментальных (КТ, МРТ и др.) признаков локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. immitis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или с помощью серологических методов. При бессимптомном течении антимикотики не показаны. При диссеминированных формах назначают амфотерицин В. После стабилизации состояния применяют итраконазол или флуконазол в течение 3–6 мес.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

Китайские авторы наблюдали 62 пациентов с РЗ с активной ЦМВ-инфекцией (в том числе 14 с ЦМВ-Пн). Наиболее частым фоновым РЗ была СКВ (41,9%), далее следовали СШ (16,1%) и системный васкулит (12,9%). Факторами риска ЦМВ-инфекции при РЗ были лимфопения, низкое содержание CD4+ лимфоцитов, применение ГК, ЦФ или ММФ, сочетанное использование двух и более препаратов с иммуносупрессивным действием, тяжелая сопутствующая инфекция [55]. Основным клиническим симптомом ЦМВ-Пн, присутствовавшим практически у 100% больных, являлся сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель. Один из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания — одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, вначале появляется только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от ППн), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке. При ЦМВ-инфекции Пн часто является лишь одним из проявлений генерализованного заболевания. Нередко поражению легких сопутствует патология иных органов в виде энтероколита, эзофагита, гепатита, ретинита, полирадикулопатии. Для ЦМВ-Пн характерно длительное рецидивирующее течение с постепенным увеличением тяжести заболевания. При несвоевременной этиологической диагностике, отсутствии этиотропной терапии, присоединении бактериальной инфекции возможно развитие симптомов дыхательной недостаточности, нарастающего респираторного дистресс-синдрома с высокой вероятностью летального исхода.

КТ-признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений. Лекарственными средствами, эффективность которых при лечении больных манифестной ЦМВ-инфекцией доказана многочисленными исследованиями, являются противовирусные препараты ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) малоэффективны в отношении ЦМВ и не должны применяться при манифестных формах заболевания.

Вакцинация

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные как с Пн, так и с инфекциями в целом в ревматологии и других разделах медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации может быть создание, совершенствование и активное внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако многие практикующие врачи продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации.

В настоящее время в многочисленных исследованиях продемонстрирована иммуногенность и безопасность вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции при многих РЗ. В частности, в исследовании EIRA, выполненном в Швеции, нарастания риска развития РА после иммунизации в целом или в зависимости от отдельных вакцин не наблюдалось. По мнению авторов, эти данные следует распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации у больных РА в соответствии с национальными программами по иммунизации [56].

Как указано в рекомендациях экспертов EULAR, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется всем больным с аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку у них риск летального исхода от ИНДП достаточно высок [57]. По возможности иммунизацию указанными вакцинами проводят до назначения ГИБП [58]. Однако вакцинацию следует применять даже в случаях с ожидаемым субоптимальным ответом [59].

По данным исследований, выполняемых в настоящее время в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, субъединичная трехвалентная вакцина против гриппа и 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина демонстрируют высокую клиническую эффективность, хорошую иммуногенность и безопасность у больных РЗ [60–62].

Заключение

Таким образом, проблема Пн у больных с РЗ остается весьма актуальной и одновременно крайне мало разработанной — в отечественной литературе ей посвящены единичные публикации. Необходимы дальнейшие исследования ее различных аспектов (в том числе эффективности и безопасности вакцинации) на территории России в рамках единой научной программы, что позволит в последующем создать клинические рекомендации по ведению этой категории пациентов.

1. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы. Часть I. Москва; 2017. [*Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy. Chast' I*] [The morbidity of Russia's population in 2016. Statistical data. Part I]. Moscow; 2017.].
2. Зайцев АА. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator». *Consilium Medicum*. 2017;(3):55-60. [Zaitsev AA. Community-acquired pneumonia: «bene dignoscitur, bene curator». *Consilium Medicum*. 2017;(3):55-60. (In Russ.)].
3. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1157-60. doi.org/10.1093/rheumatology/kem076.
4. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative Risk of Hospitalized Infection Associated With Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis Patients Enrolled in Medicare. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):56-66. doi: 10.1002/art.39399.
5. Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, et al. Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179179. doi: 10.1371/journal.pone.0179179
6. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):387-9.
7. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Dec;66(12):1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
8. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jul-Aug;35(4):273-6. doi: 10.1080/03009740600556258
9. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr;37(4):481-94.
10. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700
11. Yoo HG, Yu HM, Jun JB, et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):709-15. doi: 10.1007/s10165-012-0716-8
12. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb;54(2):628-34. doi: 10.1002/art.21568
13. Полянская МВ. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2009. 24 с. [Polyanskaya MV. Pneumonia in patients with rheumatic diseases: incidence, clinical presentation, risk factors. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moscow; 2009. 24 p.]
14. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, et al. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1832-6.
15. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2585-9. doi: 10.1007/s10067-016-3357-z
16. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig*. 2015 Sep;53(5):185-200. doi: 10.1016/j.resinv.2015.03.003
17. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3403-12. doi: 10.1002/art.21386
18. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):327-34. doi: 10.1093/rheumatology/kel236
19. Perez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Perez-Zafra B, et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.11.032
20. Lane MA, McDonald JR, Zeringue AL, et al. TNF- α antagonist use and risk of hospitalization for infection in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):139-45. doi: 10.1097/MD.0b013e318211106a.
21. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
22. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):122-7. doi: 10.1007/s10165-011-0488-6
23. 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;66(3):308-12. doi: 10.1002/art.22430
24. Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007;38(3):528-36.
25. Kinder BW, Freemer MM, King TE Jr, et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2679-86. doi: 10.1002/art.22804
26. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
27. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
28. Poormoghimi H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2431-44. doi: 10.1007/s00296-011-1967-y.
29. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015 May 1;10(5):e0124205. doi: 10.1371/journal.pone.0124205.
30. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389
31. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Apr;30 Suppl 1:i171-81. doi: 10.1093/ndt/gfv045.
32. Tübach F, Ravaut P, Salmon-Ceron D, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):e95-100. doi: 10.1086/508538
33. Bodro M, Carratala J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med*. 2014 Aug;108(8):1223-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.017.

34. Di Franco M, Lucchino B, Spaziente M, et al. Lung Infections in Systemic Rheumatic Disease: Focus on Opportunistic Infections. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2). pii: E293. doi: 10.3390/ijms18020293.
35. Mori S, Sugimoto M. Pneumocystis jirovecii infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51(12): 2120-30. doi: 10.1093/rheumatology/kes244
36. Wissmann G, Morilla R, Martin-Garrido I, et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):343-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02415.x
37. Mekinian A, Durand-Joly I, Hatron PY, et al. Pneumocystis jirovecii colonization in patients with systemic autoimmune diseases: prevalence, risk factors of colonization and outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3): 569-77. doi: 10.1093/rheumatology/keq314
38. Fritzschke C, Riebold D, Munk-Hartig A, et al. High prevalence of Pneumocystis jirovecii colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(3):208-13. doi: 10.3109/03009742.2011.630328
39. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):780-9.
40. Hugle B, Solomon M, Harvey E, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia following rituximab treatment in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(11):1661-4. doi: 10.1002/acr.20279
41. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, et al. Fatal Pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8): 1256-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken234
42. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Lupus*. 2012;21(8):914-8. doi: 10.1177/0961203312436855
43. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1098-107.
44. Gerrard JG. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust*. 1995;162(5):233-5.
45. Stamp LK, Hurst M. Is there a role for consensus guidelines for P. jirovecii pneumonia prophylaxis in immunosuppressed patients with rheumatic diseases? *J Rheumatol*. 2010;37(4):686-8. doi: 10.3899/jrheum.091426
46. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
47. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented? *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jun;19(6):35. doi: 10.1007/s11926-017-0664-6
48. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis*. 2004; 4:42. doi: 10.1186/1471-2334-4-42.
49. Zhang Y, Zheng Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with connective tissue disease: analysis of 17 cases. *Rheumatol Int*. 2014 Dec;34(12): 1765-71. doi: 10.1007/s00296-014-3073-4.
50. Demoruelle MK, Kahr A, Verilhac K, et al. Recent-onset systemic lupus erythematosus complicated by acute respiratory failure. *Arthritis Care Res*. 2013;65(2):314-23. doi: 10.1002/acr.21857.
51. Galli M, Antinori S, Atzeni F, et al. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):1018-28.
52. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, et al. Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis, 1998-2009. *BMC Infect Dis*. 2011 May 23;11:145. doi: 10.1186/1471-2334-11-145.
53. Vergidis P, Avery RK, Wheat LJ, et al. Histoplasmosis complicating tumor necrosis factor- α blocker therapy: a retrospective analysis of 98 cases. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(3): 409-17. doi: 10.1093/cid/civ299
54. Taroumian S, Knowles SL, Lisse JR et al. Management of coccidioidomycosis in patients receiving biologic response modifiers or disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec; 64(12):1903-9. doi: 10.1002/acr.21784.
55. Ren LM, Li Y, Zhang CF, et al. Clinical characteristics and associated risk factors of cytomegalovirus infection in patients with underlying systemic *Rheumatic diseases*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Sep 20;96(35):2772-6.
56. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Källberg H, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1831-3. doi: 10.1136/ard.2010.129908
57. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216
58. Bluett J, Jani M, Symmons DP. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec;4(2):309-32. doi: 10.1007/s40744-017-0071-5
59. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419-24. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ec6e.
60. Sergeeva MS, Belov BS, Tarasova GM, et al. Immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal vaccine for patients with rheumatoid arthritis: results from 2-year follow up. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (Suppl 2): 251. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2070
61. Tarasova GM, Belov BS, Sergeeva MS, et al. Tolerability, efficacy and immunogenicity of 23-valent pneumococcal vaccine in sle patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (Suppl 2): 1226. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2347.
62. Буханова ДВ, Белов БС, Тарасова ГМ, и др. Оценка безопасности и эффективности противогриппозной вакцинации у больных ревматическими заболеваниями (предварительные результаты). II Междисциплинарная конференция «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания». Научно-практическая ревматология. 2017;55(Приложение 2):8-9.
- [Bukhanova DV, Belov BS, Tarasova GM, et al. Safety assessment and effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatic diseases (preliminary data). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(Suppl 2):8-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-4-28

Поступила 9.01.2018

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

Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии

Михайлова А.С.¹, Лесняк О.М.²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Основной целью лечения ревматоидного артрита (РА) является подавление воспаления с помощью базисной и симптоматической терапии. При этом указанная стратегия значимо не останавливает деструкцию сустава, ведущую к инвалидизации пациентов. В обзоре представлен анализ публикаций, посвященных поиску регуляторов межклеточного взаимодействия среди основных эффекторных клеток паннуса — фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС). Представлены оценка влияния факторов агрессии ФПС на инвазивное «поведение» паннуса, возможность их прицельной дезактивации в рамках биологической терапии, а также предварительные результаты подобного лечения на примерах животных моделей. Показано, что наиболее перспективными мишенями биологической терапии могут являться молекулы адгезии ФПС: трансмембранный рецептор кадгерин 11, интегрины $\alpha 5/\beta 1$, VCAM1, ICAM1, активно участвующие в процессах прикрепления ФПС к поверхности хряща и активирующие выработку ими цитокинов, факторов роста и агрессии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; паннус; фибробластоподобные синовиоциты.

Контакты: Анастасия Сергеевна Михайлова; mikhaylovamail@yandex.ru

Для ссылки: Михайлова АС, Лесняк ОМ. Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):55–59.

Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis

Mikhaylova A.S.¹, Lesnyak O.M.²

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

The main goal of treatment for rheumatoid arthritis (RA) is to suppress inflammation using basic and symptomatic therapies. At the same time, the above strategy does not significantly stop joint destruction that leads to disability in patients.

The review analyzes publications dealing with a search for intercellular interaction regulators among the main effector cells in the pannus — fibroblast-like synoviocytes (FLSs). It assesses the influence of FLS aggression factors on invasive pannus behavior, the possibility of their targeted deactivation during biological therapy, and the preliminary results of similar treatment by the examples of animal models. It is shown that the most promising targets for biological therapy may be FLS adhesion molecules, such as transmembrane receptor cadherin 11, integrins $\alpha 5/\beta 1$, and VCAM1, ICAM1, which actively participate in the attachment of FLSs to the cartilage surface and activate their production of cytokines, growth factors and aggression factors.

Keywords: rheumatoid arthritis; pannus; fibroblast-like synoviocytes.

Contact: Anastasia Sergeevna Mikhaylova; mikhaylovamail@yandex.ru

For reference: Mikhaylova AS, Lesnyak OM. Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):55–59.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-55-59>

Ревматоидный артрит (РА) относится к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям и характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов, приводящей к функциональному дефициту. Патогномоничной находкой при РА является экспансия синовиальной ткани, называемая паннусом, ведущая к формированию эрозий хряща и подлежащей кости [1]. Архитектура сустава в норме подразумевает обеспечение мобильности, а функция синовиальной оболочки сустава сводится к структурной под-

держке его компонентов, выработке смазки для контактных поверхностей и поставке питательных веществ для хрящевой ткани. Суставная оболочка в норме представляет собой комплекс соединительнотканых структур, внутренняя поверхность которого представлена синовией — тонкой мембраной, разделенной анатомически и функционально на два слоя: внутренний (интимный) выстилающий и внешний (субинтимный) покровный [2]. Огромное значение в патогенезе РА имеет именно внутренний слой, контактирую-

щий с внутрисуставным пространством и вырабатывающий структурные компоненты синовиальной жидкости. Данный слой синовии представлен двумя или тремя слоями двух типов клеток, присутствующих практически в равных пропорциях: макрофагоподобных (тип А) и фибробластоподобных (тип В) синовиоцитов (ФПС). Пористая организация синовиальной оболочки обеспечивает диффузию нутриентов из сыворотки крови в хрящ, не имеющий собственной кровеносной сети.

Клетки типа А внутренней выстилки синови, являющиеся макрофагоподобными синовиоцитами, экспрессируют маркеры, позволяющие установить их гемопозитическое происхождение [3]. Так, клетки костного мозга мигрируют в синовию и становятся резидентными клетками, хотя окончательно не выяснено, происходит ли их дифференцировка на месте или начинается до миграции. Фенотип макрофагоподобных синовиоцитов схож с таковым макрофагов других тканей, включающих CD11b, CD68, CD14, CD163, благодаря экспрессии на их поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и Fc γ R. Электронная микроскопия макрофагоподобных синовиоцитов документирует наличие в клетках вакуолей, свидетельствующих об их фагоцитарной активности. Как и макрофаги других тканей, синовиальные клетки типа А окончательно дифференцируются в клетки с низкой способностью к пролиферации [2].

Клетки типа В, представленные ФПС, являются мезенхимальными клетками, имеющими множество характеристик фибробластов, включая способность синтезировать коллаген IV и V типов, виментин и экспрессировать CD90. Кроме того, клетки типа В обладают некоторыми уникальными свойствами *in situ*, отличающими их от множества других фибробластов, в том числе от резидентов внешнего слоя синови. К примеру, клетки данного типа несут специфическую молекулу адгезии кадгерин, играющую ключевую роль в гомотипичной агрегации ФПС *in vivo* и *in vitro*; а также интегрины, такие как $\alpha_4\beta_1$, и рецепторы интегрин [4].

Синови при РА трансформируется из малоклеточной структуры в гиперпластическую инвазивную ткань с иммунокомпетентными клетками; при этом оба слоя синовиальной оболочки претерпевают изменения [5–8]. Внутренняя выстилка синови утолщается в 10 раз за счет увеличения количества клеток как типа А, так и типа В. Ряд исследователей отмечает, что в основном увеличивается количество клеток типа А (макрофагоподобные клетки) благодаря миграции новых клеток из костного мозга через систему локального кровотока. Число ФПС также возрастает в результате миграции мезенхимальных стволовых клеток из кровотока с последующей их экспансией в синови, миграции предшественников ФПС в синовию через поры кортикальной кости и повышения устойчивости ФПС к сигналам апоптоза, благодаря чему клетки типа В продлевают свое присутствие в ткани [2].

Наличие макрофагоподобных синовиоцитов обуславливает высокоактивный фенотип заболевания и продукцию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, активирующих локальные ФПС, которые начинают выработку собственного пула медиаторов, особенно интерлейкина (ИЛ) 6, простагландинов, и матриксных металлопротеиназ (ММП). Этот процесс обуславливает запуск аутокринной сети и способствует хронизации синовита, привле-

кает новые клетки в сустав и предопределяет деструкцию внеклеточного матрикса. Именно ФПС являются эффекторами деструкции хряща благодаря уникальным инвазивным способностям, выработке чудовищного количества протеаз и устойчивости к апоптозу [9]. Так, при РА даже воздействие реактивного азота или кислорода, вызывающее гибель других клеток, не способно индуцировать апоптоз ФПС, хотя и ведет ко множественным повреждениям нитей ДНК. Показано, что при РА регистрируется повышение количества антиапоптотических белков: Bcl-2 и Mcl-1, Fas-ассоциированного летального доменного-подобного интерлейкина 1 β -конвертирующего энзима – ингибирующего протеина (Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme-inhibitory protein, FLIP), sentrin-1/small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO1) [10], что, вероятно, способствует сдерживанию апоптоза синовиоцитов. Устойчивость к апоптозу может быть обусловлена также наличием соматической мутации гена белка p53, активицией пути NF- κ B в ФПС [4].

Поскольку ведущая роль в формировании паннуса признана за ФПС, именно этот тип клеток подвергается тщательному изучению с целью поиска потенциальных мишеней для биологической терапии. ФПС представляют собой удобный материал для наблюдения в лабораторных условиях: клетки синовиальной ткани легко изолируются, что позволяет вырастить культуру, длительно сохраняющую жизнеспособность. Посредством ферментной дисперсии синовиальных тканей получают суспензию одиночных клеток и далее обеспечивают их адгезию к тканевой культуре с последующим ростом двух основных клеточных популяций, обнаруживаемых в синовиальной выстилке (типы А и В). Синовиальные макрофаги окончательно дифференцируются в пробирочных условиях за короткое время и в подобной культуре выживают несколько недель, при этом пролиферирующие ФПС становятся доминирующим клеточным типом, что в результате приводит к формированию достаточно однородной популяции клеток ФПС. Эти клетки способны существовать в пробирке несколько месяцев, и их число удваивается каждые 5–7 дней. Примерно спустя 10–12 пассажей культура клеток стареет, и пролиферация заметно снижается [11].

При световой микроскопии ФПС имеют вид продолговатых, иногда овальных или полигональных клеток с исчерченной цитоплазмой. Электронная микроскопия ФПС выявляет в клетках обильный, грубый эндоплазматический ретикулум и признаки активной секреторной деятельности. Культивированные ФПС без дополнительных стимулов самостоятельно вырабатывают цитокины, факторы роста и агрессии, включая ИЛ1, ИЛ4, ИЛ6, трансформирующий фактор роста β (TGF β), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон (ИФН) γ , протеоглики, ММП, простагландины, малые молекулы адгезии (VCAM1, ICAM1) и интегрины [2, 12]. Фенотип ФПС, характерный для РА, возможно воссоздать в лабораторных условиях, подвергая клетки воздействию цитокинов, например ИЛ1, и ФНО α . ФПС, полученные из синови больного РА, отличаются уникальными качествами – у них регистрируются агрессивные инвазивные способности, напоминающие таковые опухолевой ткани, а также устойчивость к апоптозу [13], что и предопределяет поиск механизмов и молекул, регулирующих процессы жизнедеятельности ФПС и отвечающих за данные феномены.

Повреждающее действие клеток паннуса на компоненты сустава является многоступенчатым процессом, включающим прикрепление ФПС к хрящу и выработку ими ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс. Клеточная адгезия регулируется рядом молекул, активное изучение которых ведется с 2004 г., после того как S.K. Agarwal и M.B. Brenner [14] показали независимость данного механизма от иммунных клеток. Молекулы адгезии, среди которых интегрины $\alpha 5/\beta 1$, VCAM1, ICAM1, кадгерин-11, обеспечивают при РА закрепление ФПС на поверхности хряща с последующим взаимодействием с его компонентами (фибронектин, коллаген и олигомерные матриксные белки хряща), что стимулирует синтез ФПС ММП, приводящих к деструкции хряща [15]. Молекулы адгезии представляют собой семейство трансмембранных рецепторов клеточной адгезии и состоят из гетеродимерных гликопротеинов.

Молекула адгезии ФПС кадгерин-11 впервые идентифицирована на поверхности ФПС в 2004 г. [16], и с тех пор ведется детальное изучение ее функций [17]. Признается ведущее влияние кадгерина-11 на формирование внутреннего слоя синовиальной оболочки и прогрессирующий рост паннуса с инвазией хряща при РА [16, 18]. Сегодня данная молекула клеточной адгезии считается наиболее перспективной в отношении разработки антител.

Кадгерин-11 — одноцепочечные трансмембранные гликопротеины, ответственные за межклеточное взаимодействие и адгезию. Структура гена кадгерина-11 является очень стабильной у многих видов животных, а гомологичность гена у человека и мыши составляет 97%, что объясняет обилие работ, выполненных на мышиных моделях РА. Классическая структура кадгерина включает три белковых домена: внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный, или цитоплазматический. Внеклеточный домен кадгерина-11 состоит из 5 повторяющихся последовательностей аминокислот, по 80–90 в каждой, названных соответственно EC1 — EC5. Первые две последовательности (EC1 и EC2) после присоединения к своей структуре трех ионов кальция, запускают биологический эффект кадгерина-11. Обнаружено, что последовательность EC1 ответственна за адгезивные способности клеток и межклеточное взаимодействие [19]. Трансмембранная часть состоит из 23 аминокислот, некоторые из них имеют положительный заряд, что обеспечивает надежную сцепку с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточной стенки. Цитоплазматическая часть включает 150 аминокислот, прикрепленных к внутриклеточному клубку актина адгеринового клеточного комплекса посредством белков α -катенин и β -катенин. Кадгерин-11 определяет процессы дифференциации мезенхимальных стволовых клеток в клетки костной либо хрящевой линейки, и в последующем клетки хряща и кости экспрессируют на своей поверхности именно эту разновидность кадгерина.

Интересными представляются результаты развития животных при выключении гена кадгерина-11: уменьшение минеральной плотности кости более чем на 25%, гипоплазия внутреннего слоя синовиальной оболочки, снижение плотностных характеристик внеклеточного матрикса хряща в сравнении с диким типом у мышей [20–22] и нарушение морфогенеза сухожилий у 3-недельных эмбрионов курицы [23]. Кроме того, особи с выключенным геном кадгерина-11 в половине случаев оказались невосприимчивы к действию артритаген-

ных факторов либо у них развивался артрит невысокой активности в сравнении с диким видом.

Проведено исследование наличия мРНК гена кадгерина-11 в сыворотке крови человека. Так, из 100 больных РА данный маркер выявлен у 70% с умеренной и высокой активностью заболевания, у 30% с ремиссией или низкой активностью РА и лишь в 17 случаях в образцах крови здоровых добровольцев [24]. Примечательно, что позитивность по кадгерину-11 в периферической крови достоверно коррелирует с заболеванием лишь в случаях верифицированного РА длительностью не менее 1 года и вовлечении не менее 4 суставов, что, вероятно, ассоциировано с формированием паннуса. При этом не отмечено связи с уровнем циркулирующих аутоантител, воспалительных маркеров или проводимой терапией. При оценке в динамике выяснилось, что концентрация кадгерина-11 отражает колебания активности заболевания. Однако обнаружение кадгерина-11 в циркулирующей крови не является уникальным для больных РА, а встречается также у 60% больных серонегативными спондилоартритами, системным склерозом, воспалительными заболеваниями кишечника [25]. Кроме того, кадгерин-11 присутствует в высокоинвазивных и мигрирующих типах клеток, в частности в клетках опухолей молочной железы [26] и простаты [27], в которых он регулирует процессы клеточной миграции и инвазии.

Исследования демонстрируют, что ФПС при РА выступают основными источниками ИЛ6 и RANKL в синовиальной оболочке, являющимися главными терапевтическими целями таргетной терапии воспаления при данном заболевании [28]. Присоединение клеток посредством кадгерина-11 индуцирует выработку ФПС провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, в синергизме с ФНО α , ИЛ1 β , MAPK и NF- κ B; провоспалительных медиаторов, в частности MCP1, CCL2, GRO α , ИЛ8, MIP1 α . После инициации воспаления начинается выработка Т-хелперами 17 ИЛ17, который в свою очередь способен усиливать экспрессию кадгерина-11 [29]. Кадгерин-11 обуславливает миграцию ФПС и их инвазию, стимулирует выработку ими ММП, вызывающих деструкцию хряща [30, 31]. Эти находки подтверждают важную роль кадгерина-11 при РА, заболевании, объединяющем процессы как воспаления, так и миграции ФПС с последующей инвазией хряща.

В настоящее время терапевтические режимы при РА сфокусированы на системном и локальном подавлении воспалительного и иммунологического ответа, что косвенно приводит к замедлению деструкции суставов. Однако имеющиеся терапевтические средства не позволяют добиться полного прекращения формирования эрозий у больных РА [25, 32, 33], что и определяет актуальность создания класса препаратов, прицельно влияющих на данные тонкие механизмы [34].

Терапия с применением антител к кадгерину-11 на животных моделях дала обнадеживающие результаты, свидетельствующие об уменьшении инвазивности поведения ФПС [28]. В настоящее время проводятся I фаза испытания моноклонального антитела к кадгерину-11 SDP051 у людей [35] и II фаза испытания моноклонального антитела к кадгерину-11 при РА (RG 6125, компания Roche).

Помимо кадгерина-11, потенциальными терапевтическими мишенями при РА могут являться:

- **ИЛ21**, стимулирующий активацию, инвазию ФПС и выработку ими ММП [36].

• **Белок β -катенин**, участвующий в сигнальном пути Wnt и регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку посредством влияния на транскрипцию генов и клеточной адгезии. Центральными игроками данного сигнального пути являются кофактор транскрипции β -катенин и Т-клеточный фактор/лимфоидный усиливающий фактор (TCF/LEF), а также структурный адаптор-белок, связывающий кадгерины с актиновым цитоскелетом при клеточной адгезии [37].

• **Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ)**, регулирующий гомеостаз хрящевой ткани и пролиферацию ФПС, полученных у больных РА, путем ингибирования их апоптоза. В ряде работ показана статистически достоверная положительная корреляция между сывороточным уровнем ФРСТ и активностью РА, титром ревматоидного фактора, что позволило авторам предположить прогностическое значение титра ФРСТ в отношении рентгенологического прогрессирования РА [38–40]. При подавлении активности гена ФПС, кодирующего выработку ФРСТ, отмечалось достоверное учащение апоптоза ФПС.

• **Ген *IEX-1***, участвующий в регуляции апоптоза, клеточного цикла жизни и пролиферации. Также сообщается о его вовлеченности в иммунный ответ, воспаление, онкогенез и наличии у него антиартритической активности. Ген *IEX-1* обнаружен в образцах паннуса, полученных интраоперационно у больных РА. Данный ген, называемый также *IER-3* (immediate early response 3), или *p22/PRG1*, представляет собой гликозилированный протеид с молекулярной массой 27 кДа, включающий 156 аминокислот. Ген *IEX-1* экспрессируется большим количеством клеток человека и стимулируется различными факторами, такими как ультрафиолетовое излучение, агонисты летальных рецепторов, факторы роста, вирусные инфекции или биомеханическое воздействие [41]. Изменения в экспрессии гена приводят к повреждению чувствительности клеток к сигналам апоптоза, нарушению их жизненного цикла и скорости деления. Клинические исследования, которые проводятся в настоящее время, демонстрируют, что ген *IEX-1* экспрессируется в

окружении раковых клеток и может выступать прогностическим индикатором онкологического процесса в зависимости от типа клеток. К примеру, экспрессия гена *IEX-1* в тканях опухоли может быть ассоциирована с лучшим прогнозом при раке поджелудочной железы [42]. Кроме того, ряд экспериментов на мышах с выключенным геном *IEX-1* продемонстрировал его способность оказывать антиартритическое влияние, одним из вероятных механизмов развития которого является повышение дифференцировки Т-хелперов 17 посредством реактивации разновидности кислородного сигнального пути [43]. А. Mōginobu и соавт. [44] изучали роль гена *IEX-1* применительно к активности ФПС при РА: получены доказательства его обильной экспрессии в данном типе клеток и установлена способность подавлять активацию ФПС при РА. Кроме того, авторы попытались подавить активность данного гена с использованием трихостатина А (TSA) – синтезированного ингибитора гистон деацетилазы (histone deacetylase, HDAC).

• **СТHRC1** (collagen triple helix repeat containing 1 encoding gene) – белок, выделенный из ткани паннуса лабораторной модели РА у мышей с максимальной концентрацией в клетках ФПС, непосредственно контактирующих с разрушаемой костью. Данный белок также обнаруживается в циркулирующей крови у больных РА в концентрации, коррелирующей с уровнем СРБ и активностью заболевания по DAS28. В связи с относительно недавним обнаружением этого белка мы располагаем лишь незначительной информацией о его роли в патогенезе РА [45]. Первооткрыватели СТHRC1 рассматривают данный белок как потенциальный лабораторный маркер заболевания.

Таким образом, обзор доступных публикаций, посвященных поиску новых мишеней терапии РА, показал, что наиболее перспективна разработка антител к белку адгезии фибробластоподобных синовиоцитов кадгерину-11, поскольку накопленные данные убедительно демонстрируют его ключевую роль в формировании ревматоидного паннуса, поддержании воспаления в суставе и деструкции его основных элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чичасова НВ. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями. Современная ревматология. 2014;8(4):60–71. [Chichasova NV. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis, its association with functional impairments. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):60–71.] doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-60-71
2. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):233–55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
3. Edwards JC, Willoughby DA. Demonstration of bone marrow derived cells in synovial lining by means of giant intracellular granules as genetic markers. *Ann Rheum Dis*. 1982 Apr;41(2):177–82.
4. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 31;19(1):110. doi: 10.1186/s13075-017-1303-3.
5. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, Brenner MB. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol*. 2006 May;168(5):1486–99.
6. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356–61.
7. Hirohata S, Nagai T, Asako K, et al. Induction of type B synoviocyte-like cells from plasmacytoid dendritic cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2011 Sep;140(3):276–83. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.008. Epub 2011 Apr 20.
8. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2004 Aug 15;173(4):2815–24.
9. Korb-Pap A, Bertrand J, Sherwood J, Pap T. Stable activation of fibroblasts in rheumatic arthritis-causes and consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(suppl 2):ii64–ii67.
10. Jamora C., Fuchs E. Intercellular adhesion, signalling and the cytoskeleton. *Nat. Cell Biol*. 2002; 4: E101–108.
11. Rosengren S, Boyle DL, Firestein GS. Acquisition, culture, and phenotyping of synovial fibroblasts. *Methods Mol Med*. 2007; 135:365–75.
12. Szekanecz Z, Haines GK, Lin TR, et al. Differential distribution of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-2, and ICAM-3) and the MS-1 antigen in normal and diseased human synovia. Their possible pathogenetic and clinical significance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):221–31.

13. Korb A, Pavenstädt H, Pap T. Cell death in rheumatoid arthritis. *Apoptosis*. 2009 Apr; 14(4):447-54. doi: 10.1007/s10495-009-0317-y.
14. Agarwal SK, Brenner MB. Role of adhesion molecules in synovial inflammation. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 May; 18(3):268-76.
15. Werb Z, Tremble PM, Behrendtsen O, et al. Signal transduction through the fibronectin receptor induces collagenase and stromelysin gene expression. *J Cell Biol*. 1989 Aug; 109(2):877-89.
16. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, et al. Cadherin-11 provides speciĉc cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med*. 2004 Dec 20; 200(12):1673-9.
17. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol*. 2006 May; 168(5):1486-99.
18. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2009 May; 60(5):1305-10. doi: 10.1002/art.24453.
19. Patel SD, Ciatto C, Chen CP, et al. Type II cadherin ectodomain structures: implications for classical cadherin specificity. *Cell*. 2006 Mar 24; 124(6):1255-68.
20. Kawaguchi J, Azuma Y, Hoshi K, et al. Targeted disruption of cadherin-11 leads to a reduction in bone density in calvaria and long bone metaphyses. *J Bone Miner Res*. 2001 Jul; 16(7):1265-71.
21. Matsusaki T, Aoyama T, Nishijo K, et al. Expression of the cadherin-11 gene is a discriminative factor between articular and growth plate chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Apr; 14(4):353-66. Epub 2006 May 2.
22. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*. 2007 Feb 16; 315(5814):1006-10. Epub 2007 Jan 25.
23. Richardson SH, Starborg T, Lu Y, et al. Tendon development requires regulation of cell condensation and cell shape via cadherin-11-mediated cell-cell junctions. *Mol Cell Biol*. 2007 Sep; 27(17):6218-28. Epub 2007 Jun 11.
24. Sfrikakis P, Christopoulos PF, Vaipoulos AG, et al. Cadherin-11 mRNA transcripts are frequently found in rheumatoid arthritis peripheral blood and correlate with established polyarthritis. *Clin Immunol*. 2014 Nov; 155(1):33-41. doi: 10.1016/j.clim.2014.08.008. Epub 2014 Aug 27.
25. Chang SK, Gu Z, Brenner MB. Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11. *Immunol Rev*. 2010 Jan; 233(1):256-66. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00854.x.
26. Pishvaian MJ, Feltes CM, Thompson P, et al. Cadherin-11 is expressed in invasive breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 1999 Feb 15; 59(4):947-52.
27. Farina AK, Bong YS, Feltes CM, Byers SW. Post-transcriptional regulation of cadherin-11 expression by GSK-3 and beta-catenin in prostate and breast cancer cells. *PLoS One*. 2009; 4(3):e4797. doi: 10.1371/journal.pone.0004797. Epub 2009 Mar 10.
28. Chang SK, Noss EH, Chen M, et al. Cadherin-11 regulates fibroblast inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 17; 108(20):8402-7. doi: 10.1073/pnas.1019437108. Epub 2011 May 2.
29. Park YE, Woo YJ, Park SH, et al. IL-17 increases cadherin-11 expression in a model of autoimmune experimental arthritis and in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett*. 2011 Oct 30; 140(1-2):97-103. doi: 10.1016/j.imlet.2011.07.003. Epub 2011 Jul 20.
30. Posthumus M, Limburg P, Westra J, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov; 38(11):1081-7.
31. Noss E, Chang S, Watts G, Brenner M. Modulation of matrix metalloproteinase production by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts after cadherin 11 engagement. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec; 63(12):3768-78. doi: 10.1002/art.30630.
32. Smith HR, Diamond HS. Rheumatoid arthritis treatment & management. 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/331715-treatment#d13>
33. Verstappen SM, Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW, et al. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan; 64(1):38-43. Epub 2004 May 6.
34. Dou C, Yan Y, Dong S. Role of cadherin-11 in synovial joint formation and rheumatoid arthritis pathology. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov; 23(6):1037-44. doi: 10.1007/s10165-012-0806-7. Epub 2012 Dec 14.
35. Sfrikakis PP, Vlachogiannis NI, Christopoulos PF. Cadherin-11 as a therapeutic target in chronic, inflammatory rheumatic diseases. *Clin Immunol*. 2017 Mar; 176:107-113. doi: 10.1016/j.clim.2017.01.008. Epub 2017 Jan 21.
36. Xing R, Jin Y, Yang L, et al. Interleukin-21 induces migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016 May; 184(2):147-58. doi: 10.1111/cei.12751. Epub 2016 Feb 15.
37. Xiao CY, Pan YF, Guo XH, et al. Expression of β -catenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Scand J Rheumatol*. 2011 Jan; 40(1):26-33. doi: 10.3109/03009742.2010.486767. Epub 2010 Sep 15.
38. Xiao W, Ding S, Duan H, et al. CTGF promotes articular damage by increased proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul; 45(4):282-7. doi: 10.3109/03009742.2015.1092581. Epub 2016 Apr 4.
39. Wang JG, Ruan J, Li CY, et al. Connective tissue growth factor, a regulator related with 10-hydroxy-2-decenoic acid down-regulate MMPs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Sep; 32(9):2791-9. doi: 10.1007/s00296-011-1960-5. Epub 2011 Aug 18.
40. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, et al. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(6):R174. doi: 10.1186/ar2863. Epub 2009 Nov 18.
41. Polakis P. Casein kinase 1: a Wnt'er of disconnect. *Curr Biol*. 2002 Jul 23; 12(14):R499-R501.
42. Polakis P. Wnt signaling and cancer. *Genes Dev*. 2000 Aug 1; 14(15):1837-51.
43. Arregui CO, Balsamo J, Lilien J. Impaired integrin-mediated adhesion and signaling in fibroblasts expressing a dominant-negative mutant PTP1B. *J Cell Biol*. 1998 Nov 2; 143(3):861-73.
44. Morinobu A, Tanaka S, Nishimura K, et al. Expression and Functions of Immediate Early Response Gene X-1 (IEX-1) in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *PLoS One*. 2016 Oct 13; 11(10):e0164350. doi: 10.1371/journal.pone.0164350. eCollection 2016.
45. Shekhani MT, Forde TS, Adilbayeva A, et al. Collagen triple helix repeat containing 1 is a new promigratory marker of arthritic pannus. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 19; 18:171. doi: 10.1186/s13075-016-1067-1.

Поступила 15.01.2018

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

Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии

Елисеев М.С.

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

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований позволяют предполагать взаимосвязь хронической болезни почек (ХБП) и асимптоматической гиперурикемии, при этом появляется все больше свидетельств того, что повышенный уровень мочевой кислоты (МК) является причиной повреждения почек. Среди возможных механизмов развития ХБП при гиперурикемии называют иммунное воспаление, как опосредованное кристаллизацией МК, так и не зависящее от кристаллообразования, влияние на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Имеющиеся в настоящий момент оптимистичные данные об эффективности медикаментозной коррекции гиперурикемии на разных стадиях ХБП, обоснованы прежде всего длительным приемом ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) и позволяют рассматривать урат-снижающую терапию как потенциально нефропротективную. В то же время для их подтверждения необходимы дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; гиперурикемия; мочевая кислота; фебуксостат.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. Современная ревматология. 2018;12(1):60–65.

Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy

Eliseev M.S.

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

Numerous epidemiological surveys may suggest that there is a relationship between chronic kidney disease (CKD) and asymptomatic hyperuricemia; at the same time there is growing evidence that elevated uric acid (UA) is the cause of kidney injury. The possible mechanisms of CKD in hyperuricemia are said to be immune inflammation that is both mediated by UA crystallization and independent from the latter; the impact on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. The currently available optimistic data on the efficiency of drug correction of hyperuricemia at different stages of CKD are justified primarily by the long-term use of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol, febuxostat) and allow urate-lowering therapy to be regarded as potentially nephroprotective. At the same time, further large-scale randomized controlled studies are needed to confirm this finding.

Keywords: chronic kidney disease; hyperuricemia; uric acid; febuxostat.

Contact: Maxim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>

Хроническая болезнь почек (ХБП), под которой понимают структурные изменения или функциональные нарушения почек, сохраняющиеся более 3 мес, все чаще обсуждается как глобальная проблема здравоохранения [1]. Причины этого — высокая заболеваемость и ее рост, увеличение числа пациентов с прогрессированием ХБП до конечной (терминальной) стадии, кумуляция связанных с почечной недостаточностью осложнений, включая высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятных исходов неинфекционных хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, сахарный диабет, СД), а также финансовые затраты [2, 3]. Показательны результаты продолжающегося глобального исследования смертности, в котором сум-

мированы данные, полученные в 72 странах, и проанализировано до 240 возможных причин смерти. Так, с 1990 по 2013 г. на фоне роста продолжительности жизни, заметную роль в котором сыграло снижение смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, для некоторых причин смерти, в том числе для ХБП, зарегистрирована отрицательная динамика [4]. В 2015 г. ХБП стала причиной смерти более чем 1 200 000 человек, и в сравнении с 1990 г. рост смертности от этого заболевания оказался почти втроекратным [4, 5].

Единственной возможностью снизить вероятность перехода ХБП в конечную стадию и связанных с этим заболеванием рисков, прежде всего риска общей и сердечно-сосу-

дистой смертности, являются своевременная диагностика и лечение, направленные на предотвращение или, по крайней мере, замедление прогрессирования почечной недостаточности [2, 3]. На сегодняшний день имеется не так много препаратов, оказывающих доказанное прямое нефропротективное действие, — это блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы ренина. Но далеко не всегда они могут повлиять на прогноз ХБП. Поэтому проводится коррекция факторов и лечение заболеваний, способствующих развитию и прогрессированию почечной недостаточности: курения, избыточного потребления алкоголя, соли, белка, а также повышенного артериального давления (АД), нарушений липидного и углеводного обмена, избыточной массы тела, анемии, коагулопатий, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов и др. Этот перечень был бы неполным без гиперурикемии, интерес к взаимосвязи которой с ХБП в последние годы увеличивается, что во многом объясняется появлением новых данных экспериментальных и клинических исследований [6, 7].

Первопричиной возможного развития гиперурикемии у высших приматов было отсутствие у них фермента уриказы, преобразующего мочевую кислоту (МК) в аллантоин; таким образом, МК является конечным продуктом пуринового обмена у человека. Предполагают, что обусловленный этим высокий уровень МК предоставил ряд преимуществ в эволюционном процессе и именно ее «допинговый» эффект мог привести к постепенной сапиенизации гоминид, однако в последующем распавшей за эти блага стала гиперурикемия [8]. Помимо сведений о заболеваниях, связанных с кристаллизацией МК (подагра, мочекаменная болезнь), постепенно обобщаются данные о том, что и гиперурикемия сама по себе, в некристаллической форме, является фактором риска повреждения эндотелия, повышения АД, поражения почек, СД 2-го типа, ассоциируется с ростом общей и сердечно-сосудистой смертности [9–11].

Основным источником МК, без избыточного количества которой развитие гиперурикемии невозможно, являются пуриновые основания (аденин и гуанин). Кроме пуринов, попадающих в организм с продуктами питания (в основном это мясо и морепродукты), на которые приходится около 25% синтезируемой МК, ее выработка связана с катаболизмом собственных пуриновых нуклеотидов, главным образом в печени, мышцах, кишечнике. Механизмы развития гиперурикемии, обусловленные продуктами питания и лекарственными препаратами, разные. Например, алкоголь и фруктоза не содержат пуринов, тем не менее являются доказанными факторами риска гиперурикемии. Так, процесс фосфорилирования фруктозы, требующий большого количества неорганического фосфора, приводит к образованию пуринов *de novo* за счет деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозинмонофосфата (АМФ), образующийся при этом дефицит фосфора лимитирует регенерацию АМФ до АТФ, и АМФ расщепляется до конечного продукта — МК [12]. При СД происходит эндогенное образование фруктозы из глюкозы по пути полиола: исходно глюкоза восстанавливается до сорбитола, затем сорбитол окисляется до фруктозы. Интересно, что в опытах на мышах с индуцированным СД тубулоинтерстициальное повреждение почек при блокировании фруктозоиндуцированного синтеза МК снижалось [13]. Этиловый спирт вызывает распад нуклеотидов в

печени и, кроме того, повышенное образование молочной кислоты, которая, как и другие органические кислоты, блокирует секрецию уратов в почечных канальцах [12].

Помимо синтеза, уровень МК в сыворотке связан с процессами почечной реабсорбции и экскреции, так как около 80% МК выводится почками. Влияние на активацию реабсорбции и подавление канальцевой секреции уратов оказывают диуретики, в основном петлевые и тиазидные [14]. Около 20% МК удаляется через кишечник, где она разрушается микрофлорой до CO_2 и воды. Остальная же часть выводится почками, не метаболизируясь, поэтому почки играют ведущую роль в регулировании обмена МК, включая последовательные процессы клубочковой фильтрации, почти полной реабсорбции, последующей секреции и, наконец, постсекреторной реабсорбции в проксимальных канальцах [7]. Процессы реабсорбции и секреции регулируются несколькими транспортерами органических анионов (OAT1, OAT2, OAT3, OAT4), уратными транспортерами (URAT1). Например, URAT1 локализуется на апикальной мембране проксимальных канальцев эпителиальных клеток и отвечают за реабсорбцию уратов, движение которых через URAT1 происходит путем обмена с внутриклеточными неорганическими (Cl^-) и органическими (лактат, никотинат, или ниацин, пиразиноат) анионами [15]. Кроме того, в 2007 г. S. Li и соавт. [16], основываясь на данных полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) изолированной популяции в Сардинии, сообщили, что ген *SLC2A9*, расположенный на коротком плече 4-й хромосомы и кодирующий белок GLUT9, являющийся переносчиком глюкозы и фруктозы, связан с повышенным сывороточным уровнем МК. Чуть позже было доказано, что обе изоформы GLUT9 являются также высокоспецифичными уратными транспортерами в клетках проксимальных почечных канальцев (GLUT9a — на базолатеральной мембране, GLUT9b — на апикальной мембране), непосредственно влияя на реабсорбцию МК (GLUT9a транспортирует ураты из клеток проксимальных канальцев, GLUT9b — в клетки проксимальных канальцев) [17]. При адекватной работе уратных транспортеров экскретируется 8–10% МК, а более 90% реабсорбируется [7]. Увеличение реабсорбции и как следствие — снижение экскреции МК, помимо приема мочегонных препаратов, происходит под влиянием инсулинорезистентности, повышения АД, ожирения [7].

Единого мнения о том, какой уровень МК сыворотки соответствует гиперурикемии, пока не выработано, наиболее обоснованным считается уровень $>6,8$ мг/дл (400 мкмоль/л), при котором в физиологических условиях происходит кристаллизация [18, 19]. К факторам, влияющим на сывороточный уровень МК, относят возраст и пол: у детей уровень МК низкий и увеличивается в период полового созревания; у женщин он ниже, чем у мужчин, вплоть до наступления менопаузы. Наиболее частой причиной гиперурикемии в детском возрасте являются врожденные ферментные нарушения; у взрослых, помимо алкоголя, высокопуриновой диеты, приема лекарств (диуретики, салицилаты, циклоспорин А и др.), развития нарушений реабсорбции, приводящих к стойко сниженной экскреции МК, накапливаются ассоциированные с гиперурикемией заболевания (почечная недостаточность, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, повышение АД, псориаз, заболевания крови).

Сывороточный уровень МК у пациентов с ХБП обычно увеличен, но является ли она причиной или следствием сниженной функции почек, остается предметом дискуссий [6, 7]. Однако положение, в соответствии с которым гиперурикемия рассматривается как фактор риска ХБП, а не исключительно как следствие уже имеющегося снижения почечной функции, находит все больше подтверждений.

Механизм повреждения почек при гиперурикемии до конца не изучен. Предполагается, что в условиях гиперурикемии при низкой кислотности мочи создаются оптимальные условия для образования кристаллов моноурата натрия, стимулирующих NLR3 инфламмасому, что затем путем активации фермента каспазы 1 приводит к секреции и последующему высвобождению интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ18, индуцирующих развитие хронического воспаления, вызывающего повреждение почечных канальцев и формирование тубулоинтерстициального фиброза [20]. Потенциальные механизмы, связанные с кристалл-индуцированным воспалением, а также независимые от кристаллообразования, включают пролиферацию гладкомышечных клеток, ингибцию пролиферации сосудистого эндотелия вкупе со старением клеток, локальную активацию циклооксигеназы 2, активацию РААС, снижение продукции оксида азота, индукцию окислительного стресса [7, 20–25].

В недавнем исследовании биоптатов у 167 пациентов с ХБП III стадии и выше (расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) выявлено, что после корректировки на возраст, пол, артериальную гипертензию, СД и СКФ сывороточный уровень МК >7,2 мг/дл ассоциировался с утолщением стенки почечных сосудов и их гиалинозом, соответствующим артериолопатии [26].

Большинство данных эпидемиологических исследований подтверждают, что МК — независимый фактор риска развития и прогрессирования почечной недостаточности [27–31]. Показательны результаты трехлетнего наблюдательного исследования 1269 пациентов, проведенного в Греции, свидетельствующие о двукратном независимом увеличении относительного риска (ОР) возникновения ХБП (ОР 2,01; 95% доверительный интервал, ДИ 1,11–3,65; $p=0,02$) при сывороточном уровне МК ≥ 6 мг/дл [32].

Подобные эффекты демонстрируют и меньшие по масштабу проспективные работы при отдельных заболеваниях. У 93 пациентов с IgA-нефропатией исходная концентрация МК в сыворотке крови прямо пропорционально коррелировала со скоростью снижения функции почек (определяемой по разнице между исходной СКФ и рассчитанной спустя 6 мес) [33]. Корреляция сохранялась и после коррекции на возраст, пол, базовый уровень СКФ, значение АД, базовую концентрацию альбумина и использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Дизайн другого исследования, длившегося в среднем 33 мес и включавшего 111 пациентов с IgA-нефропатией, предполагал в качестве конечной точки (исход) развитие почечной недостаточности или снижение расчетной СКФ на $\geq 50\%$ от базового значения, достижение которой к концу наблюдения зафиксировано у 41 (37%) пациента [34]. Среди множества исследуемых факторов риска и маркеров прогрессирования почечной недостаточности, в число которых входил сывороточный уровень МК, лишь базовые показатели Нв, сывороточного уровня МК и расчетная СКФ, а также некоторые исходные патофизи-

стологические характеристики (отложение С₃ компонента комплемента) явились независимыми предикторами означенного исхода.

Наблюдение на протяжении 4–6 лет 355 пациентов с СД 1-го типа, изначально сохранившей функцию почек и отсутствием альбуминурии продемонстрировало, что увеличение расчетной СКФ имело линейную зависимость от сывороточного уровня МК, начиная с минимальных значений показателя (при <3,0 мг/дл среднее снижение СКФ составило 0,6% за год, а при уровне МК >6,0 мг/дл — уже 3,1%), отношение шансов (ОШ) после корректировки — 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8) [35]. В случае раннего снижения СКФ исходный средний уровень МК сыворотки был на 12% выше и, что не менее важно, далек от уровня, при котором возможна кристаллизация [5, 10 (4,4Р5,7)] мг/дл.

Данные метаанализа, включавшего 13 проспективных и ретроспективных исследований, проведенных на разных континентах, с участием в общей сложности 190 718 пациентов показали, что гиперурикемия является независимым предиктором развития ХБП как в когорте в целом (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,59–3,46), так и в подгруппах, т. е. не зависит от пола, наличия или отсутствия СД, географического региона [36]. Связанный с гиперурикемией риск возникновения ХБП существенно увеличивался при длительности наблюдения, превышающей 5 лет. Похожая работа недавно проведена и в отношении риска развития острого повреждения почек: метаанализ, включавший 75 200 пациентов, показал, что гиперурикемия приводит к более чем двукратному увеличению такого риска [37].

Результаты этих исследований, по сути, закрывают дискуссию о причинной роли гиперурикемии в развитии ХБП и актуализируют новую, о возможности применения урат-снижающих препаратов для предотвращения развития и прогрессирования этой патологии [8, 38].

Наиболее перспективной представляется терапия ингибиторами ксантиоксидазы, аллопуринолом и фебуксостатом. Данные, пусть относительно небольшого числа исследований, в которых изучали ренопротективные эффекты этих препаратов, весьма обнадеживающие.

Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали 992 пациента с III–V стадией ХБП, на протяжении 4–24 мес принимавшие аллопуринол, показал небольшое, но статистически значимое увеличение у них расчетной СКФ, составившее 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,16–6,2) [39]. Однако предшествующий аналогичный анализ ($n=476$) не выявил влияния препарата на СКФ при сравнении с контролем, хотя в трех из восьми включенных в метаанализ исследованиях прием препарата предотвращал рост уровня креатинина сыворотки, препятствуя прогрессированию ХБП [40]. Детальный анализ показал, что более важным, возможно, является не сам факт достоверного снижения уровня урикемии, а достижение или недостижение целевого уровня МК, соответствующего точке насыщения (6,8 мг/дл) [40, 41].

Наиболее крупным является метаанализ, выполненный X. Su и соавт. [42] на основе 16 исследований: в целом 1211 пациентов с ХБП, получавших различные урат-снижающие препараты (в основном аллопуринол и фебуксостат; в 1 случае — пеглотиказа). Обобщающий результат показал снижение ОР развития случаев почечной недостаточности на 55%, сердечно-сосудистых событий на 60%, умеренное снижение

протеинурии (на 0,23 стандартной девиации) и расчетной СКФ на 4,10 мл/мин/1,73 м² в год.

В 7-летнем рандомизированном исследовании, включавшем 113 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м², установлено, что аллопуринол уменьшает риск развития почечной недостаточности (начало диализной терапии, и/или удвоение уровня креатинина сыворотки, и/или снижение СКФ >50%) на 68%, а риск сердечно-сосудистых событий на 57%, что полностью согласуется с данными X. Su и соавт. [43].

Еще более обнадеживающими представляются результаты исследований другого ингибитора ксантиноксидазы — фебуксостата. Препарат обладает несколькими важными отличиями от аллопуринола: будучи непуриновым и селективным ингибитором ксантиноксидазы, он стабильно и длительно ингибирует обе изоформы фермента, что определяет его эффективность [44]. Кроме того, препарат экскретируется с мочой преимущественно в конъюгированном виде, что не приводит к увеличению других нежелательных явлений и делает возможным его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП без коррекции дозы [45]. Именно высокая частота развития кожных реакций во многом является причиной уменьшения максимально допустимой дозы аллопуринола при ХБП, тогда как для фебуксостата характерна значительно меньшая вероятность подобных осложнений, в том числе в случае уже имеющихся реакций на аллопуринол [46, 47]. Вероятность достижения целевого уровня МК в крови при сниженной функции почек, напротив, выше у фебуксостата [48].

K. Tanaka и соавт. [49] провели небольшое открытое проспективное рандомизированное исследование у пациентов с ХБП III стадии и гиперурикемией. Терапия фебуксостатом в течение 12 нед привела к значительно большему снижению МК в сыворотке, чем традиционная терапия (–130,87 против –17,85 мкмоль/л; $p < 0,001$), и уменьшению уровня биомаркеров почечной дисфункции (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, альбумин и β_2 -микроглобулин), в то время как в контрольной группе эти показатели не изменились, что позволяет предполагать ренопротективный эффект препарата. Последние работы подтверждают это предположение.

Плацебоконтролируемое РКИ, в которое вошли 93 пациента с ХБП, показало, что 6-месячная терапия фебуксостатом даже в низкой (40 мг/сут) дозе способствовала увеличению средней расчетной СКФ на 10% по сравнению с исходной (с $31,5 \pm 13,6$ до $34,7 \pm 13,6$ мл/мин/1,73 м²), в случае приема плацебо СКФ, напротив, снижалась (с $32,6 \pm 11,6$ до $28,2 \pm 11,5$ мл/мин/1,73 м²) [50]. Разница между группами

была существенной — 6,5 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,08–12,81), а число пациентов, принимавших фебуксостат, у которых снижение СКФ оказалось >10%, — почти в 1,5 раза меньшим в сравнении с принимавшими плацебо: соответственно 17 (38%) из 45 и 26 (54%) из 48 ($p < 0,004$).

С.Н. Ваек и соавт. [51] сообщили о стабильной на протяжении года расчетной СКФ у пациентов с трансплантацией почки, получающих урат-снижающую терапию, независимо от принимаемого препарата (фебуксостат, аллопуринол, бензбромарон), причем прием фебуксостата и аллопуринола отождествлялся, пусть с небольшим и недостоверным статистически, увеличением СКФ, а максимального снижения сывороточного уровня МК удалось добиться при применении фебуксостата. Серьезные нежелательные явления при приеме препаратов не зафиксированы.

Некоторые различия в эффективности различных урат-снижающих препаратов при ХБП были отмечены в исследовании ученых из Тайваня H.W. Chou и соавт. [52], выполненном в рамках долгосрочной комплексной программы помощи пациентам с ХБП. Вероятность перехода ХБП в конечную стадию во многом зависела от изменения уровня МК сыворотки (достижение целевого уровня МК), что предопределило различную эффективность отдельных препаратов. Так, сдерживание прогрессирования ХБП и предотвращение назначения диализа зафиксировано для фебуксостата и бензбромарона, но не для аллопуринола.

Появляются данные об эффективном использовании препарата при тяжелой ХБП (IV–V стадия). Р.А. Juge и соавт. [53] назначали фебуксостат пожилым пациентам ($70,2 \pm 11,8$ года) с подагрой и расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², из которых у 31 имелось хроническое поражение сосудов почек и 18 перенесли трансплантацию почки. Суточная доза фебуксостата колебалась от 40 до 120 мг, большинство пациентов (75%) принимали препарат в дозе 80 мг/сут, минимальная длительность приема составила 3 мес. Снижение сывороточного уровня МК коррелировало с увеличением СКФ и уменьшением протеинурии; у 58% пациентов функция почек либо улучшилась, либо не изменилась.

Таким образом, ограниченное число работ, посвященных коррекции гиперурикемии при ХБП, не позволяет сделать безопасный вывод об абсолютных показаниях к назначению урат-снижающих препаратов этим пациентам. Вместе с тем и имеющаяся в настоящий момент доказательная база, и наличие в арсенале врача эффективных урат-снижающих препаратов являются основанием для того, чтобы рассматривать гиперурикемию у пациентов с ХБП как реально модифицируемый фактор, а проблему его нивелирования как потенциально решаемую.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Sep;84(3):1–150.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(12):1258–70. doi: 10.1038/ki.2011.368. Epub 2011 Oct 12.
3. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):247–59. Epub 2007 Jun 13.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Jan 10;385(9963):117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2. Epub 2014 Dec 18.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct 8;388(10053):1459–1544.

- doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
6. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029. Epub 2013 Mar 29.
 7. Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol*. 2011 Sep;31(5):447-52. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.009.
 8. Kratzer JT, Lanaspa MA, Murphy MN, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar 11;111(10):3763-8. doi: 10.1073/pnas.1320393111. Epub 2014 Feb 18.
 9. Richette P, Latourte A, Bardin T. Cardiac and renal protective effects of uratelowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1; 57(suppl_1):i47-i50. doi: 10.1093/rheumatology/kex432.
 10. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun; 15(3):175-81. doi: 10.1007/s11906-013-0344-5.
 11. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol*. 2017 Dec;36(12):2637-2644. doi: 10.1007/s10067-017-3851-y. Epub 2017 Oct 4.
 12. Желябина ОВ, Елисеев МС. Диета при подагре и гиперурикемии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):436-45. [Zhelyabina OV, Eliseev MS. Diet in gout and hyperuricemia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55(4):436-45. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-436-445
 13. Bjornstad P, Lanaspa MA, Ishimoto T, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2015 Sep;58(9):1993-2002. doi: 10.1007/s00125-015-3650-4. Epub 2015 Jun 7.
 14. Елисеев МС, Барскова ВГ, Якунина ИА. Диагноз подагра — противопоказание для назначения диуретиков. Фарматека. 2003;(5):67-70. [Eliseev MS, Barskova VG, Yakunina IA. Gout is a contraindication for diuretics. *Farmateka*. 2003;(5):67-70. (In Russ.)].
 15. Ryckman C, Gilbert C, de Medicis R, et al. Monosodium urate monohydrate crystals induce the release of the proinflammatory protein S100A8/A9 from neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2004 Aug;76(2):433-40. Epub 2004 Apr 23.
 16. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007 Nov;3(11):e194.
 17. Reginato AM, Mount DB, Yang I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Oct;8(10):610-21. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144. Epub 2012 Sep 4.
 18. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):358-71. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.
 19. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-2052. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00346-9. Epub 2016 Apr 21.
 20. Finn WF. Kidney Disease and Gout: The Role of the Innate Immune System. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 2016; 9(Suppl 1:M3):12.
 21. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101-6.
 22. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2888-97.
 23. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jun;282(6):F991-7.
 24. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Nov; 283(5):F1105-10.
 25. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):237-47.
 26. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res*. 2013 Jan;36(1):43-9. doi: 10.1038/hr.2012.135. Epub 2012 Sep 6.
 27. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a south-east Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16(3):791-9. Epub 2005 Jan 26.
 28. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007 Aug;50(2):239-47.
 29. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jun;19(6):1204-11. doi: 10.1681/ASN.2007101075. Epub 2008 Mar 12.
 30. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):264-72. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.019. Epub 2010 Apr 10.
 31. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):352-7. doi: 10.1159/000326848. Epub 2011 Mar 25.
 32. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep 21:1-7. doi: 10.1080/03007995.2017.1372157. [Epub ahead of print]
 33. Bakan A, Oral A, Elcioglu OC, et al. Hyperuricemia is associated with progression of IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):673-8. doi: 10.1007/s11255-015-0939-7. Epub 2015 Mar 12.
 34. Caliskan Y, Ozluk Y, Celik D, et al. The Clinical Significance of Uric Acid and Complement Activation in the Progression of IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(2):148-57. doi: 10.1159/000443415. Epub 2016 Feb 26.
 35. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-Normal Serum Uric Acid Increases Risk of Early Progressive Renal Function Loss in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1337-43. doi: 10.2337/dc10-0227. Epub 2010 Mar 23.
 36. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122.
 37. Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Jan 17;18(1):27. doi: 10.1186/s12882-016-0433-1.
 38. Richette P, Bardin T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017 Jul 3;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9.
 39. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *BMC Nephrol*. 2015 Apr 19;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
 40. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):406-13. doi: 10.1093/ndt/gft378. Epub 2013 Sep 15.
 41. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Apr;65(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.
 42. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187550. doi: 10.1371/journal.pone.0187550. eCollection 2017.
 43. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progres-

sion of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Apr;65(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13.

44. Zhao L, Takano Y, Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (Suppl. 9):S531.

45. Swan S, Khosravan R, Mauer MD, et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl. 9):529.

46. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1957-9. doi: 10.3899/jrheum.110092. Epub 2011 Jul 1.

47. Richette P, Doherty M, Pascual E. et al.

2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25.

48. Van Echteld IA, van Durme C, Falzon L, et al. Treatment of Gout Patients with Impairment of Renal Function: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 Sep;92:48-54. doi: 10.3899/jrheum.140462.

49. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Dec; 19(6):1044-53. doi: 10.1007/s10157-015-1095-1. Epub 2015 Feb 13.

50. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017. Epub 2015 Jul 30.

51. Baek CH, Kim H, Yang WS, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat in Kidney Transplant Patients. *Exp Clin Transplant.* 2017 Dec 18. doi: 10.6002/ect.2016.0367. [Epub ahead of print]

52. Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Nov 17. doi: 10.1093/ndt/gfx313. [Epub ahead of print].

53. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020. Epub 2016 Nov 4.

Поступила 13.02.2018

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

Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии

Олюнин Ю.А.

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

Высокая противовоспалительная активность и выраженный анальгетический эффект НПВП позволяют с успехом использовать их при лечении болевого синдрома, связанного со многими заболеваниями, прежде всего ревматическими. НПВП являются основным средством купирования боли при остеоартрите, боли в нижней части спины, заболеваниях околосуставных мягких тканей. Они также представляют собой важнейший компонент комплексной фармакотерапии хронических артритов. Терапевтический эффект НПВП определяется подавлением активности изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ1 и ЦОГ2. Возможности применения НПВП в широкой клинической практике существенно ограничены из-за риска характерных для препаратов этого класса неблагоприятных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Препараты, способные избирательно блокировать активность ЦОГ2 при сохранении активности ЦОГ1, реже вызывают НР со стороны ЖКТ. Таким избирательным действием характеризуется ацеклофенак. В ряде клинических исследований была продемонстрирована высокая эффективность этого препарата в лечении различных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Отмечалась также его хорошая переносимость: при терапии ацеклофенаком риск возникновения НР со стороны ЖКТ был значительно ниже, чем при использовании большинства других НПВП.

Ключевые слова: воспаление; нестероидные противовоспалительные препараты; ацеклофенак; боль; Аэртал®.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии. Современная ревматология. 2018;12(1):66–72.

Use of aceclofenac for the treatment of chronic pain in rheumatology

Olyunin Yu.A

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

The high anti-inflammatory activity and pronounced analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs ((NSAIDs) allow successful treatment for pain syndrome associated with many diseases, primarily rheumatic diseases. NSAIDs are the main agents used to relieve pain in osteoarthritis, lower back pain, and periarthral soft tissue diseases. They are also an essential component of combination pharmacotherapy for chronic arthritis. The therapeutic effect of NSAIDs is determined by the suppressed activity of the cyclooxygenase (COX) isoenzymes COX-1 and COX-2. The widely use of NSAIDs in clinical practice is considerably limited by the risk of adverse reactions (ARs) in the gastrointestinal tract (GIT), which are characteristic for this class of drugs. Medications that are able to selectively inhibit the activity of COX-2 while maintaining that of COX-1 less rarely cause ARs in GIT. This selective effect is produced by aceclofenac. A number of clinical trials have demonstrated the high efficacy of this drug in treating various locomotor diseases. The drug has been also noted to be well tolerated: the risk for aceclofenac-induced ARs in GIT is substantially lower than that due to the use of the majority of other NSAIDs.

Keywords: inflammation; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; aceclofenac; pain; Airtal®.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

For reference: Olyunin YuA. Use of aceclofenac for the treatment of chronic pain in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):66–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-66-72>

Наличие стойких болевых ощущений — характерный признак ревматических заболеваний (РЗ), во многом определяющий своеобразие их клинической картины. Зачастую боль представляет собой ведущее проявление болезни и основную причину развития функциональной недостаточности, а также ухудшения качества жизни пациентов [1]. Возникновение боли при РЗ нередко обусловлено патологическими изменениями различных структур (включая суставы,

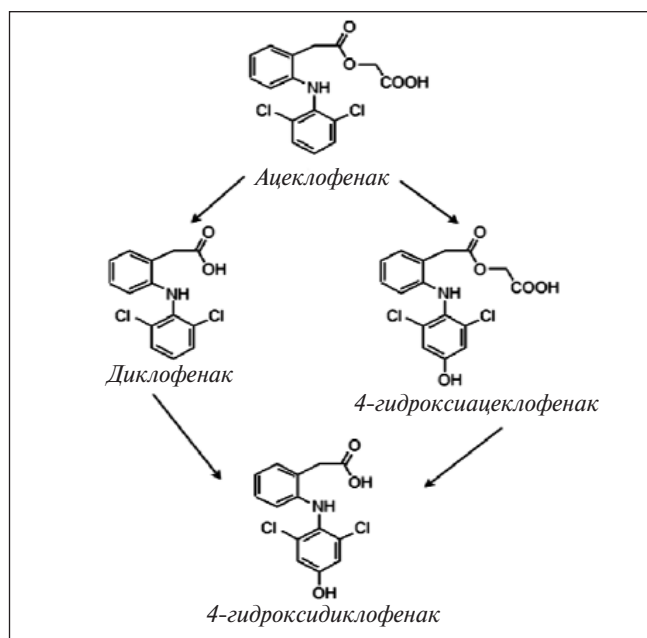
кости, околосуставные мягкие ткани), а развивающийся при этом болевой синдром может иметь многофакторный генез даже в рамках одной нозологической формы [2]. В то же время механизмы формирования хронической боли при разных заболеваниях во многом сходны. Особое значение здесь может иметь синовит — воспаление синовиальной оболочки суставов, синовиальных сумок и сухожильных влагалищ. Так, у больных остеоартритом (ОА) продукты де-

градации суставного хряща способны индуцировать воспаление синовиальной оболочки пораженного сустава с гиперплазией ее покровного слоя и формированием воспалительных инфильтратов в субсиновиальном слое [3]. Возникающий при хронических артритах аутоиммунный процесс также сопровождается стойким синовитом с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов, поддерживающих воспаление суставов [4]. Применение препаратов, замедляющих прогрессирование заболеваний суставов, может улучшать отдаленный прогноз и способствует уменьшению боли [5, 6]. Однако во многих случаях обезболивающий эффект такой терапии бывает недостаточным, что требует назначения дополнительных средств.

Наиболее широко в таких случаях используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Мишенью для них является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), представленный двумя изоформами – ЦОГ1 и ЦОГ2, которые играют ключевую роль в синтезе липидных медиаторов, известных как простаноиды [7]. При этом вероятность возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во многом определяется особенностями влияния каждого конкретного НПВП на изоферменты ЦОГ. Препараты, способные избирательно блокировать активность ЦОГ2 при сохранении активности ЦОГ1, реже вызывают нежелательные реакции (НР) со стороны ЖКТ, что обеспечивает возможность их более частого назначения в клинической практике.

Таким избирательным воздействием характеризуется ацеклофенак (Аэртал®). Под влиянием этого препарата снижение активности ЦОГ2 более чем на 97% сопровождалось уменьшением активности ЦОГ1 лишь на 46%; по некоторым данным, по селективности ацеклофенак превосходит целекоксиб и нимесулид [8]. Сбалансированное воздействие на изоферменты ЦОГ обеспечивает препарату благоприятный профиль безопасности и позволяет эффективно купировать как острую, так и хроническую боль [9]. Ацеклофенак быстро всасывается, и его максимальная концентрация в плазме отмечается уже через 1 ч после приема внутрь [10]. Ацеклофенак почти полностью связывается с белками плазмы и в достаточном количестве поступает в очаг воспаления. Концентрация ацеклофенака в синовиальной жидкости достигает 60% его содержания в плазме. Ацеклофенак метаболизируется в печени с участием цитохрома P450. При этом препарат трансформируется в 4-гидроксиацеклофенак и диклофенак, в свою очередь 4-гидроксиацеклофенак и диклофенак преобразуются в 4-гидроксидиклофенак (см. рисунок). Фармакокинетика ацеклофенака в разных возрастных группах различается незначительно, но она замедляется у больных циррозом печени. Наличие умеренной почечной недостаточности существенно не влияет на фармакокинетику препарата. Но у таких больных на фоне лечения следует контролировать функцию почек, поскольку ацеклофенак выводится преимущественно через почки.

Ацеклофенак снижает содержание простагландина (ПГ) E2 в синовиальной жидкости и подавляет выработку ПГЕ2 полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками. Содержание диклофенака и 4-гидроксидиклофенака в плазме после приема внутрь 100 мг ацеклофенака составляло 50 и 80 нг/мл соответственно [11]. Эти концентрации достаточно высоки, что позволяет эффективно пода-



Метаболизм ацеклофенака

влять воспалительные изменения у больных ревматоидным артритом (РА). Снижение выработки ПГЕ2 клетками синовиальной оболочки у больных РА отмечается уже при концентрациях диклофенака и 4-гидроксидиклофенака 0,4 и 5,3 нг/мл соответственно.

M.A. Alvarez-Soria и соавт. [12] изучали выработку ПГЕ2 и ЦОГ2 в суставах у больных ОА. При гистологическом исследовании синовии пораженных суставов наблюдались признаки гиперваскуляризации, гиперплазия покровного слоя и воспалительная инфильтрация субсиновиального слоя. На фоне лечения ацеклофенаком боль в суставах значительно уменьшалась. При этом отмечалось значительное снижение концентрации ПГЕ2 в синовиальной жидкости. Одновременно зафиксировано существенное уменьшение содержания ЦОГ2 в синовиальной оболочке. Под влиянием ацеклофенака достоверно уменьшался синтез ЦОГ2, микросомальной синтетазы 1, индуцируемой синтетазы окиси азота и ПГЕ в суставном хряще у больных ОА. Эти данные показывают, что ацеклофенак не только подавляет активность ЦОГ, но и снижает выработку данного фермента в очаге поражения.

Y. Henrotin и соавт. [13] описали многофакторное действие ацеклофенака в культуре хондроцитов человека. Авторы сообщают, что инкубация хондроцитов, стимулированных интерлейкином (ИЛ)1 β и липополисахаридом (ЛПС), в присутствии ацеклофенака и его метаболитов (диклофенака и 4-гидроксиацеклофенака) в концентрациях от 1 до 30 μ M сопровождалась достоверным снижением выработки провоспалительного цитокина ИЛ6 и полным подавлением синтеза ПГЕ2. 4-гидроксиацеклофенак в концентрации 30 μ M подавлял выработку окиси азота, индуцированную ИЛ1 β и ЛПС. В концентрации 30 μ M ацеклофенак и его метаболиты достоверно уменьшали содержание мРНК ИЛ1 β . В цельной крови ацеклофенак и 4-гидроксиацеклофенак в концентрации 100 μ M слабо влияли на ЦОГ1. В то же время активность ЦОГ2 они снижали на 50% уже в концентрациях 0,77 и 36 μ M соответственно.

S.C. Mastbergen и соавт. [14] сообщают, что ацеклофенак оказывал благоприятный эффект на метаболизм суставного хряща у больных ОА: при инкубации хондроцитов в присутствии терапевтической концентрации ацеклофенана наблюдались существенное увеличение синтеза ПГ и нормализация их высвобождения. L. Vlot и соавт. [15] изучали метаболизм хряща у пациентов с ОА. В исследование было включено 20 пациентов с умеренной и 20 с тяжелой формой ОА. Культуры хондроцитов больных инкубировали в присутствии ацеклофенана в концентрациях 0,3–3 μM . Зафиксировано дозозависимое увеличение синтеза ПГ и гиалуроновой кислоты под влиянием ацеклофенана. Эти данные позволяют предположить, что назначение ацеклофенана больным ОА может благоприятно повлиять на метаболизм суставного хряща.

Препарат также обеспечивает существенное уменьшение боли и улучшение функции суставов при данном заболевании. Так, A. Pateek и соавт. [16] назначали ацеклофенак 142 пациентам с ОА по 100 мг 2 раза в день в течение 6 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли и шкал опросника WOMAC. Учитывали также общую оценку эффекта врачом и больным. На момент включения интенсивность боли составляла в среднем $6,04 \pm 1,29$ балла. После 6 нед лечения у 78% пациентов, получавших ацеклофенак, боль уменьшилась как минимум на 30%, а у 46% — не менее чем на 50%. У 71% больных, принимавших ацеклофенак, интенсивность боли к концу наблюдения не превышала 4 баллов. На фоне лечения ацеклофенаком установлено также достоверное улучшение функционального статуса больных, а также таких параметров, как боль и скованность по опроснику WOMAC. К концу 6-й недели лечения 81 (65,8%) больной оценил результат как хороший или отличный, и эта оценка совпадала с мнением лечащих врачей.

Группа испанских авторов в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставляла эффективность и безопасность ацеклофенана и парацетамола [17]. В исследование включали больных с первичным ОА коленных суставов II–III стадии, у которых в течение последних 3 мес отмечалась боль ≥ 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациентов обследовали на момент включения в исследование и через 6 нед. Определяли следующие показатели: интенсивность боли по ВАШ; продолжительность утренней скованности в минутах; боль в покое; боль в начале ходьбы и боль при ходьбе по 5-балльной шкале Лайкерта (0 — боли нет, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная и 4 — очень сильная боль); выраженность скованности, отмечавшейся в течение дня после периода покоя, по шкале Лайкерта; припухлость коленных суставов в баллах от 0 до 3; болезненность коленных суставов при пальпации в баллах от 0 до 3; общую оценку активности болезни больным и врачом; боль, скованность и функцию суставов по индексу Лекена. Оценивали статус больных с помощью опросников HAQ и WOMAC и качество жизни по SF-36. Основными показателями эффективности лечения считали изменения интенсивности боли по ВАШ, индекса Лекена, общей оценки активности болезни больным и врачом. Остальные показатели эффективности рассматривали как вспомогательные. В конце наблюдения оценивались результаты лечения больным и врачом в баллах от 1 до 7 (1 — намного лучше, 2 — значительно лучше, 3 — немного лучше, 4 — без изменений, 5 — немного хуже, 6 — значительно хуже, 7 — намного хуже).

В этом исследовании участвовали 168 пациентов с ОА коленных суставов: 82 из них получали ацеклофенак по 200 мг/сут и 86 — парацетамол по 3000 мг/сут. В ходе наблюдения лечение было прервано у 17 (19,8%) больных, получавших парацетамол, и у 5 пациентов, принимавших ацеклофенак (6,1%; $p=0,011$). Препараты чаще отменялись из-за недостаточной эффективности (у 8 и 1 больного соответственно), а также из-за НР (у 4 больных в каждой группе). После 6 нед лечения процент улучшения по всем основным параметрам эффективности у больных, получавших ацеклофенак, был примерно вдвое выше, чем у тех, кто принимал парацетамол. По дополнительным показателям также зафиксировано существенное улучшение, причем на фоне лечения ацеклофенаком значимая положительная динамика наблюдалась по 19 из 21, а при назначении парацетамола — по 13 из 21 дополнительным показателям. Ацеклофенак был достоверно более эффективен, чем парацетамол, по влиянию на функциональный статус, который оценивали по HAQ. Он также обеспечивал более существенную положительную динамику по шкалам WOMAC.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании сравнивалась эффективность ацеклофенана и диклофенана у пациентов с ОА коленных суставов старше 40 лет, имевших индекс WOMAC ≥ 40 при наличии рентгенологического подтверждения диагноза ОА и ухудшение как минимум на 1 пункт по шкале Лайкерта по сравнению с предыдущим визитом [18]. Всего в исследование включено 247 пациентов с длительностью ОА ≥ 6 мес. Больных обследовали на момент включения, а также после 2, 6 и 8 нед лечения. Для характеристики статуса больных использовали опросник WOMAC; определяли время, за которое пациент проходил 30 м; оценивали боль и болезненность суставов при пальпации, общую активность болезни по шкале Лайкерта от 0 до 4 (оценка проводилась врачом). Больной и врач определяли эффективность лечения по шкале Лайкерта (0 — эффект отсутствует, 1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — хороший и 4 — отличный эффект). Использование дополнительных анальгетиков в период исследования не допускалось.

В этом исследовании 125 пациентов получали ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день и 122 — диклофенак по 75 мг 2 раза в день. Ацеклофенак обеспечивал более значительную положительную динамику, чем диклофенак, по шкалам WOMAC, а также болезненности суставов при пальпации, оценке врачом активности заболевания и эффекта лечения. При использовании ацеклофенана реже, чем при назначении диклофенана, возникали диспепсия, боль в животе и дискомфорт в эпигастрии. Комплаентность больных была выше при терапии ацеклофенаком.

Y.W. Moon и соавт. [19] назначали ацеклофенак 63 больным ОА при боли в коленных суставах, сохранявшейся не менее 3 мес. Диагноз был подтвержден на основании клинического и рентгенологического исследования. Интенсивность боли составляла ≥ 40 мм по ВАШ. На фоне лечения оценивали динамику боли, объем движений в коленных суставах, а также качество жизни и функциональный статус по опроснику KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). После 4 нед лечения ацеклофенаком было зафиксировано достоверное уменьшение боли по ВАШ (в среднем с $62,5 \pm 13,9$ до $43,3 \pm 20,1$ мм; $p < 0,001$). Терапия обеспечивала достоверное увеличение объема движений в коленных суставах (с $132,2 \pm 10,6$ до $135,4 \pm 10,0^\circ$; $p=0,002$). Зафиксированы также

существенное уменьшение боли, улучшение функционального статуса, улучшение качества жизни по опроснику KOOS. НР на фоне лечения отмечались у 7 больных, в основном диспепсические явления. Серьезные НР не возникали.

При необходимости у больных ОА ацеклофенак можно сочетать с парацетамолом. Эффективность такой комбинации изучалась в открытом рандомизированном сравнительном многоцентровом исследовании, включавшем 199 больных ОА в возрасте от 40 до 70 лет с жалобами на усиление артралгий как минимум на 2 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) в течение последних 2–5 дней [20]. Дополнительным критерием включения являлась интенсивность боли ≥ 4 баллов по ЧРШ. Больным назначали монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день или комбинацию ацеклофенака 100 мг + парацетамол 500 мг 2 раза в день. Оценивали интенсивность боли по ЧРШ в баллах от 0 до 10 на момент включения, через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после приема первой дозы и затем каждые 24 ч в течение 10 дней. При включении и через 10 дней заполнялся опросник WOMAC. При первом и последнем визитах оценивали также утреннюю скованность, ночную боль и припухлость суставов. Во время последнего визита регистрировали общую оценку эффекта лечения больным и врачом в баллах от 0 до 3 (0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – хороший, 3 – отличный эффект).

Основными показателями эффективности служили: динамика боли за первые 4 ч, сумма различий боли по сравнению с исходным значением, зафиксированных в первые 4 ч, и максимальное изменение боли по сравнению с исходным значением, зафиксированное на протяжении первых 4 ч (пиковая динамика боли). Было включено 199 больных, из которых 101 получал комбинацию ацеклофенак + парацетамол и 98 – монотерапию ацеклофенаком. В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение боли в первые 4 ч после приема препаратов. По всем трем основным показателям эффективности комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию ацеклофенаком. В первые 4 дня лечения динамика интенсивности боли на фоне комбинированного лечения была более благоприятна, чем при использовании монотерапии ацеклофенаком. Однако в более поздние сроки улучшение по данному показателю в обеих группах было сопоставимо.

После 10 дней лечения как в группе комбинированной терапии, так и в группе монотерапии зафиксировано достоверное улучшение по индексу WOMAC и отдельным шкалам WOMAC. Изменение этих параметров при использовании комбинированной терапии и монотерапии существенно не различалось. На фоне комбинированного лечения чаще наблюдалось разрешение симптомов обострения (скованность, ночная боль, припухлость суставов), чем на фоне монотерапии ацеклофенаком. На момент последнего визита больные и врачи чаще оценивали эффект комбинации препаратов как хороший и отличный. Частота НР в обеих группах была сопоставима. НР разрешались самопроизвольно. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинированное лечение ацеклофенаком и парацетамолом может с успехом применяться для подавления обострений ОА.

Ацеклофенак – эффективное и надежное средство для лечения боли в нижней части спины (БНЧС), которая является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Несмотря на повсеместную распростра-

ненность, точную причину БНЧС обычно установить не удается. Ее возникновение, по-видимому, во многом обусловлено мышечным спазмом и воспалительными механизмами. Поэтому в лечении таких пациентов широко используются НПВП и миорелаксанты, которые могут назначаться в виде комбинации и монотерапии. При БНЧС ацеклофенак эффективен как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивалась эффективность ацеклофенака и диклофенака у пациентов с острой БНЧС [21]. В исследование вошли больные 20–65 лет с локализованной неосложненной пояснично-крестцовой болью, ассоциированной с дегенеративными изменениями позвоночника. Интенсивность боли в покое на момент включения в исследование составляла ≥ 60 мм по ВАШ. Пациенты получали ацеклофенак по 100 мг 2 раза в день или диклофенак по 75 мг 2 раза в день. Больных обследовали на момент включения, через 4 и 8 дней после начала лечения. Оценивали интенсивность боли по ВАШ в покое и при движении через 30 мин, 1, 3 и 6 ч после приема первой дозы препарата. Функциональный статус изучали с помощью модифицированного теста Шобера. Определяли также расстояние от пальцев до пола при наклоне вперед. Способность пациента выполнять повседневные действия оценивали по опроснику QBPDS (Quebec Back Pain Disability Score).

В этом исследовании участвовали 227 больных: 114 получали ацеклофенак и 113 – диклофенак. Оба препарата достоверно уменьшали боль в покое: для ацеклофенака зафиксировано уменьшение в среднем на $61,6 \pm 24,5$ мм, для диклофенака – на $57,3 \pm 22,8$ мм. За время наблюдения 6 больных, получавших ацеклофенак, и 1 пациент, принимавший диклофенак, досрочно прекратили лечение в связи с полным исчезновением боли. При использовании ацеклофенака зафиксированы 22, а при назначении диклофенака – 31 НР. Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за НР, серьезные НР не наблюдались.

H.J. Yang и соавт. [22] назначали ацеклофенак 50 пациентам 20–75 лет с хронической БНЧС, которая отмечалась как минимум в течение последних 3 мес. Интенсивность боли составляла ≥ 40 мм по ВАШ. Всем больным проводили рентгенографию поясничного отдела позвоночника. Определяли интенсивность боли по ВАШ, качество жизни по опроснику EQ-5D, функциональный статус с помощью опросника ODI (Oswestry Disability Index). На фоне лечения интенсивность боли снизилась в среднем с $64,0 \pm 13,3$ до $45,5 \pm 20,8$ мм ($p < 0,05$). Отмечалось также достоверное улучшение качества жизни по EQ-5D и функционального статуса по ODI.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании сопоставлялась эффективность монотерапии ацеклофенаком и комбинации ацеклофенака с миорелаксантом при острой БНЧС [23]. Были включены пациенты 18–70 лет с локализованной острой неосложненной пояснично-крестцовой болью, ассоциированной с дегенеративными изменениями позвоночника, выявленными при рентгенографии. Длительность боли варьировала от 1 до 30 дней, интенсивность составляла ≥ 6 баллов по 10-балльной шкале. Основными показателями эффективности служили: интенсивность боли при движении, в покое, в ночное время, а также счет уменьшения боли. Интенсивность боли оценивали по

ЧРШ в баллах от 0 до 10, уменьшение боли — по вербальной рейтинговой шкале, в соответствии с которой 1 балл — полное исчезновение боли, 2 — хорошее, 3 — умеренное, 4 — небольшое улучшение, 5 — отсутствие эффекта. Исследовали также подвижность позвоночника с помощью модифицированного теста Шобера и боковых наклонов туловища. Кроме того, врач и больной оценивали эффект лечения по 5-балльной шкале (0 — без изменений, 1 — слабый, 2 — умеренный, 3 — хороший, 4 — отличный эффект).

Из 197 участвовавших в этом исследовании больных 101 в течение 7 дней получал комбинированную терапию ацеклофенаком по 100 мг + миорелаксант по 2 мг 2 раза в день и 96 — монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день.

После 3 и 7 дней лечения в обеих группах зафиксировано достоверное уменьшение боли в покое, при движении и ночной боли. Динамика этих показателей была достоверно более выраженной у пациентов, получавших ацеклофенак в сочетании с миорелаксантом. Улучшение функционального статуса у этих пациентов также было более существенным, чем при использовании монотерапии ацеклофенаком. Пациенты, получавшие комбинацию ацеклофенак + миорелаксант, чаще расценивали результат лечения как хороший и отличный, чем больные, которые принимали только ацеклофенак. Врачи также оценивали эффект комбинированной терапии более высоко. Частота НР в обеих группах существенно не различалась.

Изучалась также возможность применения при БНЧС тройной комбинации ацеклофенак + миорелаксант + парацетамол. В этом исследовании участвовали 100 пациентов с острой БНЧС, ассоциированной с мышечным спазмом, которая возникла после травмы [24]. 50 из них получали ацеклофенак по 100 мг + миорелаксант 4 мг 2 раза в день. Остальные 50 больных использовали тройную комбинацию: ацеклофенак 100 мг + миорелаксант 500 мг + парацетамол 325 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Интенсивность боли оценивали по ВАШ, выраженность мышечного спазма — по расстоянию от пальцев до пола при наклоне вперед. Эффект лечения определяли в баллах от 1 до 4 (отличный, хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный).

После 3 и 7 дней лечения в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение боли и мышечного спазма. Существенных различий между группами по динамике этих показателей не выявлено. При использовании двух препаратов НР возникали значительно реже, чем при назначении тройной комбинации.

Таким образом, применение ацеклофенака в сочетании с миорелаксантами при БНЧС в ряде случаев позволяет получить более благоприятный эффект, чем при монотерапии этим препаратом. Повышение эффективности при добавлении миорелаксанта может быть обусловлено особенностями развития БНЧС, в патогенезе которой большую роль играет мышечный спазм. В то же время использование парацетамола в качестве компонента комбинированной терапии у таких пациентов не только повышало эффективность, но и привело к увеличению числа НР.

Одной из причин возникновения боли в спине в пожилом возрасте является остеопороз (ОП). Он может сопровождаться как острой, так и хронической болью. Острая боль является следствием вновь возникшего перелома позвонка, хроническая боль может быть связана с постепенным

уменьшением высоты позвонков. Тканевое повреждение при ОП сопровождается гиперпродукцией ЦОГ2 и увеличением синтеза ПГЕ2, что индуцирует боль в области позвоночника. Поэтому НПВП занимают центральное место в лечении болевого синдрома при ОП.

О.В. Добровольская и Н.В. Торощова [25] изучали эффективность НПВП у 40 женщин с ОП и болью в спине. 20 из них получали ацеклофенак (Аэртал®) по 100 мг 2 раза в день и 20 — мелоксикам по 15 мг/сут в течение 14 дней. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: динамика болевого синдрома; необходимость принять горизонтальное положение для уменьшения боли в спине; физическая активность; подвижность; качество жизни по EQ-5D и опроснику Освестри. Через 14 дней после начала терапии в обеих группах отмечались значительное уменьшение боли в спине по ВАШ и улучшение качества жизни. Больным реже приходилось ложиться для уменьшения боли. Существенное улучшение физической активности и подвижности было зафиксировано соответственно у 14 (70%) и 10 (50%) пациентов, получавших Аэртал®, а также у 11 (55%) и 8 (40%) больных, принимавших мелоксикам. Авторы считают, что ацеклофенак может с успехом применяться для быстрого уменьшения выраженности болевого синдрома при ОП.

Высокая эффективность ацеклофенака (Аэртала®) в лечении скелетно-мышечной боли была также продемонстрирована в российском исследовании, в которое включали пациентов с ОА, неспецифической болью в спине и ревматической патологией околосуставных мягких тканей [26]. Лечение этих больных начинали с назначения НПВП. При наличии противопоказаний использовались парацетамол и/или трамадол + локальная форма НПВП, при необходимости добавляли миорелаксанты. Эффективность лечения контролировали каждые 7 дней (всего 4 визита). При каждом визите терапию корректировали (если это требовалось). В исследование вошли 3304 больных (средний возраст — 48,9±14,6 года). В 93,7% случаев терапию начинали с назначения ацеклофенака. У 67,6% пациентов он применялся в сочетании с миорелаксантом. К 4-му визиту боль уменьшилась с 6,9±1,5 до 2,2±1,3 пункта. В 77% случаев боль была полностью купирована. Оценили результат лечения как хороший или превосходный 88,4% больных. Переклечение на другой НПВП потребовалось только в 8,1% случаев. НР зафиксированы у 2,2% больных.

Авторы, которые анализировали многочисленные публикации, посвященные безопасности применения НПВП, обращают внимание на хорошую переносимость ацеклофенака. Так, E.L.M. Gonzalez и соавт. [27] обобщили имеющиеся в литературе данные о применении ибупрофена, рофекоксиба, ацеклофенака, целекоксиба, кеторолака, пироксикама, напроксена, индометацина, мелоксикама и диклофенака. При изучении частоты перфораций и кровотечений из верхних отделов ЖКТ было показано, что относительный риск (ОР) возникновения таких осложнений для неселективных НПВП составлял 4,50 (95% доверительный интервал, ДИ 3,82–5,31), для селективных ЦОГ2-ингибиторов — 1,88 (95% ДИ 0,96–3,71). При этом для ацеклофенака ОР равнялся 1,44 (95% ДИ 0,65–3,2).

J. Castellsague и соавт. [28] также проанализировали публикации, посвященные частоте осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании селективных и неселективных НПВП. В этот метаанализ были включены работы, содержащие данные о безопасности ацеклофенака,

ОБЗОРЫ

целекоксиба, диклофенака, ибупрофена, рофекоксиба, сулиндака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, теноксикама, напроксена, индометацина, дифлунизала, пироксикама, кеторолака и азапропазона. Авторы отмечают, что самая низкая вероятность развития осложнений наблюдалась при использовании ацеклофенака: ОР — 1,43 (95% ДИ 0,65–3,1). По-видимому, хорошая переносимость ацеклофенака, которая установлена в ходе его клинического применения, обусловлена сбалансированным воздействием препарата на изоферменты ЦОГ, подтвержденным в экспериментальных исследованиях.

Болевой синдром, сопровождающий заболевания опорно-двигательного аппарата, — одна из основных медицин-

ских и социальных проблем. Эта патология вызывает значительные функциональные нарушения, ухудшение качества жизни и социальной активности больных, является причиной серьезных экономических потерь, связанных с кратковременной и стойкой утратой трудоспособности. Сегодня ведущая роль в лечении таких больных принадлежит НПВП, которые позволяют эффективно воздействовать на ключевые звенья формирования болевых ощущений. Накопленный в настоящее время опыт применения НПВП показывает, что ацеклофенак является одним из лидеров среди препаратов данного класса. Высокая эффективность и хорошая переносимость ацеклофенака позволяют с успехом применять его для лечения любых скелетно-мышечных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения. Современная ревматология. 2017;11(3): 4–13. [Karateev AE. Dissatisfaction with management of musculoskeletal pain: A global problem and methods of its solution. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):4–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-4-13
2. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):50–7. [Zaitseva EM, Alekseeva LI. The causes of pain in osteoarthritis and the factors of disease progression (a review of literature). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):50–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-867
3. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67–70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-276
4. Авдеева АС. ИФН α -индуцируемый белок 10 (IP-10) при ревматоидном артрите: обзор литературы и собственные данные. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):655–61. [Avdeeva AS. IFN- α -induced protein 10 (IP-10) in rheumatoid arthritis: literature review and the authors' own data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):655–61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-655-661
5. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557–71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: russian and international guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
6. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):247–50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):247–50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
7. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4): 414–21. doi: 10.1016/j.bbailp.2014.07.008
8. Каратеев АЕ. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013;7(2):88–94. [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):88–94. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2013-2389
9. Каратеев АЕ, Цурган АВ. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология. 2017;11(4):89–94. [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):89–94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-4-89-94
10. Dahiya S, Kaushik A, Pathak K. Improved Pharmacokinetics of Aceclofenac Immediate Release Tablets Incorporating its Inclusion Complex with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Sci Pharm*. 2015 Feb 2;83(3): 501–10. doi: 10.3797/scipharm.1509-07
11. Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2016 Dec;31(6):458–463. doi: 10.1016/j.dmpk.2016.10.001
12. Alvarez-Soria MA, Herrero-Baumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12): 1484–93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022
13. Henrotin Y, de Leval X, Mathy-Hartet M, et al. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators. *Inflamm Res*. 2001 Aug;50(8):391–9.
14. Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber FP. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R2
15. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
16. Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, et al. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. *J Pain*. 2011 May;12(5):546–53. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.013
17. Batlle-Gualda E, Roman Ivorra J, Martin-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):900–8.
18. Pareek A, Chandanwale AS, Oak J, et al. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac — an Indian experience. *Curr Med Res Opin*. 2006 May;22(5):977–88.
19. Moon YW, Kang SB, Kim TK, Lee MC. Efficacy and Safety of Aceclofenac Controlled Release in Patients with Knee Osteoarthritis: A 4-week, Multicenter, Randomized, Comparative Clinical Study. *Knee Surg Relat Res*. 2014 Mar;26(1):33–42. doi: 10.5792/ksrr.2014.26.1.33
20. Pareek A, Chandurkar N, Sharma VD, et al. A randomized, multicentric, comparative evaluation of aceclofenac-paracetamol

combination with aceclofenac alone in Indian patients with osteoarthritis flare-up. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(5):727-35. doi: 10.1517/14656560902781931 .

21. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127-35.
22. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and Safety of Different Aceclofenac Treatments for Chronic Lower Back Pain: Prospective, Randomized, Single Center, Open-Label Clinical Trials. *Yonsei Med J*. 2017 May;58(3):637-643. doi: 10.3349/ymj.2017.58.3.637.
23. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofenac-tizidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009 Dec;18(12):1836-42. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
24. Kumar S, Rani S, Siwach R, Verma P. To compare the efficacy and safety of fixed dose

combination of thiocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*. 2014 Jul;4(2):101-5. doi: 10.4103/2229-516X.136789.

25. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацеклофенака. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(2):1-8. [Dobrovol'skaya OV, Toroptsova NV. Back pain and osteoporosis: opportunities of symptomatic use of aceclofenac. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;(2):1-8. (In Russ.)].
26. Гонтаренко НВ, Цурган АВ, Каратеев АЕ. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое Лечение с Использованием Системного Алгоритма). Современная ревматология. 2016;10(4):35-40. [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE.

Treatment for acute/subacute musculoskeletal pain, by using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy: preliminary data of the analgesic treatment using systemic algorithm (ATUSA) program. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-35-40

27. Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412
28. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000

Поступила 5.02.2018

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

Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение

Балабанова Р.М., Смирнов А.В., Кудинский Д.М., Алексеева Л.И.

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

На ранних стадиях остеоартрит кисти (ОАК) из-за развития синовита напоминает поражение суставов кисти при ревматоидном артрите (РА). Однако локализация синовита при этих заболеваниях различна: при ОАК в процесс вовлечены дистальные межфаланговые суставы и суставы большого пальца. При ОАК отрицательны результаты тестов на иммунологические маркеры (антитела к цитруллинированному пептиду), что типично для РА. Различия ОАК и РА очевидны при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии кисти. Изучение патогенеза остеоартрита (ОА) свидетельствует о роли дисбаланса цитокинового профиля, что сближает его с РА. Терапия ОАК практически не разработана, имеются лишь отдельные исследования, посвященные применению базисных противовоспалительных и биологических препаратов у таких пациентов. Отмечена необходимость создания отечественных рекомендаций по лечению ОАК.

Ключевые слова: остеоартрит кисти; иммуноопосредованные механизмы патогенеза; нефармакологические методы лечения; метотрексат; гидроксихлорохин; биологические препараты.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Смирнов АВ, Кудинский ДМ, Алексеева ЛИ. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение. Современная ревматология. 2018;12(1):73–77.

Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment

Balabanova R.M., Smirnov A.V., Kudinsky D.M., Alekseeva L.I.

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

Due to the development of synovitis, early-stage hand osteoarthritis (HOA) mimics hand joint injury in rheumatoid arthritis (RA). However, the topography of synovitis is diverse in these diseases: distal interphalangeal and thumb joints are involved in the process in HOA. In the latter, tests are negative for immunological markers (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies), which is typical of RA. The differences between HOA and RA are prominent, as evidenced by hand X-rays and magnetic resonance imaging. Investigations suggest that cytokine profile imbalance is implicated in the pathogenesis of osteoarthritis, which brings it closer to RA. However, therapy for HOA has not been practically developed; there are only a few works on the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in these patients. It is necessary to work out Russian guidelines for the treatment of HOA.

Keywords: hand osteoarthritis; immune-mediated mechanisms of pathogenesis; non-pharmacological treatments; methotrexate; hydroxy-chloroquine; biological agents.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Smirnov AV, Kudinsky DM, Alekseeva LI. Hand osteoarthritis: diagnosis, pathogenesis, treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):73–77.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-73-77>

Один из вариантов остеоартрита (ОА) — поражение суставов кисти (остеоартрит кисти, ОАК). При ОАК выделяют узловатую форму, поражение основания большого пальца и эрозивный вариант. ОАК сопровождается болью, затруднением сжатия кисти, что приводит к нарушению функции кисти — невозможности выполнять обычные, повседневные действия — и ухудшает качество жизни пациентов [1, 2]

В начальной стадии ОАК клинические проявления напоминают таковые ревматоидного артрита (РА): развитие синовита, типичными признаками которого являются покраснение кожи над суставами, отечность, боль. Нередко это становится причиной диагностических ошибок, особенно у лиц пожилого возраста.

Однако имеются и различия этих заболеваний, проявляющиеся, в частности, характером и локализацией поражения суставов. При РА наблюдается вовлечение в процесс лучезапястных суставов, пястно-фаланговых и

проксимальных суставов II–IV пальцев и симметричность поражения. При ОАК поражаются дистальные межфаланговые суставы (ДМФС) и суставы большого пальца. Наряду с ДМФС могут поражаться и проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) с формированием узелков Бушара и развитием реактивного синовита, что требует проведения дифференциальной диагностики с РА. С этой целью используют рентгенографию суставов кисти: при РА определяются кисты и эрозии в типичных для этого заболевания суставах (рис. 1), при ОАК — остеофиты (узелки Гебердена, Бушара; рис. 2). Более информативны для выявления синовита и структурных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях, инструментальные методы исследования: сонография, магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие обнаружить воспаление даже при незначительно выраженной клинической симптоматике [3–5].



Рис. 1. РА III стадии по Steinbrocker. Многочисленные крупные эрозии головок пястных костей (стрелки), всех костей запястья, деструкция дистальных эпифизов лучевой и локтевой костей, кистовидная перестройка костной ткани, грубая деформация костей запястья. Преобладают деструктивные изменения в пястно-фаланговых суставах и суставах запястья



Рис. 2. ОАК II–III стадии по Kellgren–Lawrence, узелковая форма (стрелка). Грубая деформация всех дистальных (ДМФС) и проксимальных (ПМФС) межфаланговых суставов с периартикулярным уплотнением мягких тканей, эрозия в IV ПМФС правой кисти и головок II пястных костей с обеих сторон. Визуализируются умеренно выраженные остеофиты трапецевидных костей и неравномерное сужение суставных щелей I запястно-пястных суставов. Преобладают изменения в ДМФС и ПМФС

В основе патогенеза синовита при ОАК, как и при РА, лежат иммунные нарушения [6]. При гистологическом исследовании синовиальной оболочки пациентов с ОА степень ее пролиферации во многом напоминает таковую при РА [7, 8]. На ранних стадиях ОА в синовии определяются CD 4+ лимфоциты и CD68+ макрофаги, молекулы межклеточной адгезии (ICAM), фактор роста эндотелия, но в несколько меньших количествах, чем при РА [9, 10]. Сходна при этих заболеваниях и степень ангиогенеза, характерного для хронического синовита [11]. Супернатанты культуры

синовии при ОА (особенно на ранних стадиях) и РА содержат интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ8. Концентрация тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы (ММП) 1 и простагландина E2 (ПГЕ2) практически одинакова при обоих заболеваниях [8]. Хронический синовит связан с изменениями синтеза и выделения нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, что может быть обусловлено воздействием провоспалительных цитокинов — как непрямым (через ПГЕ2), так и непосредственным (влияние на ноцицептивные нейроны) [12]. Факторы риска развития ОАК в отличие от ОА крупных суставов не установлены, тем не менее обсуждается роль активных компонентов жировой ткани (лептина, адипонектина, резистина) [13]. Для диагностики РА важно наличие антител к цитруллинированному белку. Значение ревматоидного фактора нивелируется, так как у пожилых пациентов он может определяться в невысоких титрах. К сожалению, для ОА нет специфических лабораторных показателей, которые могли бы использоваться в рутинной практике, но активно ведутся их поиск [14].

Все это подтверждает сходство патогенеза ОА и РА, в связи с чем возникает необходимость в разработке «таргетной» терапии ОА, в частности ОАК. Современная терапия ОА включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы. К нефармакологическим методам лечения ОА относятся образовательные программы, ношение ортезов, физические упражнения. Конечно, пациенты с ОАК должны быть информированы о течении заболевания, принципах его лечения и предупреждения прогрессирования. Однако плацебоконтролируемые рандомизированные исследования, посвященные эффективности образовательных программ при ОАК, весьма малочисленны. При исследовании небольших групп больных показано, что комбинация образовательных программ с выполнением упражнений для кисти и ношением ортезов уменьшает симптомы ОАК [15–18]. Имеются различные рекомендации, касающиеся ношения ортезов: одни авторы считают необходимым их использование в дневное время, другие — в ночное. Уменьшение боли при длительном применении ортезов отмечено в двух исследованиях [19, 20].

Фармакологические методы лечения ОАК должны быть направлены в первую очередь на уменьшение боли и купирование воспаления. Поскольку при ОА крупных суставов доказана эффективность парацетамола, его используют в качестве анальгетика и у больных ОАК. Однако исследований его эффективности при ОАК практически нет [21]. Назначение локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно диклофенака, оказалось эффективнее плацебо и сопровождалось меньшим числом нежелательных явлений (НЯ), чем прием оральных НПВП [22]. Хороший обезболивающий эффект получен при применении капсаицина по сравнению с плацебо (>50% улучшение зафиксировано у 38% против 25% пациентов соответственно) [23]. Но длительное использование аппликаций капсаицина может привести к дегенерации нервных волокон [24]. При назначении НПВП следует учитывать коморбидные заболевания, которые нередко имеют у пациентов с ОА [25].

Среди препаратов, оказывающих противовоспалительное действие, обсуждается роль глюкокортикоидов (ГК). При оценке влияния перорального приема 5 мг пред-

ОБЗОРЫ

Эффективность ГХ при ОАК

Автор	Число больных	ОАК	Лечение	Эффективность
L.R. Bryant и соавт. [40]	8	Эрозивный	200 мг ГХ	Уменьшение боли, утренней скованности, синовита у 6 пациентов
L. Punzi и соавт. [41]	15	Клинические проявления	ГХ/плацебо	Улучшение к 12 мес терапии у 7 пациентов
C.R. Robertson и соавт. (цит. по [42])	7	Эрозивный	ГХ	Позитивный эффект у всех пациентов
Mc Kendry R.J. R. и соавт. (цит. по [21])	88	Узелковая форма	ГХ/парацетамол/плацебо	Сходный эффект в отношении уменьшения боли к 6 мес лечения

низолона в течение 4 нед в сравнении с плацебо у 70 пациентов с ОАК с болью >40 мм (по визуальной аналоговой шкале) динамика воспаления, по данным МРТ, была минимальной [26]. В открытом 4-недельном исследовании у 69% из 36 пациентов при парентеральном введении 120 мг метилпреднизолона отмечены улучшение функции и уменьшение боли, однако эти результаты не подтвердились при сонографии: не зафиксировано положительного эффекта такой терапии в отношении гипертрофии синови и воспаления [27]. По мнению исследователей, необходимо уточнение противовоспалительного действия системного использования ГК при ОАК, особенно учитывая их влияние на развитие сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний.

Внутрисуставное (в/с) введение ГК, особенно при ОА большого пальца, широко используется в клинической практике. В открытых исследованиях показан позитивный, но кратковременный эффект ГК в отношении боли у 43–95% больных. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивали влияние в/с введения ГК и плацебо на выраженность боли, не выявлено существенного превосходства ГК. При этом отмечены побочные эффекты ГК: умеренная атрофия кожи, гипопигментация в местах инъекций. Следует указать, что большая часть пациентов одновременно использовали ортезы [28, 29], хотя этот метод не внесен в рекомендации по лечению ОАК.

Эффективность в/с введения препаратов гиалуроновой кислоты в основном доказана при ОА коленных суставов. В пяти открытых исследованиях при ОА большого пальца установлено значительное уменьшение боли, усиление силы сжатия, улучшение функции кисти при введении препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой [30, 31]. Число инъекций варьировало от 1–5 в неделю, продолжительность терапии — до 6 мес. Прямое сопоставления эффекта этих препаратов не проводилось. В ряде работ сравнивали эффект в/с введения ГК и препаратов гиалуроновой кислоты [32, 33]. В двух последних исследованиях отмечен более выраженный анальгетический эффект ГК.

Более полная доказательная база имеется для эффективности терапии хондроитина сульфатом (ХС) у больных ОАК. Результаты небольшого (n=24) контролируемого исследования показали, что ХС позитивно влияет на симптомы ОАК и замедляет эрозивное прогрессирование через 2 года лечения [34]. В 6-месячном плацебоконтролируемом исследовании у 162 пациентов с симптоматическим ОАК, подтвержденным при рентгенографии, было установлено, что хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат в рав-

ной степени уменьшают выраженность боли, улучшают силу сжатия и функцию кисти по сравнению с плацебо [35].

Участие в патогенезе ОАК провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6), повышающих синтез протеаз, особенно ММП, снижающих синтез протеогликанов, тканевого ингибитора ММП, стимулирующих выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще, явилось основанием для использования при ОАК диацереина, ингибирующего выработку ИЛ1 β . К настоящему времени проведены исследования, подтвердившие клиническую эффективность диацереина при гонартрозе и коксартрозе [36, 37], имеются единичные работы, посвященные его эффективности при ОАК [38].

Иммунологическое сходство патогенеза ОА и РА делает логичным использование при ОАК базисных противовоспалительных препаратов.

Однако лишь малое число сообщения касается применения при этой патологии метотрексата (МТ), признанного таргетным препаратом для лечения РА. В открытом исследовании 21 больной с эрозивным ОАК получал 10 мг МТ еженедельно в течение 2 мес. В конце исследования наблюдалось достоверное симптоматическое улучшение [39]. Для подтверждения эффективности МТ при ОАК с синовитом или его эрозивном варианте необходимы контролируемые исследования.

Обсуждается вопрос об использовании гидроксихлорохина (ГХ) при ОАК, особенно при наличии артрита (синовит), положительное влияние комбинации ГХ и МТ доказано при РА. В исследованиях 90-х годов прошлого столетия, включавших небольшое число пациентов с воспалительным или эрозивным ОАК, было показано положительное действие ГХ [21, 40–42] (см. таблицу).

В настоящее время за рубежом проводится несколько исследований эффективности ГХ при ОАК [42, 43]. Получены первые позитивные результаты исследования HERO [44]. Учитывая высокую коморбидность больных ОА (СД 2-го типа, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск), ГХ может оказаться наиболее перспективным для лечения ОАК, так как обладает не только противовоспалительным, но и сахароснижающим эффектом, нормализует холестериновый обмен, уменьшает риск тромбообразования [45–47].

Достижения геной и молекулярной технологии способствовали более глубокому пониманию цепи последовательных процессов, характерных для патогенеза ОА, благодаря чему намечены основные точки приложения патогене-

ОБЗОРЫ

тической (таргетной) терапии, направленной на подавление основных медиаторов воспаления.

Роль биологической терапии при ОАК недостаточно изучена. Имеется несколько исследований, касающихся применения ингибиторов ФНО α у небольших групп больных [48–52]. Терапия инфликсимабом в течение года у 10 больных с эрозивным ОАК способствовала уменьшению выраженности боли [48]. В сравнении с плацебо в группе пациентов, получавших адалимумаб, через 1 год отмечено некоторое замедление эрозивного процесса в изначально припухших суставах [49]. В исследовании DORA (n=85) показано, что адалимумаб достоверно уменьшал число припухших суставов по сравнению с плацебо [50]. Представляют интерес результаты применения анакинры (антагонист рецептора ИЛ1) при ОАК, подкожное введение которой у 3 пациентов оказало положительное действие [52]. Однако,

учитывая высокую стоимость биологических препаратов, их широкое применение в терапии ОАК маловероятно.

В последние годы обсуждается возможность подавления деструктивных процессов при ОА с помощью антиостеопоротических препаратов (бисфосфонаты) [45]. Не менее интересна возможность воздействия на механизмы формирования боли при ОА путем использования антител к фактору роста нервов (танезумаб) [46]. К сожалению, эти вопросы не нашли отражения в публикациях по лечению ОАК.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что терапия ОАК практически не разработана, последние рекомендации по лечению ОАК вышли в 2009 г. Это диктует необходимость в проведении дальнейших исследований ОАК и создании отечественных рекомендаций по лечению таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michon M, Maheu E, Berenbaum F. Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis: a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):921-8. doi: 10.1136/ard.2010.131151. Epub 2011 Mar 11.
2. Hunter DJ, Schofield D, Callander E, et al. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jul;10(7):437-41. doi: 10.1038/nrrheum.2014.44. Epub 2014 Mar 25.
3. Kortekaas M C, Kwok WY, Reijnen M, et al. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1367-9. doi: 10.1136/ard.2009.124875. Epub 2010 May 14.
4. Vlychou M, Kontroumpas A, Malis K, et al. Us evidence ultrasonographic of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Oct;17(10):1283-7. doi: 10.1016/j.joca.2009.04.020. Epub 2009 May 7.
5. Haugen IK, Внѳепен P, Slatkowsky-Christensen B, et al. Associations between MRI-defined synovitis, bone marrow lesions and structural features and measures of pain and physical function in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):899-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200341. Epub 2011 Nov 25.
6. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov;6(11):625-35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
7. Benito MJ, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1263-7. Epub 2005 Feb 24.
8. Furuzawa-Carballeda J, Macip-Rodriguez PM, Cabral AK. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis panus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):554-60.
9. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of the cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002;39(1-2):237-46.
10. Sakka LI, Platsoucas CD. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):409-24.
11. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Jul;15(7):743-51. Epub 2007 Mar 21.
12. Niissalo S, Hukkanen M, Imai S, et al. Neuropeptide in experimental and degenerative arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:384-99.
13. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, et al. Association between leptin, adiponectin, and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1282-4. doi: 10.1136/ard.2010.146282. Epub 2011 Apr 6.
14. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1756-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726. Epub 2013 Jul 29.
15. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, et al. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;47(1):44-9.
16. Kjeker I, Darre S, Slatkowsky-Christensen B, et al. Self-management strategies to support performance of daily activities in hand osteoarthritis. *Scand J Occup Ther*. 2013 Jan;20(1):29-36. doi: 10.3109/11038128.2012.661457. Epub 2012 Mar 1.
17. Stukette MJ, Dekker J, den Broeder AA, et al. Nj evidence for the effectiveness of a multidisciplinary group based treatment program in patients with hand osteoarthritis of hand on the short term: results of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jul;21(7):901-10. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.016. Epub 2013 Apr 11.
18. Dziedzic KS, Hill S, Nicholls E, et al Self management, joint protection and exercises in hand osteoarthritis: a randomised controlled trial with cost effectiveness analyses. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Jul 11;12:156. doi: 10.1186/1471-2474-12-156.
19. Rannou F, Dimet J, Boutron I, et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):661-9.
20. Gomes Carreira AC, Jones A, Natour J. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomised controlled study. *J Rehabil Med*. 2010 May;42(5):469-74. doi: 10.2340/16501977-0542.
21. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis – nonpharmacological and pharmacological treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):242-51. doi: 10.1038/nrrheum.2013.214. Epub 2014 Jan 28.
22. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 1998 Jan 31;316(7128):333-8.
23. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004 Apr 24;328(7446):991. Epub 2004 Mar 19.
24. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs*. 2011 Jul 9;71(10):1259-79. doi: 10.2165/11592550-000000000-00000.
25. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филипова ЕГ и др. Нестероидные противовоспалительные препараты. В кн.: Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 66-85. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anaesthetic drugs in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 66-85.]
26. Wenham CY, Hensor EM, Grainger AJ,

- et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51(12):2286-94. doi: 10.1093/rheumatology/kes219. Epub 2012 Sep 6.
27. Keen HI, Wakefield RJ, Hensor EM, et al. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1093-100. doi: 10.1093/rheumatology/keq010. Epub 2010 Mar 10.
28. Joshi R. Intraarticular corticosteroid injection for first carpometacarpal osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1305-6.
29. Swindells MG, Logan AJ, Armstrong DJ, et al. The benefit of radiologically-guided steroid injections for trapeziometacarpal osteoarthritis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Nov;92(8):680-4. doi: 10.1308/003588410X12699663905078. Epub 2010 Jul 19.
30. Salini V, De AD, Abate M, et al. Ultrasound-guided hyaluronic acid injection in carpometacarpal osteoarthritis: short-term results. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Apr-Jun;22(2):455-60.
31. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, et al. Hyal versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Hand Surg Am*. 2008 Jan;33(1):40-8. doi: 10.1016/j.jhsa.2007.10.009.
32. Fuchs S, Monikes R, Wohlmeiner A, et al. Intraarticular hyaluronic acid compared with corticoid injection for the treatment of rhizarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):82-8. Epub 2005 Oct 19.
33. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, et al. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5):529-33. doi: 10.1007/s10067-008-1079-6. Epub 2009 Jan 10.
34. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, et al. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(1):11-6.
35. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
36. Dougados M, Nguen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539-47.
37. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055-64.
38. Shin K, Kim JW, Moon K, et al. The efficacy of diacerhein in hand osteoarthritis: a blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2013 Apr;35(4):431-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.009. Epub 2013 Mar 6.
39. Pavelka K, Olejarova M, Pavelkova A. Methotrexate in the treatment of erosive OA of the hands. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):402 (abstract).
40. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995 Aug;22(8):1527-31.
41. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Soluble interleukin 2 receptors and treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1477-8.
42. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Adamson J, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis (HERO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Mar 2;14:64. doi: 10.1186/1745-6215-14-64.
43. Detert J, Klaus P, Listing J, et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol. *Trials*. 2014 Oct 27;15:412. doi: 10.1186/1745-6215-15-412.
44. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: results of the UK HERO trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(Suppl 1):S3-S4.
45. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ. Перспективные направления терапии остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;(52)3:247-50. [Alekseeva LI, Zaitseva EM. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;(52)3:247-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-247-250
46. Олюнин ЮА, Никишина НЮ. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии. Современная ревматология. 2017;11(3):121-8. [Olyunin YuA, Nikishina NYu. Osteoarthritis: Key elements in its pathogenesis and current agents for pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-121-128
47. Morris SJ, Wasko MC, Antoh JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):530-4. doi: 10.1002/acr.20393.
48. Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, et al. Treatment of erosive osteoarthritis of the hand by intra-articular infliximab injections: pilot study. *Rheumatol Int*. 2009 Jun;29(8):961-5. doi: 10.1007/s00296-009-0872-0. Epub 2009 Feb 6.
49. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/ inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 2007 Jun;34(6):1323-7. Epub 2007 May 15.
50. Verburggen G, Wittoek R, Vander CB, et al. Tumor necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomized trial on structure modification. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):891-8. doi: 10.1136/ard.2011.149849. Epub 2011 Nov 29.
51. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. A randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of anti-TNF alpha (adalimumab) in refractory hand osteoarthritis: the DORA study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(S10):S1042.
52. Bacconnier L, Jorgensen C, Fabre S, et al. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1078-9. doi: 10.1136/ard.2008.094284.

Поступила 8.12.2017

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

Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н.

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

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, манифестирующими рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Распространенность в популяции наследственных АВЗ имеет тенденцию к увеличению. Перечень АВЗ довольно широк и включает различные группы заболеваний, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться не только педиатру, но и специалисту взрослой ревматологической службы. Наследственные АВЗ мало известны практическим врачам, поэтому диагноз нередко ставится с опозданием. Однако благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики, в первую очередь генетических, а также лекарственной терапии в выявлении и лечении этих заболеваний наметился отчетливый прогресс, что позволяет изменить отдаленный прогноз при АВЗ и вызывает все больший интерес к ним не только у педиатров, генетиков, но и у ревматологов, врачей общей практики.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания; периодические лихорадки; семейная средиземноморская лихорадка; интерлейкин 1.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@rambler.ru

Для ссылки: Желябина ОВ, Елисеев МС, Чикина МН. Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога. Современная ревматология. 2018;12(1):78–84.

Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice

Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N.

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

Autoinflammatory diseases (AIDs) are a heterogeneous group of rare genetically determined, hereditary conditions characterized by unprovoked inflammatory episodes that are manifested by recurrent fever and clinical symptoms reminiscent of rheumatic manifestations in the absence of autoimmune or infectious causes. The prevalence of hereditary AIDs in the population tends to increase. The list of AIDs is quite wide and includes various groups of diseases, including those faced by not only a pediatrician, but also by an adult rheumatology specialist. Practitioners do not know much about hereditary AIDs, so the latter are often diagnosed late. However, due to the clinical introduction of new diagnostic techniques, primarily genetic ones, and drug therapy in the detection and treatment of these diseases, there has been clear progress, which makes it possible to change long-term prognosis in AIDs and to arouse increasing interest in the diseases not only among pediatricians, geneticists, but also among rheumatologists and general practitioners.

Keywords: autoinflammatory diseases; periodic fever syndromes; familial Mediterranean fever; interleukin-1.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@rambler.ru

For reference: Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN. Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):78–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-78-84>

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) — гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления, манифестирующими рецидивирующей лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматические проявления, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. По данным эпидемиологических исследований последних лет, распространенность АВЗ растет во всем мире, что обусловлено улучшением их диагностики и лечения. Так, если раньше исход многих за-

болеваний был предрешен и курация таких пациентов сводилась к симптоматическому лечению и наблюдению, то в настоящее время возможности генетической диагностики и патогенетической терапии значительно расширились [1, 2].

Термин «аутовоспалительные заболевания» появился недавно. В конце XX столетия D. Kastner и J. O'Shea предложили термин «аутовоспаление» [1]. Первое описание АВЗ принадлежит выдающемуся английскому клиницисту У. Гейбердену и датировано 1802 г., но тогда оно осталось без внимания [3].

Перечень АВЗ, представленных в различных классификациях и в проекте EUROFEVER, довольно широк [4]. Он включает различные группы заболеваний, в том числе те, с которыми приходится сталкиваться не только педиатру, но и специалисту взрослой ревматологической службы.

АВЗ характеризуются отсутствием аутоантител и антиген-специфических Т-лимфоцитов, а также четкой связи с антигенами главного комплекса гистосовместимости HLA и ассоциации заболеваемости с полом. Т- и В-лимфоцитам при этом отводится второстепенная роль. Перечисленные механизмы отличают патогенез АВЗ от такового классических аутоиммунных заболеваний. Все АВЗ патогенетически связаны с гиперактивацией системы врожденного (антиген-специфического) иммунитета с ведущей ролью нейтрофилов, гиперпродукцией острофазовых реактантов и нарушениями регуляции провоспалительных цитокинов. При АВЗ отмечается неконтролируемая гиперпродукция моноцитов и макрофагами интерлейкина (ИЛ) 1, а не фактора некроза опухоли (ФНО), как при многих других ревматических болезнях [5].

Исследования показывают, что NLRP3-инфламасома может стимулироваться не только патогенными молекулами (PAMPs), но и молекулами, высвобождающимися в результате тканевого повреждения (DAMPs), что имеет важное значение для большого числа мультифакторных заболеваний (подагра, атеросклероз и т. д.) [6].

Важнейшим признаком АВЗ является рецидивирующий лихорадочный синдром, требующий исключения широкого спектра заболеваний: инфекционных (бактериальных, вирусных), онкологических, в том числе онкогематологических, аутоиммунных и др., как возможных причин лихорадки. Также общими проявлениями являются поражение суставов, мышечной системы, кожи (разнообразные сыпи), воспаление серозных оболочек, возможное развитие амилоидоза (TRAPS, FMF, MWS), отсутствие аутоантител или активации аутоспецифических клеток, высокие показатели активности воспаления. В большинстве случаев АВЗ дебютируют в детском возрасте, однако могут возникать и у взрослых или, начавшись в детстве, проявляться в течение всей жизни пациента.

Для понимания проблемы системного воспаления изучение АВЗ играет столь же важную роль, как и исследование наследственных дислипидемий для создания современной схемы патогенеза атеросклероза.

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS)

CAPS — это группа наследственных заболеваний, представленных тремя фенотипами, связанными с наличием мутаций в гене *NLRP3* (*CIAS1*), кодирующем белок криопирин, являющийся компонентом инфламасомы, активирующей каспазу 1 (определяет скорость продукции ИЛ1). CAPS различаются по клиническим проявлениям и тяжести течения, однако для всех трех форм характерно наличие эпизодов повышения температуры тела, уртикарноподобной сыпи, артралгий и увеличения уровня острофазовых показателей [7]. Примерно у 60% пациентов с классическими фенотипами CAPS не выявляется мутаций, которые можно идентифицировать при помощи секвенирования по Sanger. Это может быть обусловлено наличием соматического мозаицизма, когда не все клетки организма имеют мутацию.

Интересно, что у пациентов с наличием соматического мозаицизма отмечается более легкая и редуцированная клиническая картина, которая чаще характеризуется дебютом заболевания во взрослом возрасте, высокой частотой поражения суставов, меньшей частотой и степенью выраженности поражения ЦНС, органов зрения и слуха, меньшим риском развития амилоидоза. Описано возникновение CAPS у 52-летней женщины (дебют связан с развитием менопаузы) и 62-летнего мужчины. У пациентов имелись клинические проявления CAPS, однако методами секвенирования по Sanger мутации у них выявлены не были. Таким образом, низкая частота мутаций может быть обнаружена только путем целенаправленных глубоких генетических исследований, соответствующих экзонов/генов. В данных случаях *NLRP3*-экзоны были амплифицированы с использованием высокоточной полимеразной AccuPrime™ pfx-файл [8].

Хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром/младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID). Это редкое воспалительное заболевание, ассоциированное с мутацией гена *CIAS1* (обнаруживается только в 50–60% случаев), является наиболее тяжелой формой CAPS. Клинические проявления синдрома CINCA/NOMID дебютируют уже на первом году жизни. Лихорадка часто ежедневная, рецидивирует на протяжении болезни. Уртикарная сыпь может персистировать длительное время. Поражение ЦНС имеется почти у всех больных и проявляется хроническим асептическим менингитом (90%) с головной болью и раздражительностью. Типичным симптомом является нейросенсорная глухота (75%). Характерно поражение суставов в виде артралгий или незрозивного артрита, которое отмечается у двух третей пациентов. Офтальмологические проявления включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению зрения у 25% и слепоте у половины пациентов. Больные имеют своеобразный тип лица, лба, седловидный нос, макроцефалию, короткие тонкие конечности и туловище, множественные деформации суставов. Прогноз при синдроме CINCA/NOMID всегда считался неблагоприятным. Смертность в подростковом возрасте составляла около 20%, в основном из-за развития инфекционных осложнений или неврологических нарушений. Ведущее осложнение и причина гибели таких пациентов — амилоидоз, который у 20% из них развивается уже к 20 годам. Для лечения применяют глюкокортикоиды (ГК), рекомбинантный антагонист ИЛ1Р [9]. Большинство случаев CINCA/NOMID встречались sporadически, хотя описаны и семейные наблюдения.

Семейная холодовая крапивница/семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU). В 95% случаев заболевание дебютирует в первые полгода жизни, часто с рождения. Встречаемость FCAS/FCU составляет менее 1:1 млн, синдром одинаково часто наблюдается у лиц женского и мужского пола. Заболевание проявляется провоцируемыми холодом эпизодами лихорадки, которая обычно не достигает высоких цифр, сыпи по типу крапивницы и артралгиями. Атаки могут сопровождаться конъюнктивитом, потливостью, сонливостью, головной болью, мучительной жадой и тошнотой. Случаи амилоидоза при FCAS/FCU

исключительно редки (2–4%) [10]. В 2010 г. A. Yamauchi и соавт. [11] сообщили о взрослом пациенте, 34-летнем японском мужчине, у которого под влиянием физического истощения или холодового воздействия отмечались повторяющиеся эпизоды уртикарной сыпи, разрешающейся после отдыха и нахождения в тепле. Эти эпизоды наблюдались с младенчества, но пациент ранее не был обследован. В анамнезе не выявлено асептического менингита, амилоидоза почек или нейросенсорной глухоты. В анализе крови определялись нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня СРБ. У трехмесячной дочери пациента также возникали эпизоды уртикарной сыпи и повышение острофазовых показателей в крови. Гетерозиготная миссенс-мутация (Y563N) в экзоне 3 *NLRP3* была обнаружена в ДНК у отца и дочери путем прямого секвенирования. Эти данные подтвердили диагноз FCAS. Предполагается, что уртикарная сыпь при FCAS индуцируется ИЛ1β в результате активации *NLRP3*, а блокада ИЛ1β может обеспечить терапевтическое преимущество.

L. Espandag и соавт. [12] представили первый отчет о поражении глаз (кератит и связанные с ним рубцы роговицы) при FCAS у трех членов одной семьи — матери 48 лет, сына 18 лет и дочери 14 лет — с многолетней историей пятнисто-папулезной сыпи после холодового воздействия, начиная с детства, субфебрильной лихорадкой, тошнотой, усталостью и артралгиями, болью в глазах, светобоязнью и кератитом с последующим помутнением стромы. На основании клинических симптомов, лабораторного, в том числе генетического, обследования, включавшего скрининг мутаций *NALP3* (*CIAS1*), был диагностирован FCAS. У всех трех пациентов отмечались рецидивирующий кератит и стромальные рубцы роговицы в обоих глазах. Учитывая неэффективность предшествующей терапии, был назначен канакинумаб 150 мг подкожно каждые 8 нед. Во время обследования у офтальмолога после начала терапии и в течение 1 года наблюдения не обнаружено активной инфильтрации роговицы, однако стромальные рубцы остались неизменными. Отмечались улучшение клинических и лабораторных показателей, хорошая переносимость препарата.

Синдром Макла–Уэлса (Muckle–Wells Syndrome, MWS). Дебют MWS возможен как в детском, так и во взрослом возрасте. К 1998 г. было описано не более 100 случаев этого заболевания [13]. Генетическая мутация обнаруживается у 65–75% пациентов. MWS характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи от 1 до 3 дней. Поражение суставов варьирует от коротких приступов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частыми симптомами являются конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Очаговая неврологическая симптоматика не описана, возможны задержки физического и полового развития. Нейросенсорная глухота (сенсоневральная тугоухость) развивается в 50–70% случаев. Частым осложнением MWS является амилоидоз (20–40%) [14–15]. В 2013 г. описаны результаты проспективного когортного исследования 33 больных MWS в возрасте 3–75 лет, которые были членами пяти семей с четырьмя различными мутациями в гене *NLRP3*. Пациентам проводили отоларингологическое обследование, в том числе тональную аудиометрию, оценку вестибулярного аппарата и шума в ушах. Степень и риск прогрессирования потери слуха были определены для каждого генотипа. У 67% пациентов выявлена двусторонняя сенсоневральная туго-

ухость, у 14 взрослых пациентов — постоянный шум в ушах, снижение слуха прогрессировало с возрастом. Пациенты с мутацией T348M имели более высокий риск быстрого прогрессирования нейросенсорной тугоухости [16].

A. Lieberman и соавт. [17] наблюдали 54-летнего пациента, у которого очаги высыпаний появились в возрасте 2 мес, часто сопровождались ознобом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, отеком диска зрительного нерва, анемией, острыми артритом и повышением СОЭ. В возрасте 19 лет перцептивная тугоухость привела к необходимости ношения двусторонних слуховых аппаратов, в 20 лет и 30 лет отмечалось несколько эпизодов культуроотрицательного эозинофильного менингита с комой и судорогами, при биопсии установлено наличие хронического менингита с васкулярной астроглиальной реакцией без васкулита. С 30 лет беспокоили рецидивирующая боль в животе, обильная диарея, в 40 лет развился нефротический синдром, потребовавший перитонеального диализа, биопсия кишечника и почек выявила амилоидные отложения. В возрасте 50 лет пациент перенес двустороннюю трансплантацию роговицы в связи с ленточной кератопатией (кальцификация роговицы). Несмотря на терапию, в том числе преднизолоном, азатиоприном и циклоспорином, состояние постепенно ухудшалось, и в возрасте 54 лет пациент умер. Семейный анамнез отрицательный. Диагноз MWS был поставлен лишь незадолго до смерти. Таким образом, и взрослые ревматологи могут столкнуться с CAPS.

Мы наблюдали пациентку 18 лет, у которой MWS был диагностирован и подтвержден ранее врачами детского отделения Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой).

Пациентка А., рождена от смешанного брака (отец — армянин, мать — русская), предъявляла жалобы на боль, припухлость суставов кистей, коленных суставов, повышение температуры тела до 37 °С, сыпь на коже, снижение слуха, зрения. В возрасте 9 мес появилась сыпь на теле без зуда, сопровождавшаяся повышением температуры тела до 40 °С без катаральных признаков, при обследовании отмечались снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз до 27 тыс., повышение СОЭ до 55 мм/ч. Наблюдались в инфекционном отделении, в отделении гематологии, получала железосодержащие препараты. С двухлетнего возраста — выраженные артриты голеностопных суставов с периодичностью 1 раз в месяц, протекавшие с повышением температуры тела, скованностью, покраснением глаз. Получала терапию парацетамолом, ибупрофеном, которая давала эффект. В теплое время года проявления заболевания были выражены в меньшей степени, при нахождении в помещении с кондиционером интенсивность сыпи резко нарастала. С 13 лет появились выраженная головная боль, покраснение глаз, с 15 лет — снижение слуха (заключение сурдолога: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени). Диагноз MWS подтвержден с высокой вероятностью: методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена *NLRP3* (*CIAS1*; 136–718 кодоны), обнаружена однонуклеотидная замена с.1049C>T (p. Thr350Met) в гетерозиготном состоянии. В международной базе мутаций человека замена описана как патогенная (CM021072). Также выявлены полиморфные варианты с.732G>A (rs3806268) в гомозиготном и C2113>A(rs35829419) в гетерозиготном состоянии. На фоне лечения канакинумабом (150 мг подкожно) отмечалось улучшение: уменьшилось количество припухших, болезненных сус-

тавов, снизился уровень СРБ, купировался конъюнктивит, клинико-лабораторная ремиссия сохранялась в течение 8 нед.

Традиционно терапевтические мероприятия при CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время атак у пациентов с FCAS/FCU. Разнообразные методы лечения MWS и CINCA/NOMID до внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лучшем случае давали лишь частичное облегчение и в целом не влияли на течение заболевания. Положение существенно изменилось с началом широкого использования ингибиторов ИЛ1, под влиянием которых значительно уменьшались все симптомы. С успехом применялись для лечения CAPS ингибиторы ИЛ1 рилонцепт и канакинумаб. Своевременная диагностика CAPS, особенно синдрома CINCA/NOMID, крайне важна, поскольку в настоящее время имеются методы лечения, позволяющие не только спасти жизнь пациента, но и предупредить развитие наиболее тяжелых последствий заболевания, таких как тяжелая умственная отсталость, глухота и др. [18–20].

Гипер-IgD-синдром, или синдром дефицита мевалонаткиназы (Hyper-Immunoglobulinemia D-syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome, HIDS/MVKD). Синдром дефицита мевалонаткиназы (MVKD) развивается обычно в первые 2 года жизни. Тип наследования — аутосомно-рецессивный, обусловлен мутацией гена MVK, расположенного на длинном плече 12-й пары хромосом и кодирующего мевалонаткиназу — один из ферментов пути биосинтеза холестерина и изопrenoидов. Наиболее частой мутацией является V377I (свыше 80%). Основные клинические проявления: фебрильная лихорадка с ознобом (от 2 до 7 дней), пятнисто-папулезная, уртикарная, редко — петехиально-пурпурная сыпь, шейная лимфаденопатия, боль в животе, рвота, диарея, гепатоспленомегалия, артралгии или артриты крупных суставов, оральные и генитальные язвы, офтальмологическая симптоматика, повышение острофазовых показателей. В качестве диагностических тестов используется определение IgD в сыворотке крови. Диагноз подтверждается при выявлении мутации гена MVK. Лечение HIDS остается проблематичным. Попытки использования в терапии колхицина и иммуносупрессантов не увенчались успехом. С скромными результатами наблюдались при назначении симvastатина [21]. Для купирования приступов применяются НПВП. Прогноз при HIDS благоприятный — амилоидоз развивается менее чем у 3%. В то же время полное излечение представляется на сегодняшний день недостижимым [22–23]. Наиболее обнадеживающим стало использование ГИБП.

J.I. Arostegui и соавт. [24] изучали эффективность и безопасность канакинумаба при MVKD у 9 пациентов (6 детей и 3 взрослых). Пациенты получали препарат подкожно в дозе 300 мг или 4 мг/кг для пациентов с массой тела ≤40 кг каждые 6 нед (период 1), после чего следовал 6-месячный перерыв (период 2), затем в течение 24 мес продолжали лечение препаратом в той же дозе (период 3). Первичной конечной точкой было снижение частоты приступов во время терапии по сравнению с периодом, в течение которого пациенты не получали другие препараты (НПВП и/или ГК). Отмечалась регрессия клинических признаков, лабораторные показатели нормализовались уже на 15-й день лечения и оставались таковыми на протяжении исследования.

Периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора ФНОα (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Fever Syndrome, TRAPS). Этот синдром, по сути, является классической моделью заболевания, обусловленного нарушением рецептора к цитокину. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено мутацией гена *TNFRSF1A*, расположенного на коротком плече 12-й пары хромосом и кодирующего рецептор I типа (55 кДа) для ФНО. [25]. Снижение плазменной концентрации ррФНО 55 кДа коррелирует с тяжестью приступов и степенью активности лабораторных показателей воспаления. Не у всех носителей мутантных генов, даже в семьях, в которых наблюдаются повторные случаи TRAPS, развивается клиническая картина заболевания, и не у всех пациентов с проявлениями TRAPS и нарушенным шеддингом ррФНО 55 кДа выявляется патологическая мутация (генетическая гетерогенность). Предполагается, что носители мутантных аллелей *TNFRSF1A*, у которых не развивается клиническая картина TRAPS, предрасположены к развитию широкого круга воспалительных заболеваний, в частности РА [26–27]. Средний возраст начала заболевания — 3 года (от 2 нед до 53 лет). Клиническая картина вариабельна: типичными симптомами являются лихорадка, мышечная боль и боль в животе, сыпь, часто располагающаяся в области болезненных групп мышц, конъюнктивит. Характерны повышение СОЭ, уровня СРБ, гаптоглобина, фибриногена, ферритина, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз (эти показатели могут сохраняться повышенными и во внеприступный период), снижение уровня гемоглобина. Самым тяжелым осложнением TRAPS является амилоидоз (25% больных), приводящий к почечной или печеночной недостаточности, что является основной причиной гибели пациентов. Для купирования приступов у взрослых больных используют ГК в дозе >20 мг/сут, часто отмечается вторичная неэффективность ГК, требующая повышения их дозы. В легких случаях возможно применение НПВП. Попытки назначения больным колхицина, метотрексата, азатиоприна не дали результата. Имеются данные об эффективности анти-ФНО-терапии [28].

Непосредственное влияние на основные механизмы патогенеза TRAPS оказывает ингибирование ИЛ1. Были проанализированы данные II и III фаз рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности канакинумаба у 20 пациентов 7–78 лет с активным TRAPS. После лечения этим препаратом у 19 пациентов достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия [29–30].

Семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF). АВЗ, которое чаще всего встречается у взрослых и является наиболее изученным и распространенным. FMF страдает более 100 тыс. пациентов в мире. В отечественной литературе FMF впервые описана Е.М. Тареевым и В.А. Насоновой в 1959 г. Это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с точечной мутацией в гене белка пирина. Ген носит название *MEFV* (*ME*diterranean *F*eVer) и расположен в коротком плече 16-й хромосомы. Развитие FMF связано с дефектом белка первичных гранул нейтрофилов пирина, который является основным регулятором воспалительного ответа, проходящего с участием нейтрофилов. Пирин стимулирует выработку противовоспалительных медиаторов, позволяет конт-

ролировать хемотаксис, стабилизирует мембрану гранулоцитов. Его дефект приводит к повышению выработки цитокинов в лейкоцитах, дефициту ингибитора фактора хемотаксиса C5, активации молекул адгезии на поверхности нейтрофилов, а также их микротубулярного аппарата, дегрануляции первичных гранул. Во время приступа лихорадки происходит спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно в серозных и синовиальных оболочках неизвестными триггерами. Периодическая болезнь проявляется стереотипными, продолжительностью 6–72 ч, приступами лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$, сопровождающейся ознобом, не купирующейся приемом антибактериальных препаратов и антипиретиков, полисерозитом, болью в животе (у 91% больных) и суставах (у 35–80%), повышением уровня лейкоцитов, увеличением СОЭ. В межприступный период состояние больных удовлетворительное. Описано развитие изолированного или сочетанного поражения плевры и перикарда со стерильным выпотом длительностью 3–7 дней у каждого третьего пациента. Поражение кожи в виде рожеподобной сыпи, пурпурных высыпаний, везикул, узелков, ангионевротического отека, реже — отека Квинке и крапивницы встречаются у 20–30% больных.

Очень важен тщательно собранный генеалогический анамнез: необходимо выявить наличие периодической лихорадки и случаев смерти от почечной недостаточности у родственников. Следует принимать во внимание этническую принадлежность пациента, но при этом помнить, что заболевание может встречаться и в этнических группах, для которых оно нехарактерно. Определенным подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена *MEFV*. Основным осложнением, которое в доколхициновую эпоху было причиной гибели больных FMF, является амилоидоз почек, желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, редко — сердца, яичек и щитовидной железы [1, 31]. К возможным осложнениям относится также спячная болезнь как исход повторяющихся эпизодов перитонита [32, 33].

Основой лечения FMF является колхицин. Даже в тех случаях, когда терапия колхицином не предотвращает рецидивы, он значительно снижает риск развития амилоидоза [34, 35]. В качестве симптоматического средства во время атак используют НПВП [36]. С появлением биологической терапии в лечении FMF стали применять препараты, блокирующие ИЛ1, что оправдано в случаях резистентности к колхицину или плохой его переносимости [37–38].

К сожалению, заболевание мало известно практическим врачам, поэтому диагноз нередко ставится только в зрелом возрасте, а число диагностических ошибок велико. Дифференциальная диагностика проводится с широким кругом инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Нередко такие пациенты получают не один курс антибиотикотерапии, прежде чем врач убедится в ее бесперспективности [39]. В качестве иллюстрации приводим пример запоздалой диагностики FMF у взрослого мужчины.

Пациент А., 39 лет. С 5-летнего возраста наблюдался жидкий стул до 5–10 раз в сутки в течение 1–3 дней, сопровождавшийся повышением температуры, ознобом, сердцебиением. Обострения — 2 раза в год, проходили самостоятельно.

*С юношеского возраста во время приступов стали появляться симметричный отек нижних конечностей (до бедра), артралгии, частота обострений увеличилась до 4 в год. С 25-летнего возраста при приступах боли в позвоночнике, суставах и повышении температуры тела самостоятельно использовал мелоксикам 15 мг/сут внутримышечно (до 10 инъекций), что немного уменьшало выраженность симптомов лихорадки и боли. Однако интенсивность боли в брюшной полости была столь велика, что порой приводила к потере сознания. За годы болезни пациент многократно консультировался у врачей разных специальностей, однако диагноз FMF заподозрен не был, хотя мог быть поставлен, учитывая семейный анамнез: подобные приступы отмечались у отца пациента, который умер в возрасте 49 лет, незадолго до смерти у него был обнаружен амилоидоз. И лишь в возрасте 45 лет, исключительно благодаря появлению подобных симптомов у всех 6 детей пациента (при обследовании в детском отделении НИИР им В.А. Насоновой у них диагностирована FMF), у него была выявлена FMF, подтвержденная генетически: обнаружена мутация M694V гена *MEFV* в гетерозиготном состоянии. Пациент принимает колхицин в дозе 2 мг/сут, однако данная терапия не позволяет полностью контролировать заболевание, хотя интенсивность боли, лихорадки при приеме препарата уменьшается.*

Подобные случаи — не редкость, у пациентов с FMF приступы лихорадки при приеме колхицина сохраняются в 30–45% случаев. В то же время назначение ингибиторов ИЛ1 у 42% пациентов с FMF приводит к полному контролю заболевания, а в остальных случаях примерно в семь раз снижает частоту приступов лихорадки и более чем в полтора раза протеинурию [40]. Основные принципы лечения AB3, сформированные на основании анализа данных литературы в рамках инициативы EUROFEVER, предполагают применение у пациентов с плохо контролируемыми MVKD, TRAPS, PAPA и FMF в качестве препаратов выбора ингибиторов ИЛ1 или ФНО α [41].

Более современные международные рекомендации по лечению AB3 предусматривают назначение ингибиторов ИЛ1 для всего спектра CAPS в любом возрасте, необходимость долгосрочного проведения такой терапии и как можно более раннее ее начало, при этом отмечается отсутствие доказательной базы для «базисных» и отличных от ингибиторов ИЛ1 ГИБП [42]. При терапии TRAPS, помимо симптоматического использования НПВП и ГК при приступах лихорадки, в качестве альтернативы ингибиторам ИЛ1 предлагается назначать этанерцепт, оговаривая возможность потери эффекта последнего с течением времени. Для лечения MKD рекомендуется симптоматическое использование НПВП, ГК, при их неэффективности — также ингибиторов ИЛ1 или этанерцепта, как и при частых приступах лихорадки или субклиническом воспалении, длительно, в качестве поддерживающей терапии. Варианты лечения MKD предполагают возможность переключения с одного ингибитора ИЛ1 на другой при плохой переносимости или неэффективности и использование в этих случаях блокаторов ФНО α или ИЛ6, в наиболее тяжелых случаях показана пересадка стволовых гемопоэтических клеток. Объективность такого подхода находит все новые подтверждения.

Обнадеживающими следует считать и результаты III фазы исследования канакиумаба у пациентов с колхицин-резистентной FMF, HIDS/MKD и TRAPS, среди

ОБЗОРЫ

которых были как дети, так и взрослые (средний возраст пациентов с FMF составил 18 лет, максимальный — 60 лет) [43]. Среди резистентных к колхицину пациентов с FMF полностью ответили на терапию канакинумабом (отсутствие приступов лихорадки на протяжении 16 нед наблюдения) более 70%, тогда как при применении плацебо — всего 6%, при этом отмечено благоприятное влияние канакинумаба на сывороточный уровень белков острой фазы. Подобные различия выявлены и у пациентов с

HIDS/MKD и TRAPS. По мнению авторов, результаты исследования доказывают патогенную роль ИЛ1 β при этих заболеваниях. И у взрослых, и у детей отмечалось существенное улучшение показателей, отражающих физический и ментальный компонент качества жизни [44]. Эффективность, хорошая переносимость терапии ингибиторами ИЛ1, в частности канакинумабом, наблюдались также у пациентов с FMF, перенесших трансплантацию донорской почки [45].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. *Acta Biomed.* 2004 Aug;75(2):92-9.
2. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. Современная ревматология. 2012;6(2):49-59. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Autoinflammatory syndromes: What a rheumatologist should know. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(2):49-59. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2012-728.
3. Simon A, van der Meer JW. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jan;292(1):R86-98. Epub 2006 Aug 24.
4. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549. Epub 2012 Feb 29.
5. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1 β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):3138-48. doi: 10.1002/art.22842
6. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):60-77. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
7. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol.* 2011 May;41(5):1203-17. doi: 10.1002/eji.201141550.
8. Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, et al. Late onset cryopyrin-associated periodic syndrome due to myeloid-restricted somatic NLRP3 mosaicism. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Dec;68(12):3035-3041. doi: 10.1002/art.39770.
9. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In: Cassidy JT, editor. *Textbook of pediatric rheumatology.* 6th ed. Elsevier Saunders; 2011. P. 642-60.
10. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. *JAMA.* 1940;114:1067-8.
11. Yamauchi A, Iwata H, Ohnishi H, et al. Interleukin-17 expression in the urticarial rash of familial cold autoinflammatory syndrome: a case report. *Br J Dermatol.* 2010 Dec;163(6):1351-3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09978.x. Epub 2010 Nov 4.
12. Espandar L, Boehlke CS, Kelly MP. First report of keratitis in familial old autoinflammatory syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2014 Jun;49(3):304-6. doi: 10.1016/j.cjco.2014.01.007.
13. Gerbig AW, Dahinden CA, Mullis P, Hunziker T. Circadian elevation of IL-6 levels in Muckle-Wells syndrome: a disorder of the neuro-immune axis? *QJM.* 1998 Jul;91(7):489-92.
14. Dode C, Le Du N, Cuisset L, et al. New mutations of CIAS that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002 Jun;70(6):1498-506. Epub 2002 Apr 25.
15. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4-11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuz'mina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):4-11. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
16. Kuemmerle-Deschner JB, 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.
17. Lieberman A, Grossman ME, Silvers DN. Muckle-Wells syndrome: case report and review of cutaneous pathology. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Aug;39(2 Pt 1):290-1.
18. Goldbach-Mansky R, Daily NJ, Canna SW, et al. Neonatal-Onset Mutisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukine-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):581-92.
19. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2432-42. doi: 10.1002/art.23620.
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. Simon A, Drewe E, van der Meer JW. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. Simvastatin Treatment for Inflammatory Attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):476-83.
22. Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet.* 1984 May 19;1(8386):1087-90.
23. Haas D, Hoffmans GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Apr 26;1:13.
24. Arostegui JJ, Anton J, Calvo I, et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1679-1688. doi: 10.1002/art.40146. Epub 2017 Jul 5.
25. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Apr;43(4):410-5. Epub 2004 Feb 24.
26. Kuijk LM, Hoffman HL, Neven B, Frenkel J. Episodic autoinflammatory disorders in children. In: Cimas R, Lehman T, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Disease.* Vol. 6 Pediatrics in Systemic Autoimmune Disease. Elsevier; 2008. P. 119-35.
27. Kusuhara K, Nomura A, Nakao F, Hara T. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family. *Eur J Pediatr.* 2004 Jan;163(1):30-2. Epub 2003 Nov 11.
28. Drenth G, van der Meer JW. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13;

- 1345(24):1748-57.
29. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS an op label, phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan; 76(1):173-178. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209031. Epub 2016 Jun 7.
30. La Torre F, Caparello MC, Cimaz R. Canakinumab for the treatment of TNF-receptor associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jun;13(6):513-523. doi: 10.1080/1744666X.2017.1324783.
31. Drenth G, van der Meer JW. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med.* 2001 Dec 13; 345(24):1748-57.
32. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24-30. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(1):24-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363.
33. Арутюнян ВМ, Акопян ГС. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). Москва: МИА; 2000. [Arutyunyan VM, Akopyan GS. *Periodicheskaya bolezni' (etiopatogeneticheskie i klinicheskie aspekty)* [Periodic disease (etiopathogenetic and clinical aspects)]. Moscow: MIA; 2000.]
34. Kalinich T, Haffer D, Niehues T, et al. Colchicine Use in Children and Adolescents With Familial Mediterranean Fever. Literature Review and Consensus Statement. *Pediatrics.* 2007 Feb;119(2):e474-83. Epub 2007 Jan 22.
35. Алекберова ЗС, Барскова ВГ. Колхицин в ревматологии — вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010;4(2):25-9. [Alekberova ZS, Barskova VG. Colchicine in rheumatology: yesterday and today. Will there be tomorrow? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(2):25-9. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2010-598.
36. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr.* 2002 Aug;161(8):449-54. Epub 2002 Jun 28.
37. Frenkel J, Kuijk L, Hofhuis W, et al. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress. Sept. 5-9, 2007. Istanbul. Abstr book:252.
38. Metyas S, Arkfeld DG, Forrester DM, Ehresmann GR. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis. *J Clin Rheumatol.* 2004 Jun;10(3):134-7.
39. Аствацатрян ВА, Торосян ЕХ. Периодическая болезнь у детей. Ереван: Айастан; 1989. [Astvatsatryan VA, Torosyan EK. *Periodicheskaya bolezni' u detei* [Periodic disease in children]. Erevan: Aiastan; 1989.]
40. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U. A Nationwide Experience With The Off-label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Oct 9. doi: 10.1002/acr.23446. [Epub ahead of print].
41. Ter Haar N, Lachmann H, Ezen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects 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.
42. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
43. De Benedetti F, Anton J, Gattorno M, et al. A Phase III, Pivotal, Umbrella Trial of Canakinumab in Patients With Auto-inflammatory Periodic Fever Syndromes (Colchicine-Resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:615-6.
44. Lachmann H, Simon A, Anton J, et al. FRI0489 Canakinumab Improves Patient Reported Outcomes in Patients with Periodic Fever Syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75:616.
45. Yildirim T, Yilmaz R, Uzerk Kibar M, Erdem Y. Canakinumab treatment in renal transplant recipients with familial Mediterranean fever. *J Nephrol.* 2018 Feb 14. doi: 10.1007/s40620-018-0475-5. [Epub ahead of print].

Поступила 16.02.2018

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

Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать?

Каратеев А.Е.¹, Зубков Д.С.²

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

²РОО «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»

¹15522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²127299, Москва, ул. Приорова, 10

Нежелательные реакции (НР) — оборотная сторона успешной фармакотерапии заболеваний человека. К сожалению, многие лекарственные средства, способные остановить прогрессирование болезни и уменьшить страдание больного, в ряде случаев вызывают тяжелые осложнения, представляющие серьезную угрозу здоровью и жизни. У этой проблемы есть два аспекта: медицинский и юридический. В настоящей статье предлагается разбор трех клинических случаев, связанных с развитием серьезных НР при использовании наиболее популярного класса обезболивающих средств — нестероидных противовоспалительных препаратов. Каждый случай рассматривается с позиции медицинского эксперта и юриста.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; профилактика; юридическая ответственность врача.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Зубков ДС. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? Современная ревматология. 2018;12(1):85–92.

Drug-induced complications: who is to blame and what to do?

Karateev A.E.¹, Zubkov D.S.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Regional Public Organization «Association of Traumatologists/Orthopedists of Moscow»

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²10, Priorov St., Moscow 127299

Adverse reactions (ARs) are the reverse side of successful pharmacotherapy for human diseases. Unfortunately, many drugs, which are able to stop disease progression and reduce patient suffering, in some cases cause serious complications that pose a serious threat to health and life. This problem has two aspects: medical and legal. This paper proposes to analyze three clinical cases related to serious ARs from the use of the most popular class of pain killers — nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Each case is considered from the point of view of a medical expert and a lawyer.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; prevention; a physician's legal responsibility.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Zubkov DS. Drug-induced complications: who is to blame and what to do? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):85–92.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-85-92>

Любая активная терапия предполагает серьезное вмешательство в работу организма. Лекарство, влияющее на тот или иной патологический процесс, неизбежно изменяет естественный обмен веществ и нормальную функцию биологических систем. Поэтому в ряде случаев применение фармакологических средств может сопровождаться развитием нежелательных реакций (НР) [1]. Осложнения фармакотерапии — глобальная медицинская и социальная проблема, которая чревата не только потенциальной угрозой здоровью и жизни пациента (что, конечно, наиболее важно), но и возможными юридическими последствиями для лечащего врача.

Существует четкое юридическое определение НР — это *непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата* [2]. При этом, согласно российским законам, *серьезными считаются те НР, которые привели к смерти либо представляют угрозу жизни, требуют госпитализации или вызвали стойкую утрату трудоспособности* [3]. Проблема юридической ответственности врача заключается в том, что развитие

НР во многих случаях можно прогнозировать и предупреждать: для этого необходимо учитывать особенности клинической ситуации и наличие определенных факторов риска, подбирать более безопасные препараты и использовать медикаментозную профилактику. И если серьезная НР возникает в том случае, когда ее можно было избежать, то это осложнение будет рассматриваться как результат *врачебной ошибки*. Или даже как следствие *ненадлежащего исполнения врачом своих служебных обязанностей*. Важно отметить, что «непреднамеренность» в действиях врача (т. е. его искренняя убежденность в том, что он проводит лечение правильно) отнюдь не освобождает от юридической ответственности. В уголовном праве непреднамеренность имеет характер неосторожности либо в форме легкомыслия, когда врач предвидит последствия, но рассчитывает счастливо избежать их, либо в форме небрежности, когда врач даже не предположил очевидных рисков назначения препарата [4, 5].

Но как разграничить ситуации, в которых вина лечащего врача очевидна, и те, в которых он не мог предвидеть не-

гитивные последствия терапии? Какова мера юридической ответственности в каждом конкретном случае, и как построить эффективную правовую защиту врача при развитии серьезных НР?

В контексте этой непростой темы мы хотим рассмотреть три эпизода НР, связанных с применением одного из наиболее популярных и широко используемых в клинической практике классов лекарственных средств — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП являются важнейшим инструментом лечения острой и контроля хронической боли; их отличают хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал, удобство применения и доступность. Но в эту характеристику мы добавим и «ложку дегтя»: все НПВП могут вызывать серьезные НР, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Эта проблема считается столь актуальной, что ведущие российские эксперты, представляющие разные специальности (ревматологи, неврологи, гастроэнтерологи, кардиологи, хирурги и травматологи), объединили свои усилия и создали клинические рекомендации по рациональному применению НПВП в клинической практике [6]. Важно отметить, что клиническим рекомендациям (протоколам лечения) наряду с порядками оказания медицинской помощи и стандартами медицинской помощи уделяется сегодня максимальное внимание: ведь они составляют основу для формирования критериев оценки качества медицинской помощи в Российской Федерации [7]. Главной задачей рекомендаций по рациональному применению НПВП являлось повышение безопасности использования этого ценного класса лекарственных средств. Но тем не менее эта задача пока далека от своего решения, что наглядно иллюстрируют следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 28 лет. Поступил в травматологическое отделение с жалобами на выраженную боль и припухлость в области правого коленного сустава, возникшие после травмы (играл в футбол). Проведены пункция коленного сустава для устранения гемартроза, рентгенография, магнитно-резонансная томография. По данным обследования были диагностированы частичный разрыв передней крестообразной связки, разрыв тела и заднего рога медиального мениска. При сборе анамнеза пациент отрицал наличие каких-либо хронических заболеваний, в том числе язвенной болезни. Этот факт был зафиксирован лечащим врачом в медицинской документации.

Была выполнена фиксация коленного сустава в положении максимального разгибания тутором, для купирования боли назначены НПВП: кеторолак 30 мг внутримышечно 2 раза в день первые 2 дня, затем по 10 мг перорально по требованию. В дальнейшем планировалось решить вопрос об артроскопическом вмешательстве для пластики крестообразной связки.

На 3-й день у пациента возникла многократная рвота «кофейной гущей», отмечены снижение артериального давления — АД (до 100/60 мм рт. ст.), учащение пульса до 100 ударов в минуту, снижение уровня гемоглобина до 105 г/л. В связи с явными признаками желудочно-кишечного кровотечения пациент был срочно переведен в реанимационное отделение, где проводилась инфузионная терапия (включая переливание 2 порций эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы), внутривенное введение ингибитора протонной помпы (ИПП). При экстренном эндоскопическом исследовании была

обнаружена глубокая язва луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) 1,0 см с признаками продолжающегося интенсивного кровотечения (Форрест 1а). Было также отмечено наличие выраженной рубцовой деформации луковицы ДПК. Посредством инъекционного гемостаза (введение 0,001% раствора адреналина и физиологического раствора в область кровоточащего сосуда) кровотечение было остановлено. Однако через 4 ч возник повторный эпизод рвоты «кофейной гущей», отмечалось появление мелены (жидкий стул черного цвета). При эндоскопическом исследовании выявлено возобновление кровотечения и вновь проведена его остановка с использованием биполярной электрокоагуляции. Однако, учитывая высокий риск рецидива, было решено прибегнуть к хирургическому вмешательству — резекции ДПК, которая была успешно выполнена. Послеоперационный период протекал без осложнений и закончился полным выздоровлением пациента.

Однако данный случай стал причиной судебного иска. Суть претензий пациента заключалась в следующем. По его мнению, врач назначил опасный препарат, который вызвал угрожающее жизни язвенное кровотечение, в то время как у него была недиагностированная язвенная болезнь (на что указывает выявленная деформация луковицы ДПК) — очевидное противопоказание для использования НПВП. Выполненная операция на ЖКТ потенциально способна нарушить естественный процесс пищеварения и снизить качество жизни. Кроме того, из-за возникшего осложнения на длительный срок было отложено планируемое хирургическое вмешательство по поводу травмы коленного сустава.

Пациент утверждал, что ранее не проходил эндоскопического исследования и не знал о наличии у него язвы ДПК. Но у него периодически возникала боль в эпигастриальной области, которую он купировал приемом антацидов и «таблеток, которые давала жена» (омепразол, как удалось выяснить в дальнейшем). Он не сообщил об этом врачу, поскольку не посчитал данный факт важным. Однако пациент был уверен, что врач недостаточно полно расспросил его о жалобах со стороны ЖКТ и не акцентировал внимания на возможном риске, связанном с применением кеторолака.

Мнение медицинского эксперта

В данном случае врач действовал в соответствии с общепринятыми принципами обезболивания при повреждении структур коленного сустава. Желудочно-кишечное кровотечение является нечастым, но возможным осложнением, возникающим на фоне приема НПВП. По статистике, такое осложнение ежегодно развивается у 0,5–1,0% больных, регулярно принимающих эти препараты [6, 8, 9].

Назначение пациенту кеторолака было вполне оправданным. Это эффективный анальгетик, который широко используется для купирования выраженной боли, в том числе связанной с острой травмой [10]. Однако кеторолак — небезопасный препарат: по данным многочисленных популяционных исследований, он демонстрирует наиболее высокую частоту развития желудочно-кишечных кровотечений среди всех популярных НПВП [11]. Но, поскольку пациент не имел явных факторов риска желудочно-кишечных осложнений (о наличии у него язвенного анамнеза не было известно, а о периодически возникающих гастралгиях он не сообщил), лечащий врач мог назначить ему кеторолак без дополнительной профилактики. Предвидеть возникшее осложнение не представлялось возможным.

Пептическая язва (в основном вызванная инфекцией *H. pylori*) часто встречается в современной популяции: у 3–5% населения, а в течение жизни язва возникает у каждого 10-го человека [12, 13]. В ряде случаев язвенная болезнь может протекать с умеренно выраженными гастралгиями или даже бессимптомно, особенно если больные принимают лекарства от «диспепсии», нередко такие мощные, как ИПП.

Серьезные претензии к лечащему врачу могли бы возникнуть, если бы в истории болезни было отражено, что у пациента есть жалобы со стороны ЖКТ. К счастью для лечащего врача, в разделе этого документа, в котором представлены данные обследования органов пищеварительной системы, было записано, что жалоб на момент осмотра нет. И самое важное, как было отмечено выше, лечащий врач зафиксировал в истории болезни отсутствие у больного заболеваний пищеварительной системы, в частности язвенного анамнеза.

Конечно, мы рекомендуем более тщательно изучать анамнез перед назначением НПВП и прицельно спрашивать о наличии боли в желудке и других симптомах, которые могут указывать на патологию ЖКТ. И во всех подозрительных или сомнительных случаях использовать более безопасные НПВП и дополнительно назначать гастропротекторы (ИПП) [6].

Мнение юриста

Рассмотрим представленный случай в рамках юридической ответственности двух видов: гражданско-правовой и уголовной. Гражданско-правовую ответственность несет лицо, оказывающее медицинские услуги. В нашем случае это юридическое лицо (медицинская организация). Ответственность заключается в компенсации вреда, причиненного пациенту в рамках договорных отношений по оказанию медицинских услуг. Под недостатком услуги понимают ее несоответствие обязательным требованиям закона или условиям договора [14]. При отсутствии четко обозначенных в договоре условий медицинская услуга должна соответствовать требованиям, предъявляемым в обычной практике для данного вида услуг [15]. К сожалению, стандарт специализированной медицинской помощи при повреждениях менисков до сих пор не разработан. Для этой патологии существует лишь стандарт первичной медико-санитарной помощи, предусматривающий назначение НПВП (только неселективных: диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадола. Кроме того, предлагается однократно использовать местные анестетики и комбинацию метамизола натрия с дифенгидраминам для купирования острой боли [16]. Клинические рекомендации Ассоциации травматологов-ортопедов России (АТОР) по лечению повреждений связок и менисков коленного сустава [17, 18] рассматривают обезболивание лишь в послеоперационном периоде и сформулированы излишне лаконично: «Анальгетики назначаются (кратность и длительность) с учетом выраженности болевого синдрома». Как проводить оценку выраженности боли и какая анальгетическая терапия должна использоваться в различных клинических ситуациях, здесь не обговаривается. К сожалению, Минздрав России не разработал специальных критериев оценки качества медицинской помощи при травмах связок и менисков коленных суставов. Имеются лишь критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при переломах ко-

стей верхних и нижних конечностей и костей плечевого пояса (коды по МКБ-10: S42; S52; S62; S72; S82; S92; T02.2–T02.6). Они включают такие параметры, как необходимость обследования и обезболивания не позднее 1 ч с момента поступления пациента в стационар и отсутствие гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений в период госпитализации [19]. Заметим, что в этих критериях не упоминаются осложнения со стороны ЖКТ. В условиях отсутствия нормативной базы в области медицинской помощи при повреждениях связок и менисков коленных суставов судебно-медицинские эксперты, а также эксперты качества медицинской помощи будут опираться на сложившуюся клиническую практику, описанную выше медицинским экспертом, с учетом обоснованности назначения лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению.

Уголовную ответственность за преступления несет конкретный человек, в нашем случае врач, если будет доказана его вина. Разумеется, преступления при оказании медицинской помощи имеют характер неумышленных, совершенных по неосторожности. В рассматриваемом случае вина врача отсутствует. Обезболивающий препарат кеторолак был назначен врачом обоснованно, в соответствии с показаниями к применению («Болевой синдром сильной и умеренной выраженности при травмах») и с необходимой долей осторожности, т. е. с учетом имеющихся противопоказаний к применению: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения были исключены при опросе/осмотре пациента. Лечащий врач строго следовал инструкции по медицинскому применению препарата. Отдельно следует отметить, что *в протокол опроса пациента желательно включить анкету, которую он должен собственноручно заполнить и заверить подписью*. В случае судебного разбирательства эта предосторожность освободит врача от обвинений в том, что он неправильно понял пациента или намеренно не внес те или иные сведения в протокол осмотра. Перечень вопросов анкеты следует формировать в зависимости от характера заболевания для быстрого и четкого выявления показаний и противопоказаний к медицинским вмешательствам, в том числе к медикаментозной терапии.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 69 лет, длительное время страдает остеоартритом (ОА) правого тазобедренного сустава (III стадия по Kellgren–Lowrence). В связи с выраженной болью и нарушением функции, отсутствием эффекта от консервативной терапии, пациентке было проведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Операция прошла без осложнений, и больная была выписана для проведения дальнейшей послеоперационной реабилитации по месту жительства. В периоперационном периоде для профилактики тромбоэмболических осложнений пациентке был назначен ривароксабан 10 мг/сут. Среди других препаратов для купирования боли был рекомендован ибупрофен 400 мг до 3 раз в сутки по требованию (с формулировкой «при боли»). При этом для профилактики осложнений со стороны ЖКТ пациентке был назначен омепразол 20 мг/сут.

В истории болезни и выписном эпикризе отмечено отсутствие заболеваний пищеварительной системы, наличие коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, АГ) и эндокринной системы (сахарный диабет, СД 2-го типа).

Через 2 нед после выписки пациентка обратилась за медицинской помощью в связи с появлением мелены. При осмотре была отмечена тахикардия до 100 ударов в минуту, при этом АД оставалось стабильным: 120–130/80–90 мм рт. ст. В анализе крови — снижение уровня гемоглобина до 94 г/л (после операции его уровень составлял 115 г/л). Пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии многопрофильной городской больницы с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение. Ривароксабан был отменен, проводилась инфузионная терапия, включавшая переливание 2 доз эритроцитарной массы и 4 доз свежезамороженной плазмы.

При проведении экстренного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ признаков кровотечения и его возможного источника не обнаружено. После соответствующей подготовки проведена видеокOLONOSКОПИЯ, которая также не позволила выявить источник кровотечения в толстом и терминальном отделе подвздошной кишки.

Эпизоды мелены больше не повторялись, однако анализ кала на скрытую кровь был резко положительным. В связи с этим заподозрено наличие источника кровотечения в тонкой кишке. Это предположение подтвердилось при проведении видеокапсульной эндоскопии: выявлены множественные геморрагии и эрозии слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки.

Для лечения данной патологии пациентке был назначен ребамипид 100 мг 3 раза в день, проведен курс антибактериальной терапии — рифаксимин 400 мг 2 раза в день. На этом фоне состояние стабилизировалось, эпизоды кровотечения не повторялись, пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Однако впоследствии она предъявила письменную жалобу на действия лечащего врача хирургического отделения, рекомендовавшего ей одновременный прием ривароксабана и ибупрофена — сочетания препаратов, которое существенно увеличивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. По утверждению больной, это создало серьезную угрозу ее жизни и ухудшило течение послеоперационного периода, поскольку после перенесенного кишечного кровотечения она больше не может принимать ни НПВП, ни антикоагулянты.

Мнение медицинского эксперта

Хорошо известно, что НПВП способны вызывать нарушение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к транслокации кишечной флоры и развитию хронического воспаления. Повреждение кишечной стенки может сопровождаться развитием эрозий и язв и обычно проявляется минимальным (оккультным) кишечным кровотечением, приводящим к прогрессирующей железодефицитной анемии [6, 8, 9]. Даже относительно небольшие дозы НПВП (в том числе ибупрофена) могут вызывать данную патологию. Так, М. Doherty и соавт. [20] сравнили эффективность и безопасность монотерапии ибупрофеном и парацетамолом, а также их комбинаций у 892 больных ОА. Через 12 нед лечения в группе больных, получавших ибупрофен 400 мг 3 раза в день, в 22,4% случаев отмечалось снижение уровня гемоглобина на 10 г/л, а в 10,5% — на 20 г/л.

Ривароксабан — ингибитор фактора Ха, антикоагулянт, который широко используется для профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций. К сожалению, этот эффективный препарат способен вызывать серьезные кровотечения: их суммарная частота

составляет около 3 случаев на 100 пациентов/лет. Комбинация ривароксабана (как и любых других антикоагулянтов и антитромботических средств) и НПВП существенно повышает риск развития этой опасной патологии [21, 22].

Мог ли лечащий врач избежать некоторых осложнений, действуя более осторожно? В определенной степени — да, ведь он мог предусмотреть возможность развития осложнения, возникшего у его пациентки. Как известно, антикоагулянты способны спровоцировать кровотечение из нижних отделов ЖКТ, что показано в многочисленных исследованиях [21, 22] и отмечено в инструкции к препарату [23]. В инструкции также подчеркнута необходимость осторожного применения ривароксабана в комбинации с НПВП.

Лечащий врач знал о возможном негативном взаимодействии ибупрофена и ривароксабана и назначил для профилактики осложнений ИПП. Однако эти препараты, которые успешно предупреждают развитие кровотечений из верхних отделов ЖКТ (связанных с приемом НПВП, а также антикоагулянтов), абсолютно бесполезны для профилактики осложнений со стороны тонкой и толстой кишки [6].

Эффективным методом снижения риска желудочно-кишечных кровотечений в данном случае было бы использование более безопасного НПВП, в частности широко применяемого в России мелоксикама. Так, метаанализ серии из 12 исследований, в которых сравнивалось влияние на ЖКТ оригинального мелоксикама и «традиционных» (неселективных) НПВП, показал достоверно меньшую частоту серьезных осложнений при использовании первого препарата, в том числе желудочно-кишечных кровотечений и перфораций язв [24]. Недавно М. Yang и соавт. [25] провели сравнение данных 36 исследований (n=112 351), в которых изучалась частота желудочно-кишечных осложнений при использовании высокоселективных (коксибы) и умеренно селективных (мелоксикам, набуметон и этодолак) НПВП. Согласно полученным данным, умеренно селективные НПВП, такие как мелоксикам, по безопасности не отличались от коксибов. Риск развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП (отношение шансов, ОШ) составил 1,38 (95% доверительный интервал, ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) — 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число желудочно-кишечных осложнений — 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), а ОШ отмены терапии из-за таких осложнений — 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74) [25].

Другим действенным методом предупреждения кишечного кровотечения может быть применение нового гастроэнтеропротектора ребамипида, эффективность которого для лечения и профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных изменений тонкой кишки была подтверждена серией клинических исследований. В итоге именно этот препарат и был назначен больной для лечения выявленной патологии [26].

Вместе с тем до настоящего времени нет четких рекомендаций (признанных как международным сообществом, так и Минздравом России) по профилактике НПВП-энтеропатии. Важно также отметить, что совместное использование НПВП и антикоагулянтов не противопоказано: их рекомендуют назначать «с осторожностью», т. е. соблюдая возможные меры контроля и профилактики. Это говорит в пользу лечащего врача: в его действиях не было грубых нарушений, которые можно было бы трактовать как врачебную ошибку.

Разумеется, этот случай еще раз подчеркивает важность информирования врачей о всех возможных НР, связанных с антикоагулянтами и НПВП, и настоятельную необходимость создания национальных рекомендаций по их профилактике.

Мнение юриста

К сожалению, Минздрав России «забыл» утвердить стандарт специализированной медицинской помощи при ОА тазобедренного сустава. При этом стандарт первичной медико-санитарной помощи при данной патологии предполагает обезболивание исключительно неселективными НПВП (диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадомом, а также метамизолом натрия и дифенгидраминам (однократное назначение) [27]. В клинических рекомендациях АТОР в качестве основы медикаментозной терапии ОА тазобедренного сустава рекомендуются НПВП. К способам, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания на ранних стадиях, почему-то отнесен метод пролонгированной эпидуральной аналгезии.

Возвращаясь к разговору о должной степени осторожности при назначении лекарственных препаратов, следует вновь обратить внимание врачей на инструкцию по медицинскому применению. Изучим инструкцию по применению ривароксабана 10 мг [23]. Препарат был назначен по главному своему показанию — профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим операциям на нижних конечностях. У пациентов, получающих препараты, влияющие на гемостаз (например, те же НПВП), ривароксабан рекомендовано применять с особой осторожностью, а пациентам с риском развития язвенной болезни желудка и ДПК может быть назначено соответствующее профилактическое лечение. В качестве особых мер предосторожности, а также соответствующей профилактики лечащий врач избрал назначение ИПП.

Теперь обратимся к инструкции по медицинскому применению ибупрофена, согласно которой следует соблюдать осторожность во время приема этого препарата в пожилом возрасте, при язвенной болезни желудка и ДПК (в анамнезе), наличии инфекции *H. pylori*, гастрите, энтерите, колите, длительном использовании НПВП, одновременном приеме антикоагулянтов. В разделе «Особые указания» приводятся методы профилактики осложнений со стороны ЖКТ: «При появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализа крови с определением гемоглобина и гематокрита, анализа кала на скрытую кровь. Для предупреждения развития НПВП-гастропатии рекомендуется комбинировать с препаратами простагландинов (мизопростол)». Там же обозначен общий принцип «осторожного применения» препарата: «Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом». Не стоит также игнорировать раздел «Лекарственное взаимодействие» ибупрофена: «При назначении с антикоагулянтными лекарственными средствами одновременно повышается риск развития кровотечений» [28]. В рассматриваемом случае лечащий врач использовал в гастропротективных целях ИПП, не обеспечив должную защиту всего ЖКТ. Однако в стандарте первичной медико-санитарной

помощи вообще не предусмотрено назначения препаратов для профилактики лекарственного поражения ЖКТ. Кроме того, врач своевременно предпринял все необходимые диагностические вмешательства в целях выявления патологического процесса, т. е. добросовестно боролся с последствиями НР. Действия врача в данной ситуации нельзя оценить однозначно.

Клиническое наблюдение 3

Пациент В., 71 года, обратился на амбулаторный прием к травматологу-ортопеду с жалобами на выраженную боль и ограничение движений в правом плечевом суставе. Боль возникла после длительной физической нагрузки (работа на даче). В ходе осмотра и по данным УЗИ были выявлены признаки тендинита надостной мышцы, субакромиального бурсита. У пациента имелась серьезная коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа.

Пациенту были назначены НПВП: диклофенак 150 мг/сут в сочетании с ИПП (пантопрозол 40 мг/сут), курс физиотерапии (лазеротерапия). Рассматривался вопрос о локальном введении глюкокортикоида (ГК), однако, учитывая тенденцию к гипергликемии и АГ, от этого вида терапии было решено воздержаться.

На 5-е сутки после начала приема диклофенака, после эпизода психоэмоционального переживания, у пациента внезапно возникла выраженная боль в за грудиной области с иррадиацией в нижнюю челюсть и левую руку. Пациент был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии, где диагностирован острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST. После проведения коронарографии было выполнено эндоваскулярное стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Операция прошла успешно, больной был выписан под наблюдение кардиолога для дальнейшего лечения и реабилитации.

Несмотря на благоприятный исход, данный случай стал предметом официальной жалобы со стороны больного. Претензии касались обоснованности назначения диклофенака, который, по убеждению больного, вызвал инфаркт миокарда, что представляло прямую угрозу его жизни и здоровью. Кроме того, данное осложнение существенно затруднило дальнейшую терапию тендинита надостной мышцы/субакромиального бурсита.

Мнение медицинского эксперта

В данном случае, к сожалению, можно определить прямую связь между действием врача (назначением диклофенака в максимальной терапевтической дозе) и развитием тяжелого осложнения — инфаркта миокарда.

Тема кардиоваскулярного риска при использовании НПВП давно и широко обсуждается в медицинской литературе. И если ранее опасность развития тромбоэмболических осложнений в основном связывали с селективными ингибиторами циклооксигеназы 2 (коксибы), то сейчас хорошо известно, что неселективные НПВП также могут вызвать кардиоваскулярные катастрофы [5, 7, 8]. В первую очередь это касается диклофенака. По данным крупнейшего метаанализа 280 рандомизированных исследований, в которых НПВП сравнивались с плацебо (n=124 513), и 474 исследований, в которых сопоставляли различные НПВП (n=229 296), риск (ОШ) кардиоваскулярных катастроф при использовании коксибов и диклофенака не различается: 1,37 и 1,41 [29].

Именно поэтому западные эксперты рекомендуют использовать для диклофенака (по крайней мере, для больших доз) те же кардиоваскулярные противопоказания, что и для коксибов. К ним относится и ИБС. И в данном случае вина лечащего врача достаточно очевидна.

В его оправдание можно привести лишь следующее соображение: в официальной инструкции по применению диклофенака среди противопоказаний не указано наличия ИБС и другой серьезной кардиоваскулярной патологии. В этом можно убедиться на сайте регистра лекарственных средств России. Однако в той же инструкции, в разделе «Актуализация информации», отмечено: «... пациентам с предшествующими выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе при хронической сердечной недостаточности, ИБС, цереброваскулярных нарушениях, заболеваниях периферических артерий, не следует применять диклофенак» [23].

Заметим, что в российских междисциплинарных рекомендациях по рациональному применению НПВП четко обозначено — не использовать НПВП у больных с очень высоким кардиоваскулярным риском.

У больных с умеренным кардиоваскулярным риском, например с АГ, СД 2-го типа без микро- и макроангиопатии, гиперхолестеринемией, избыточной массой тела и др., НПВП могут применяться. Но в любом случае требуется тщательный контроль состояния пациентов. Как и при наличии факторов риска со стороны ЖКТ, в этом случае следует выбирать более безопасные НПВП. Таким препаратом может считаться оригинальный мелоксикам. Недавно были опубликованы результаты оценки относительного риска осложнений со стороны ССС и почек при использовании мелоксикама. Эта работа представляет собой метаанализ 19 исследований ($n=132\,000$), в которых сравнивалась частота инфаркта миокарда, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и ренальных осложнений у больных, получавших мелоксикам и 7 других НПВП: рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и этодоллак. Согласно данным метаанализа, общий риск (ОШ) осложнений со стороны ССС и почек составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25). Это было меньше, чем для целекоксиба — 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенака — 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Интересно, что в этой работе не выявлено различия в частоте осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг в противоположность тому же диклофенаку, риск осложнений которого четко зависел от используемой дозы [30].

У данного пациента локальное введение ГК в комбинации с местным анестетиком было бы гораздо менее опасно, чем назначение высокой дозы НПВП.

Мнение юриста

Согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи, при бурсите плечевого сустава и (или) плечелопаточном периартрите [31] применяются все те же неселективные НПВП (диклофенак, индометацин, кеторолак) и трамадол. Использование в данной клинической ситуации местной терапии ГК не входит в стандарт медицинской помощи, однако в инструкции по медицинскому применению ГК имеется такое показание, как бурсит. Решение о назначении локальной инъекционной терапии в

этом случае в государственной медицинской организации должно быть принято врачебной комиссией, которая вправе отступать от стандартов медицинской помощи [32]. В негосударственной медицине достаточно обозначить объем медицинских услуг в договоре.

Вслед за медицинским экспертом обратимся к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата диклофенак. Препарат был назначен в соответствии с показаниями — заболевания внесуставных тканей (тендовагинит, бурсит). В инструкции среди противопоказаний не фигурируют заболевания ССС. Правда, среди ограничений к применению диклофенака значится сердечная недостаточность. А среди особых указаний мы находим замечание относительно пациентов старшей возрастной группы: «Следует соблюдать осторожность при применении вольтарена у пациентов пожилого возраста. Это особенно актуально у ослабленных или имеющих низкую массу тела пожилых людей; им рекомендуется назначать препарат в минимальной эффективной дозе». Напомним, что 150 мг — максимально допустимая суточная доза. Таким образом, травматолог-ортопед проявил легкомыслие и нарушил инструкцию по медицинскому применению диклофенака, не соразмерив интенсивность болевого синдрома с риском назначения предельно допустимой дозы препарата пожилому пациенту. Информационные сообщения Европейского агентства лекарственных средств и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства США, безусловно, должны приниматься во внимание и обсуждаться сообществами российских врачей-специалистов. Однако эти документы не имеют на территории Российской Федерации силы закона и не включаются в тексты инструкций по медицинскому применению препаратов автоматически, поэтому врача можно упрекнуть лишь в необоснованно завышенной дозе препарата, но доказать, что он заранее мог предположить сердечно-сосудистые осложнения, затруднительно.

Заключение

Предупреждение лекарственных осложнений — важный элемент работы практикующего врача. Как было отмечено выше, многие эффективные препараты (в том числе НПВП) потенциально небезопасны. Поэтому при их назначении нужно четко продумать все необходимые меры по выявлению факторов риска, оценке неблагоприятных лекарственных взаимодействий и профилактике НР. Здесь не может быть мелочей: активный опрос больного для выявления коморбидных заболеваний и сопутствующей терапии, выбор более безопасных препаратов и своевременное назначение медикаментозной профилактики могут сохранить здоровье и жизнь пациента и уберечь врача от серьезных юридических проблем. Нельзя забывать и о правильном ведении медицинской документации: ведь, как гласит мудрое врачебное изречение, история болезни «заполняется не для больного, а для прокурора».

При назначении лекарственной терапии следует обращать внимание не только на такие разделы инструкции по применению препарата, как «Показания» и «Противопоказания», но и на очень важный раздел «Особые указания». Именно в последнем зачастую отражены «подводные камни» использования препарата, а также указаны способы, позволяющие избежать развития НР.

Врачебное сообщество должно направлять свои усилия на совершенствование клинических рекомендаций, формирование персонализированного подхода к лечению в разных клинических ситуациях с учетом индивидуальных осо-

бенностей пациента и наличия коморбидной патологии. Несомненно, это повысит качество медицинской помощи, степень уверенности и юридическую защищенность врача в момент принятия решения о назначении терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муравьев ЮВ. Проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):13-4. [Murav'ev YuV. he problem of adverse reactions to medicines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):13-4. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-437
2. Часть 50.1 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Part 50.1 of article 4 of the Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ «On circulation of medicines»].
3. Часть 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Part 51 of article 4 of the Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ «On circulation of medicines»].
4. Часть 2 статьи 26 Уголовного кодекса РФ [Part 2 of article 26 of the Criminal code of the Russian Federation].
5. Часть 3 статьи 26 Уголовного кодекса РФ [Part 3 of article 26 of the Criminal code of the Russian Federation].
6. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1): 4-23. (In Russ.).]. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
7. Часть 2 статьи 64 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Part 2 of article 64 of the Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics of public health in the Russian Federation»].
8. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
9. 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.
10. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Частота нежелательных реакций при использовании кеторолака в реальной клинической практике России: анализ спонтанных сообщений врачей по данным системы Фармаконадзора за 2011–2016 гг. Клиническая фармакология и терапия. 2016; (5):72-9. [Karateev AE, Zhuravleva MV. The frequency of adverse reactions when using Ketorolac in real clinical practice of Russia: analysis of spontaneous reports of doctors according to the Pharmacovigilance system for 2011-2016. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016;(5):72-9. (In Russ.).].
11. 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.
12. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Prim Care*. 2011 Sep;38(3):383-94, vii. doi: 10.1016/j.pop.2011.05.001.
13. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:9-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00677.x.
14. Преамбула Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» [Preamble of the law of the Russian Federation of 07.02.1992 № 2300-1 «On protection of consumer rights»].
15. Часть 3 статьи 4 Закона РФ от 07.02.1992 №2300-1 «О защите прав потребителей» [Part 3 of article 4 of the Law of the Russian Federation of 07.02.1992 №2300-1 «On protection of consumer rights»].
16. Приказ Минздрава от 24.12.2012 № 1467н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при повреждениях мениска коленного сустава и хондромалии» [Order of the Ministry of health of 24.12.2012 № 1467 n «On approval of the standard of primary health care for injuries of the knee meniscus and chondromalacia»].
17. Пункт 3.18.4 Приказа Минздрава от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Paragraph 3.18.4 of the Order of Ministry of health from 10.05.2017 No. 203n «On approval of criteria for evaluating the quality of medical care»].
18. Черняк ЕЕ, Каюмов АЮ, Зыкин АА, Герасимов СА. Повреждение связок коленного сустава (клинические рекомендации). Нижний Новгород; 2013. 18 с. [Chernyak EE, Kayumov AYU, Zykin AA, Gerasimov SA. *Povrezhdenie svyazok kolennogo sustava (klinicheskie rekomendatsii)* [Damage to the ligaments of the knee joint (clinical guidelines)]. Nizhnii Novgorod; 2013. 18 p.].
19. Черняк ЕЕ, Каюмов АЮ, Зыкин АА, Герасимов СА. Повреждение менисков коленного сустава (клинические рекомендации). Нижний Новгород; 2013. 20 с. [Chernyak EE, Kayumov AYU, Zykin AA, Gerasimov SA. *Povrezhdenie meniskov kolennogo sustava (klinicheskie rekomendatsii)* [Damage to menisci of the knee joint (clinical guidelines)]. Nizhnii Novgorod; 2013. 20 p.].
20. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011 Sep;70(9):1534-41. doi: 10.1136/ard.2011.154047.
21. Deutsch D, BoustiPre C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017 Jun;10(6):495-505. doi: 10.1177/1756283X17702092. Epub 2017 Apr 17.
22. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11): 1954-1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
23. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_58.htm
24. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
25. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
26. Мороз ЕВ, Каратеев АЕ. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. Современная ревматология. 2016;10(4): 97–105. [Moroz EV, Karateev AE. Rebamipide: effective drug prevention of NSAID enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.).]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-97-105
27. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1132н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости» [Order of the

Ministry of health of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1132n «About the approval of the standard of primary health care at primary coxarthrosis, rheumatoid arthritis, gout with defeat of hip joints, osteonecrosis and cysts of the femoral head»].

28. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_100.htm

29. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional

NSAID Trialists' (CNT) Collaboration.

Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.

30. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review.

Inflammopharmacology. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9.

Epub 2014 Dec 17.

31. Приказ Минздрава от 20.12.2012

№ 1246н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при бурсите плечевого сустава и (или) плечелопаточном периаартрите» [Order of the

Ministry of health of 20.12.2012 № 1246 n «On approval of the standard of primary health care for shoulder bursitis and (or) shoulder-scapular periarthritis»].

32. Часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Part 5 of article 37 of the Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics of public health in the Russian Federation»].

Поступила 4.02.2018

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

Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина?

Ли́ла А.М.

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

Проблема ведения пациентов репродуктивного возраста (прежде всего, женщин) с иммуновоспалительными заболеваниями становится в последнее время все более актуальной. Ей был посвящен симпозиум, проходивший в рамках Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика», на котором выступили ведущие российские ревматологи, гастроэнтерологи и гинекологи. В рамках симпозиума было отмечено, что современный уровень развития медицины позволяет многим женщинам репродуктивного возраста, страдающим ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника и т. д., благополучно вынашивать и рожать здоровых детей. Достигается это благодаря эффективному контролю активности болезни, что, в свою очередь, является результатом как современной эффективной терапевтической тактики, так и доверительного взаимодействия лечащего врача и пациентки.

Ключевые слова: иммуновоспалительные заболевания; репродуктивный возраст; генно-инженерные биологические препараты; цертолизумаб пэгол.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительным заболеванием: актуальные вопросы и пути их решения. Что может предложить современная медицина? Современная ревматология. 2018;12(1):93–100.

*A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution.
What can modern medicine offer?*

Lila A.M.

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

The problem of managing reproductive-aged patients (primarily women) with inflammatory diseases is becoming more and more relevant in recent years. It was the objective of the symposium held during the Annual Scientific and Practical Conference of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology on Early-Stage Rheumatic Diseases: Scientific Advances and Clinical Practice, at which leading Russian rheumatologists, gastroenterologists and gynecologists spoke. The Symposium noted that the current level of development of medicine allows many reproductive-aged women suffering from rheumatic diseases, inflammatory bowel diseases, etc. to well bear and give birth to healthy children. This is achieved due to the effective control of disease activity, which in turn results from both the current effective therapeutic tactics and the trusting interaction between the attending physician and the female patient.

Keywords: immunoinflammatory diseases; reproductive age; biological agents; certolizumab pegol.

Contact: Aleksandr Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM. A healthy and nuclear family of a patient with inflammatory disease: topical issues and ways of their solution. What can modern medicine offer? *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):93-100.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-93-100>

Проблема ведения пациентов репродуктивного возраста обоего пола с иммуновоспалительными заболеваниями становится в последнее время все более актуальной. И прежде всего это касается женщин. На протяжении десятилетий пациенткам, страдающим тем или иным имму-

новоспалительным заболеванием, не рекомендовалось беременеть из-за повышенного риска невынашивания, преждевременных родов, а также возможного риска врожденных пороков развития у плода, связанных с терапией основного заболевания.

СИМПОЗИУМ

Этой теме был посвящен симпозиум, проходивший в рамках ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) «Ранняя стадия ревматических заболеваний: научные достижения и клиническая практика» в ноябре 2017 г., на котором выступили ведущие российские специалисты — ревматологи, гастроэнтерологи и гинекологи.

В рамках симпозиума было отмечено, что современный уровень развития медицины позволяет многим женщинам репродуктивного возраста, страдающим ревматическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и т. д., благополучно вынашивать и рожать здоровых детей. Достигается это благодаря эффективному контролю активности болезни, что, в свою очередь, является результатом как современной эффективной терапевтической тактики, так и доверительного взаимодействия лечащего врача и пациентки.

Некоторые женщины, тем не менее, не желают принимать какие-либо препараты во время беременности из-за опасений, связанных с возможными рисками для ребенка. Отчасти это связано с бытующим заблуждением, что течение иммуновоспалительных заболеваний улучшается во время беременности. Действительно, в ряде случаев наблюдается положительная динамика, например, рев-

матоидного артрита (РА) [1], системной красной волчанки [2], однако у многих пациенток отмена терапии приводит к обострению заболевания [2], что сопряжено с высоким риском как для будущей мамы, так и для плода.

До недавнего времени медицинское сообщество не могло прийти к однозначному мнению о безопасности применения при беременности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). Активный транспорт через плаценту от матери к плоду ингибиторов ФНО α , как и естественных антител, относящихся к классу IgG1, начинается с 17-й недели беременности и продолжается до родов [3]. Из-за особенностей метаболизма антител у новорожденных уровень ингибитора ФНО α в крови плода может значительно превышать материнский [4]. С учетом этих данных современные рекомендации предписывают прекращать применение ряда ингибиторов ФНО α (в частности, инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба) на 20-й неделе беременности, этанерцепта — несколько позже (на 30–32-й неделе) [5].

В отношении еще одного препарата этой группы — цертолизумаба пэгола (ЦЗП) — рекомендации другие: с учетом минимального переноса ЦЗП через плаценту (благодаря особенностям структуры) его применение можно не прерывать на протяжении всего периода беременности и

Обновленные рекомендации EULAR по применению БПВП и ГИБП при планировании и наступлении беременности (2016) [5]

Препарат	Применение допустимо в период планирования беременности	Применение допустимо в I триместре	Применение допустимо во II–III триместре	Применение допустимо в период грудного вскармливания
Инфликсимаб	+	+	Прекратить введение к 20-й неделе гестации	+
Этанерцепт	+	+	Прекратить введение к 30–32-й неделе гестации	+
Адалимумаб	+	+	Прекратить введение к 20-й неделе гестации	+
ЦЗП	+	+	+	+
Голимумаб	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	+
Тоцилизумаб	—	—	—	—
Анакинра*	+ ^a	+ ^a	+ ^a	—
Абатацепт	—	—	—	—
Ритуксимаб	+ ^b	+ ^b	Риск деплеции В-клеток и цитопении у плода	—
Белимумаб	Данных недостаточно	Данных недостаточно	Данных недостаточно	—
Устекинумаб	То же	То же	То же	—

Примечание. БПВП — базисные противовоспалительные препараты, EULAR (European League against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига.

* — препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации; ^a — отсутствуют другие, хорошо изученные, варианты терапии;

^b — применение других лекарственных препаратов не позволяет достигнуть контроля над активностью заболевания.

Подробную информацию о применении препаратов во время беременности смотрите в инструкциях к лекарственным препаратам в разделах «Беременность и грудное вскармливание» (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Применение ЦЗП (Симзия®) во время беременности не рекомендовано за исключением случаев явной необходимости. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение по крайней мере 10 нед после его окончания. Если лечение препаратом Симзия® необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008 (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

грудного вскармливания [5], что нашло подтверждение в ряде исследований (см. таблицу) [6, 7].

Хотя данных о необходимости обязательного продолжения терапии во время беременности все больше, вопрос о применении тех или иных препаратов в этот важный для женщины период является очень сложным. Не всегда пациентка хорошо информирована о последних достижениях современной медицины. Кроме того, разные специалисты, которых женщина встречает на своем пути к материнству (ревматолог, гинеколог, гастроэнтеролог, терапевт и др.), могут иметь неодинаковый личный опыт ведения беременности и давать противоречивые рекомендации. В связи с этим неудивительно, что многие пациентки не могут найти однозначные ответы на волнующие их вопросы и наиболее безопасно чувствуют себя только после отмены всех препаратов на время беременности. Однако для женщины с иммуновоспалительным заболеванием это определенно не лучший путь к рождению здорового ребенка.

Таким образом, очевидно, что при лечении пациенток детородного возраста необходимо принимать во внимание вопросы планирования семьи. Решение о лекарственной терапии во время беременности и кормления грудью должно основываться на профессиональной точке зрения ряда специалистов (ревматолога, гастроэнтеролога, гинеколога), а желание пациентки иметь полноценную семью и детей должно безусловно учитываться при принятии этих решений.

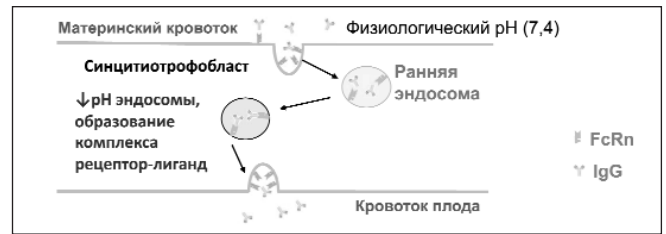
Профессор, д.м.н. Г.В. Лукина (руководитель Московского городского ревматологического Центра ГБУЗ МКНЦ ДЗМ) в своем докладе подчеркнула необходимость получения новой информации по обсуждаемой проблеме. Известно, что беременных, как правило, не включают в клинические исследования эффективности новых лекарственных препаратов из-за возможных рисков как для матери, так и для плода [8]. При этом примерно половине пациенток, страдающих РА [2, 9], анкилозирующим спондилитом (АС) [9] или псориатическим артритом (ПсА) [10, 11], требуется назначение лекарственной терапии во время беременности.

Ингибиторы ФНО α , являющиеся моноклональными антителами, относятся к высокоэффективным средствам лечения многих иммуновоспалительных заболеваний. Большинство из них представляют собой достаточно крупные молекулы, которые проходят через плацентарный барьер путем активного транспорта [12, 13] (см. рисунок) с помощью синцитиотрофобластов, на которых, начиная со II триместра беременности, появляются специфические FcRn-рецепторы [14].

FcRn pH-зависимо связываются с Fc-фрагментом IgG, и благодаря этому связыванию обеспечивается транцитоз антител из материнского кровотока в кровотока плода [14]. Это требует прекращения применения большинства ингибиторов ФНО α во время беременности [5].

ЦЗП практически не проникает через плацентарный барьер из-за отсутствия Fc-фрагмента в его молекуле, что позволяет применять этот препарат на протяжении всего периода беременности и грудного вскармливания [5].

В исследовании с участием 16 беременных пациенток [11] (пациенток с РА, 3 — с болезнью Крона (БК), по 1 — с АС и ПсА) и 14 новорожденных было показано, что уровень ЦЗП в 13 из 14 образцов младенческой крови был меньше нижнего предела количественного определения как при рождении, так и во всех образцах на 4-й и 8-й неделях жизни



FcRn-опосредованный активный перенос IgG. Активный перенос IgG через плаценту опосредован неонатальным Fc-рецептором (FcRn), связывающимся с участком Fc в молекуле антител [14]. Схематическое представление активного переноса IgG через плаценту [34]

[6]. Профиль переносимости ЦЗП соответствовал ранее известному [6]. Данные этого исследования свидетельствуют об отсутствии внутриутробного воздействия ЦЗП на плод и в будущем смогут стать обоснованием назначения препарата при планировании беременности и в гестационном периоде в случае необходимости применения ингибиторов ФНО α .

Известно, что даже у пациенток с ремиссией иммуновоспалительного заболевания в период беременности существует риск развития обострения в послеродовом периоде [2, 11]. У многих из них обострение развивается в результате отмены терапии, это связано с опасениями, что препарат попадет в грудное молоко [15]. В соответствии с современными представлениями эффективность перехода препаратов в грудное молоко зависит от размера молекулы вещества и ее липофильности [16]. Биологические препараты в целом характеризуются низкой биодоступностью из-за большого размера их молекул, с одной стороны, и протеолитической среды желудочно-кишечного тракта — с другой. Основная часть иммуноглобулинов разрушается под действием протеолитических ферментов желудка и кишечника [17]. Тем не менее FcRn-рецепторы, экспрессирующиеся на кишечном эпителии, могут участвовать во всасывании непереваренного IgG [18]. Поскольку на основании общих данных полностью исключить возможность попадания препарата в материнское молоко и с ним в организм ребенка невозможно, изучение этого вопроса представляет особый интерес.

Так, в исследовании, в которое было включено 17 женщин с установившейся лактацией (7 пациенток с РА, 3 — с ПсА, 2 — с АС и 5 — с БК), получивших минимум 3 дозы ЦЗП к моменту первого забора образца молока, было показано, что максимальная концентрация ЦЗП в грудном молоке составила <1% от ожидаемой терапевтической концентрации в плазме крови матери (0,0758 мкг/мл). Средняя суточная доза ЦЗП, получаемая младенцем, была минимальной (0–0,0104 мг/кг в день). Медиана относительной детской дозы ЦЗП (0,15%) находилась в безопасном для грудного вскармливания диапазоне (<10%). Профиль переносимости ЦЗП соответствовал ранее известному [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЦЗП может быть предпочтительным препаратом у пациенток, нуждающихся в биологической терапии, на этапе планирования беременности, во время беременности и в послеродовом периоде.

В докладе *д.м.н. Д.И. Абдулганиевой* (заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России)

СИМПОЗИУМ

были освещены собственные данные, касающиеся эффективности терапии и качества жизни пациентов, страдающих ВЗК [19]. Отмечено, что ухудшение качества жизни при ревматических заболеваниях и ВЗК оказывает существенное влияние как на фертильность [20, 21], так и на желание и уверенность женщины родить и воспитать здорового ребенка.

Выше уже упоминалось о сложностях, с которыми сталкиваются пациентки на этапе планирования беременности. Когда же долгожданная беременность наступает, наблюдается феномен «ускользания» от динамического врачебного контроля: пациентки исчезают из поля зрения специалиста, нередко появляясь уже на 14–18-й неделе гестации, когда прерывание беременности крайне затруднительно.

На вопрос, почему, существует, как правило, один ответ: боязнь того, что врач запретит рожать.

Иллюстрацией этого является исследование, проведенное В. Mills и соавт. [22]. В нем приняли участие 154 женщины детородного возраста с ревматическими заболеваниями, которых спрашивали об их сомнениях и беспокойстве, связанных с основным заболеванием, беременностью, лактацией и исходом. 51,6% пациенток отметили, что диагноз изменил их представления о беременности: появились опасения, вызванные необходимостью отмены терапии, высокой вероятностью обострения заболевания во время беременности или после ее разрешения, а также возможным негативным влиянием терапии на ребенка в случае ее продолжения.

Вместе с тем в медицинской литературе постепенно накапливаются обнадеживающие данные об исходах беременности на фоне терапии ингибиторами ФНО α [23]. Однако врач обязан, обладая достоверной информацией, проинформировать больную о наиболее вероятных терапевтических и акушерских осложнениях, хотя окончательное решение о сохранении беременности принимает сама пациентка. Врачебное сообщество, со своей стороны, должно оказывать женщине максимальную поддержку независимо от ее решения. Целесообразно также привлекать к обсуждению таких вопросов и родственников пациентки.

Что касается мужской фертильности, то это тема поднимается достаточно редко. Данных о влиянии ингибиторов ФНО α на показатели спермы мало. В исследовании *in vitro* было установлено, что ФНО α повышает выживаемость гамет в семенных канальцах мужчины. В клиническом исследовании с участием мужчин с ВЗК, получавших инфликсимаб, было продемонстрировано снижение у них качества спермы [24]. Вместе с тем в другом плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучалось влияние од-



Д.м.н. Д.И. Абдулганиева

нократной дозы ЦЗП (400 мг) на качество спермы у здоровых взрослых мужчин, было показано, что однократное введение препарата не влияет на показатели спермограммы [25].

Известно, что при планировании и ведении беременности у пациенток с любыми хроническими заболеваниями врачи сталкиваются с рядом ограничений — как диагностических, так и касающихся возможностей лечебных воздействий. Поэтому здесь очень важны мультидисциплинарный подход и тесное взаимодействие специалистов, что не исключает и индивидуальную работу с пациентами. Так, при проведении школ для пациентов одной из наиболее востребованных является именно тема планирования беременности на фоне заболевания, поскольку женщины очень озабочены своим будущим и хотят иметь нормальную семью и здоровых детей.

К.м.н. Е.А. Трофимов (доцент кафедры терапии и ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.М. Мечникова») поделился опытом ведения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в Санкт-Петербурге.

Совместное ведение беременных с ревматическими заболеваниями врачами разных специальностей — это вынужденная мера, так как в каждой конкретной ситуации необходимо ответить на множество вопросов: о потенциальных рисках планируемой беременности при наличии, например, РА или системной красной волчанки, возможности применения тех или иных диагностических методов, назначения иммуносупрессантов и других препаратов, показаний к прерыванию беременности, вариантах родоразрешения и т. д. Помимо этого, важно учитывать и коморбидные состоя-



К.м.н. Е.А. Трофимов

ния, которые существенно влияют на тактику ведения таких пациенток (артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфекционные осложнения и др.).

Плановая работа с пациентками должна включать также информирование о возможности рождения здорового ребенка при достижении ремиссии или низкой активности заболевания и необходимости контрацепции при обострениях, о применении иммуносупрессантов, ГИБП и других лекарственных средств. Вместе с тем появление в арсенале ревматологов и гастроэнтерологов ингибитора ФНО α с уникальной структурой — ЦЗП — существенно расширило терапевтические возможности для беременных.

Представленный Е.А. Трофимовым опыт показал, что в целом нет значимых различий при рождении здорового доношенного ребенка у пациенток, страдающих иммуновоспалительными заболеваниями и другой соматической пато-



Д.м.н. А.М. Ли́ла, д.м.н. Г.В. Лукина и к.м.н. Ю.Б. Успенская отвечают на вопросы участников симпозиума

логией, однако частота прерывания беременности у них может быть выше, чем в общей популяции. Из 111 беременных, включенных в анализ, прерывание беременности было выполнено у 11, чаще всего из-за предшествующего длительного приема метотрексата или других цитостатических препаратов. Одним из факторов неблагоприятного течения беременности являлось обострение существующего заболевания с наличием выраженного болевого синдрома и высоким уровнем СРБ.

Следует подчеркнуть и важность кооперации с педиатрами для адекватного динамического наблюдения за младенцами, которые родились у пациенток с иммуновоспалительными заболеваниями, так как многие матери нуждаются в приеме ряда лекарственных препаратов уже после успешных родов.

Доклад к.м.н. Ю.Б. Успенской (доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) был посвящен ведению пациенток с ВЗК (БК и язвенным колитом – ЯК) с позиции акушера-гинеколога. У беременных эти заболевания нередко протекают с тяжелыми атаками и могут сопровождаться угрожающими жизни матери и ребенка осложнениями [26].

Известно, что пациентки с ЯК и БК в целом имеют меньше детей, чем женщины в общей популяции, хотя частота бесплодия у них не превышает популяционный показатель (за исключением случаев течения заболевания с сопутствующими тяжелыми осложнениями или требующих лечения) [27, 28]. Причинами этого являются добровольный отказ от деторождения из-за опасения возникновения у ребенка врожденных пороков развития (18%), генетических аномалий (15%), а также отсутствия достоверной информации о возможном тератогенном действии препаратов, применяемых для лечения основного заболевания. Примечательно, что более трети больных с ВЗК отказываются от деторождения по рекомендации лечащего врача [27]. В связи с этим важно информировать врачей о существующих возможностях ведения беременности при наличии у пациентки ВЗК. Не менее актуальной является проблема комплаентности – до 40% беременных с ВЗК не-

регулярно или неправильно принимают лекарственные препараты или совсем отказываются от лечения из-за упомянутых ранее опасений и недоверия к врачу [29].

Вместе с тем в настоящее время имеются рекомендации профессиональных сообществ ведущих стран Европы и США по ведению беременных с ВЗК, в которых прописан главный принцип – безопасный контроль активности ВЗК во время беременности, при этом большая часть лекарственных препаратов для лечения ЯК и БК не требуют отмены в этот период (за исключением метотрексата) [29, 30].

Активность ВЗК во время беременности, в отличие от ряда ревматических заболеваний, во многом определяется их активностью в момент зачатия [26]. При наличии ремиссии ЯК и БК на момент беременности в трети случаев в дальнейшем развивается реактивация воспалительного процесса. Эти данные совпадают с таковыми у небеременных пациенток за тот же период [26]. Одной из значимых причин этого является отмена пациенткой терапии после подтверждения факта наступления беременности. Обострения заболевания чаще развиваются в I триместре беременности или ближе к родам. Обсуждается несколько причин этого явления. Согласно ранее существовавшим представлениям, во время беременности возникает состояние иммуносупрессии, поскольку плод несет в себе чужеродные для матери антигены. Однако функциональная активность иммунной системы на протяжении беременности претерпевает существенные изменения, что физиологически оправданно. Так, в I триместре активируются провоспалительные процессы, необходимые для нормальной имплантации плодного яйца в матке. Весь II триместр и большую часть III триместра идет переключение на Th2-иммунный ответ, сопровождающийся низкой активностью иммунной системы. А вот в конце III триместра происходит очередная активация иммунной системы – это подготовка к родам, к «отторжению» почти зрелого плода [32]. Физиологическая реактивация иммунной системы может как в начале беременности, так и накануне родов совпадать с обострением ВЗК, особенно при отсутствии адекватной терапии.

Неблагоприятное влияние ВЗК на течение беременности не отличается от наблюдаемого при ревматической па-

тологии — это повышение риска невынашивания беременности, а также риска рождения маловесных детей [33]. Следует подчеркнуть, что эти риски ассоциированы с высокой активностью воспалительного процесса во время беременности, что еще раз указывает на необходимость адекватного контроля воспалительного процесса в кишечнике.

Для решения этой чрезвычайно актуальной проблемы на базе Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова работает междисциплинарная команда, координируемая Ю.Б. Успенской. Эта команда объединяет акушеров-гинекологов, гастроэнтерологов, генетиков и клинических психологов. Комплексный подход к ведению пациенток позволяет подготовить их к беременности, контролировать активность заболевания на протяжении периода гестации и улучшать ее исходы.

В качестве иллюстрации работы междисциплинарной команды приведем следующий клинический пример.

В клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева обратилась женщина 25 лет с беременностью сроком 14 нед. Из анамнеза известно, что пациентка страдает БК с 2010 г. Заболевание дебютировало болью в околопупочной области, жидким стулом до 6–7 раз в сутки, лихорадкой до 38 °С. Спустя 2 года пациентке была проведена колоноскопия и выявлено поражение толстой кишки. При этом тонкая кишка обследована не была, хотя известно, что БК может поражать весь желудочно-кишечный тракт. Во время обострений пациентка получала глюкокортикостероиды (ГК) и препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Вне обострений эпизодически принимала препараты 5-АСК в дозе ниже терапевтической.

В 2016 г. наступила первая беременность, со срока 6 нед — неразвивающаяся. В мае-июле 2017 г. диагностированы повторные двусторонние абсцессы бартолиновых желез, произведено их вскрытие и дренирование. В апреле 2017 г. во время колоноскопии у пациентки были выявлены эрозивные поражения восходящий, поперечной ободочной и прямой кишки. Лечение не назначалось. Больная продолжала самостоятельно нерегулярно принимать препараты 5-АСК.

В сентябре 2017 г. на фоне клинической ремиссии БК наступила вторая беременность. На ранних сроках беременность сопровождалась симптомами токсикоза средней степени тяжести. На 6–7-й неделе беременности у пациентки вновь развился абсцесс бартолиновой железы, который спонтанно вскрылся. При обследовании во влагалище было выявлено наружное отверстие свищевого хода. Высказано предположение об образовании ректовагинального свища. Проводилась санация влагалища. Дополнительные диагностические мероприятия для выяснения этиологии абсцессов и свища не осуществлялись. С 7-й недели беременности больная отметила появление учащенного жидкого стула до 5–6 раз в сутки с примесью слизи и крови, в связи с чем был возобновлен прием месалазина в дозе 2 г/сут без значимого клинического эффекта.

При обследовании обращали на себя внимание дефицит массы тела (44 кг, индекс массы тела 16,5 кг/м²), лабораторные признаки железодефицитной анемии, гипоальбуминемии; уровень СРБ превышал нормальные значения в три раза; при УЗИ обнаружено утолщение кишечной стенки (до 4–5 мм) на всем протяжении толстой кишки.

Анализ текущего статуса: БК хронического рецидивирующего течения, средней степени активности. Абсцессы барто-

линовых желез с образованием ректовагинального свища, по-видимому, служат проявлениями свищевой формы БК с периаанальными поражениями. Состояние пациентки осложнено наличием железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, дефицитом массы тела на фоне беременности в отсутствие базисной терапии основного заболевания. Учитывая клинические данные, есть риск развития тяжелой атаки БК и образования новых свищей.

Какова тактика ведения пациентки?

Вариант 1: прерывание беременности, дополнительное обследование, оперативное лечение свищей.

Вариант 2: прерывание беременности, дополнительное обследование, назначение тиопуринов, ГИБП.

Вариант 3: пролонгирование беременности, дополнительное обследование, назначение тиопуринов.

Вариант 4: пролонгирование беременности, назначение ГК, антибиотиков, ГИБП (ЦЗП).

Какой вариант ведения пациентки выбрать?

Варианты 1 и 2: согласно существующим представлениям, прерывание беременности не только не улучшает состояние пациенток с ВЗК, но и может спровоцировать тяжелое обострение. Кроме того, необоснованное прерывание беременности может стать причиной тяжелой психологической травмы у женщины с отягощенным акушерским анамнезом.

Вариант 3: пациенткам, получающим поддерживающую терапию тиопуринами, рекомендуется ее продолжение при беременности [30]. Начинать применение тиопуринов у «тиопурин-наивных» пациенток во время беременности не рекомендуется из-за риска развития токсических реакций, идиосинкразии, а также невозможности в короткие сроки достичь адекватного клинического ответа (полный клинический ответ наступает через 3–4 мес терапии).

Вариант 4: пролонгирование беременности, назначение ГК, антибиотиков, ГИБП (ЦЗП). Эта тактика ведения пациентки была выбрана в данном клиническом наблюдении.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по изучению ВЗК (European Crohn's and Colitis Organisation — ECCO) выбор ЦЗП при БК может быть предпочтительным при инициации терапии ингибитором ФНОα во время беременности.

«Рекомендации ECCO [29]

ECCO Положение 5D, 2015

Инфликсимаб и адалимумаб проходят через плаценту, и применение этих ингибиторов ФНОα позже II триместра приводит к тому, что уровень их в крови новорожденных превышает уровень препарата в крови матери (уровень доказательности — 3). На основании совместного решения лечащего врача и пациентки для минимизации трансплацентарного переноса терапию этими ингибиторами ФНОα следует прервать на 24–26-й неделе беременности (уровень доказательности — 3).

Поскольку уровень трансплацентарного переноса ЦЗП очень низкий, он может быть предпочтительным в случае иницирования терапии ингибиторами ФНОα во время беременности (см. примечание к таблице в отношении применения ЦЗП при беременности и в период лактации).

СИМПОЗИУМ

Назначение ГК, применение которых допустимо во время беременности, обусловлено необходимостью купирования воспалительного процесса в кишечнике. Антибактериальная терапия показана при наличии перианальных поражений, возможно также назначение метронидазола и ципрофлоксацина недлительными курсами [30, 31].

Таким образом, на симпозиуме обсуждались вопросы, решение которых должно способствовать созданию эффективной модели взаимодействия врачей разных специальностей, вовлеченных в ведение пациентов репродуктивного возраста обоего пола с иммуновоспалительными заболева-

ниями. В ближайшее время необходимо разработать комплексную программу, включающую образовательные мероприятия для врачей и рекомендации по данной проблеме, а также создание на базе, например ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, консультативного референс-центра, куда смогут обращаться как врачи, так и пациенты (по электронной почте или посредством видеоконференцсвязи) при возникновении вопросов, касающихся планирования семьи и ведения беременности при ревматических заболеваниях и ВЗК, назначения и продолжения терапии БПВП и ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*. 2008;59(9):1241-8. doi: 10.1002/art.24003
2. Meyer O. Making pregnancy safer for patients with lupus. *Joint Bone Spine*. 2004;71(3):178-82. doi: 10.1016/S1297-319X(03)00155-6
3. Malek A, Sager R, Kuhn P, et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248-55. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172
4. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011
5. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
6. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:228-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
7. Clowse MEB, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
8. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, et al. Proceedings from the American college of rheumatology reproductive health summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res*. 2015;67(3):313-25. doi: 10.1002/acr.22516
9. Van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, et al. Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:64. doi: 10.1186/s13075-017-1269-1
10. Mouyis MA, Thornton CC, Williams D, Giles IP. Pregnancy outcomes in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2017;44:128-9. doi: 10.3899/jrheum.160929
11. Polachek A, Li S, Polachek IS, et al. Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:740-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.002
12. Ostensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(3):470-5. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.004
13. Ng SW, Mahadevan U. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Exp Rev Clin Immunol*. 2014;9(2):161-74. doi: 10.1586/eci.12.103
14. Roopenian DC, Akilesh Sh. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:715-25. doi: 10.1038/nri2155
15. Julsgaard M, Nьrsgaard M, Hvas CL, et al. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(8):958-66. doi: 10.3109/00365521.2014.920913
16. Hale TW, Hartmann PE. The Transfer of medications into human milk in textbook of human lactation. 2007;Ch. 24:472-4.
17. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442-74. doi:10.3390/nu3040442
18. Zelikin N, Ehrhardt C, Healy AM. Materials and methods for delivery of biological drugs. *Nat Chem*. 2016;8:997-1007. doi: 10.1038/nchem.2629
19. Бодрягина ЕС, Абдулганиева ДИ, Яхин КК, Одинцова АХ. Сравнительный анализ качества жизни и психологических особенностей пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Эксперимен-
20. тальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;(10):13-9 [Bodyagina ES, Abdulganieva DI, Yakhin KK, Odintsova AH. Comparative analysis of life quality and psychological features of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2013;(10):13-9 (In Russ.)].
21. Ostensen M. Rheumatoid arthritis: The effect of RA and medication on female fertility. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:518-9. doi: 10.1038/nrrheum.2014.113
22. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, et al. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):855-66. doi: 10.1111/apt.13354
23. Mills B, Dao Kh, Tecson K, et al. Perceptions and outcomes of pregnancy and lactation in patients with rheumatic diseases. *ACR 2017*. Abstract Number 355.
24. Bröms G, Granath F, Ekbom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-Tumor Necrosis Factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):234-41. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.039
25. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):395-9. doi: 10.1097/01.MIB.0000164023.10848.c4
26. D'Hauterive SP, Kessler S, Ruggeri P, et al. Certolizumab pegol treatment does not result in a decrease in semen quality: results from a phase 1 study. *EULAR 2012*; Poster FRI0160.
27. Abhyankar A, Ham M, Moss AS. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):460-6. doi: 10.1111/apt.12417
28. Olsen KØ, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):15-9.

С И М П О З И У М

- doi: 10.1053/gast.2002.30345
28. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;58(2):229-37. doi: 10.1016/S0020-7292(97)00088-X
29. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;107-124. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju006
30. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150(3):734-57.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.003
31. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut.* 2003;52(2):159-61. doi: 10.1136/gut.52.2.159.
32. Mor G, Ingrid Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
33. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2750-61. doi: 10.1007/s10620-015-3677-x
34. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646. doi: 10.1155/2012/985646. Epub 2011 Oct 1.

Поступила 20.02.2018

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